

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

Elaborées par le Conseil des Organisations internationales des Sciences
médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation mondiale de
la Santé (OMS)

CIOMS

Genève

2003

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....

HISTORIQUE.....

INTRODUCTION.....

**INSTRUMENTS ET LIGNES DIRECTRICES
INTERNATIONAUX.....**

**PRINCIPES GENERAUX
D'ETHIQUE.....**

PRÉAMBULE.....

LES LIGNES DIRECTRICES.....

1. Justification éthique et validité scientifique de la recherche biomédicale impliquant des sujets humains
2. Comités d'éthique
3. Evaluation éthique de la recherche promue par un organisme extérieur
4. Consentement éclairé individuel
5. Obtention du consentement éclairé : Information essentielle pour les sujets pressentis
6. Obtention du consentement éclairé : Obligations des promoteurs et des investigateurs
7. Incitation à participer à la recherche
8. Bénéfices et risques de la participation à l'étude
9. Limitations spécifiques du risque lorsque la recherche implique des personnes incapables de donner un consentement éclairé
10. Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées
11. Choix du témoin dans les essais cliniques
12. Répartition équitable des contraintes et des bénéfices dans le choix des groupes de sujets de recherche
13. Recherche impliquant des personnes vulnérables
14. Recherche impliquant des enfants
15. Recherche impliquant des personnes qui en raison de troubles mentaux ou comportementaux ne sont pas capables de donner un consentement suffisamment éclairé
16. Les femmes en tant que sujets de recherche
17. Les femmes enceintes en tant que sujets de recherche
18. Préserver la confidentialité
19. Droit à traitement et dédommagement des sujets ayant subi un préjudice

20. Renforcement des compétences en matière d'évaluation éthique et scientifique et de recherche biomédicale

21. Obligation éthique des promoteurs extérieurs de fournir des prestations de santé.

Annexe 1 : Eléments à inclure dans un protocole (ou documentation connexe) pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains

Annexe 2 : La Déclaration d'Helsinki

Annexe 3 : Les phases des essais cliniques de vaccins et médicaments

Annexe 4 : Membres du Comité directeur

Annexe 5 : Consultation sur la révision/mise à jour des *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains* (mars 2000) : Participants

Annexe 6 : Commentateurs des projets de lignes directrices (organisations et individus)

REMERCIEMENTS

Le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) remercie le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA de sa contribution financière substantielle à l'élaboration des *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains* de 2002. L'Organisation mondiale de la Santé y a apporté, elle aussi, une contribution généreuse par l'intermédiaire de ses départements Santé et Recherche génésiques, Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques, Vaccins et produits biologiques, VIH/SIDA/Maladies sexuellement transmissibles, ainsi que du Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales. Le CIOMS a toujours eu libre accès aux services et installations de l'Organisation mondiale de la Santé.

Le CIOMS remercie en outre vivement la Finlande, la Suisse, l'Académie suisse des sciences médicales, le Fogarty International Center des Instituts nationaux de la Santé des Etats-Unis d'Amérique et le Conseil de la recherche médicale du Royaume-Uni du soutien financier qu'ils ont apporté au projet.

Un certain nombre d'institutions et d'organisations y ont apporté des contributions précieuses en mettant gracieusement leurs experts à la disposition du CIOMS pour les trois réunions qui se sont tenues dans le cadre du travail de révision. Elles ont été hautement appréciées.

Le parachèvement des divers projets de texte a été confié au professeur Robert J. Levine, consultant du projet et président du comité directeur, dont la connaissance approfondie et la compréhension du domaine sont remarquables. Il a été assisté très

efficacement par le docteur James Gallagher, du secrétariat du CIOMS, qui a géré le débat électronique et s'est chargé d'intégrer au texte ou d'y refléter les nombreuses observations reçues. Il a en outre parachevé la rédaction du texte. On citera par ailleurs le groupe de rédaction informel chargé de veiller à ce que les différentes cultures trouvent leur place dans le processus. Les membres de ce groupe, auxquels se sont joints deux membres du secrétariat du CIOMS, se sont réunis pendant cinq jours à New York en janvier 2001 et ont continué pendant plusieurs mois à dialoguer électroniquement entre eux et avec le secrétariat pour établir le troisième projet de texte, affiché sur le site Web du CIOMS en juin 2001. Il s'agit de Fernando Lolas Stepke (président), John Bryant, Leonardo de Castro, Robert Levine, Ruth Macklin, et Godfrey Tangwa. Ils ont repris leurs travaux à partir d'octobre 2001, avec Florencia Luna et Rodolfo Saracci, et ont collaboré à l'élaboration du quatrième projet de texte. Leur contribution s'est révélée inestimable.

L'intérêt et les commentaires exprimés par les nombreuses organisations et personnes qui ont fait connaître leurs réactions aux différents projets de lignes directrices affichées sur le site Web du CIOMS ou diffusés de toute autre manière, sont ici salués (Annexe 6).

Au CIOMS, Sev Fluss a répondu avec imagination à toutes les sollicitations par des conseils et des commentaires constructifs et Mme Kathryn Chalaby-Amsler a fait face avec compétence à une charge de travail administratif et de secrétariat parfois considérable.

HISTORIQUE

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

En association avec l'OMS, le CIOMS a entamé à la fin des années 1970 des travaux sur l'éthique et la recherche biomédicale. A cette époque, certains Etats membres de l'OMS venant d'accéder à l'indépendance mettaient en place des systèmes de santé. L'OMS n'était pas alors en mesure de promouvoir l'éthique en tant qu'élément des soins de santé ou de la recherche. C'est alors que le CIOMS a entrepris, en coopération avec l'OMS, d'élaborer des lignes directrices pour «indiquer comment les principes éthiques applicables à la recherche biomédicale sur des sujets humains, tels que définis dans la Déclaration d'Helsinki, pouvaient être suivis d'effets notamment dans les pays en développement, compte tenu de leurs cultures ainsi que des conditions socio-économiques, des législations nationales et des modalités d'administration et de gestion de ces pays». L'Association médicale mondiale avait adopté la toute première version de la Déclaration d'Helsinki en 1964, puis une version modifiée en 1975. Le résultat de cette initiative conjointe CIOMS/OMS a pris la forme, en 1982, des *Lignes directrices internationales d'éthique proposées pour la*

recherche biomédicale impliquant des sujets humains.

La période qui a suivi a été marquée par le déclenchement de la pandémie de VIH/SIDA et par toute une série de propositions d'essais à grande échelle de vaccins et de médicaments en vue de traiter ce syndrome. Cette situation a suscité de nouveaux problèmes éthiques dont on n'avait pas conscience lors de l'élaboration des *Lignes directrices proposées*. Mais d'autres facteurs ont joué un rôle – avancées rapides de la médecine et de la biotechnologie, évolution des pratiques en matière de recherche, comme les essais sur le terrain multinationaux ou l'expérimentation impliquant des groupes de population vulnérables, et évolution de l'opinion dans les pays riches comme dans les pays pauvres pour qui la recherche impliquant des sujets humains était désormais considérée comme essentiellement bénéfique et non menaçante. La Déclaration d'Helsinki a été remaniée à deux reprises dans les années 1980 – en 1983 et en 1989. Le moment était venu de réviser et d'actualiser les lignes directrices de 1982 et le CIOMS, avec la coopération de l'OMS et de son programme mondial sur le SIDA, s'est attelé à la tâche. Il en est résulté deux séries de lignes directrices : en 1991, les *Lignes directrices internationales pour l'examen éthique des études épidémiologiques* et, en 1993, les *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*.

Après 1993, des problèmes d'éthique se sont posés à propos desquels les Lignes directrices du CIOMS ne comportaient aucune disposition précise. Il s'agissait principalement des essais cliniques contrôlés faisant intervenir des investigateurs extérieurs et effectués dans des pays ayant peu de ressources, et de l'utilisation de comparateurs autres qu'une intervention efficace avérée. Dans ces pays, on ressentait le besoin de solutions de santé publique à faible coût faisant appel à des technologies appropriées et, en particulier pour le VIH/SIDA, à des médicaments ou des vaccins que les pays les plus pauvres n'avaient pas les moyens de financer. Cette question a suscité des avis divergents chez les commentateurs. D'aucuns plaidaient, s'agissant des pays ayant peu de ressources, pour des essais d'interventions qui pourraient être moins efficaces que le traitement disponible dans des pays plus riches mais qui seraient également moins onéreuses. Tous les efforts de recherche tendant à trouver des solutions publiques adaptées aux pays en développement ne devaient pas être rejetés comme étant contraires à l'éthique, affirmaient-ils. Le cadre dans lequel toute recherche s'inscrit devait être pris en considération. La prise de décision locale devait être la norme. Il fallait se garder de tout paternalisme des pays riches vis à vis des pays pauvres. Le défi consistait à encourager la recherche en vue d'apporter des solutions locales au fardeau des maladies un peu partout dans le monde tout en arrêtant des indications claires pour prévenir toute exploitation des communautés et individus vulnérables.

A l'opposé de cette argumentation, d'autres commentateurs estimaient que de tels essais constituaient ou risquaient de constituer une exploitation des pays pauvres par les pays riches et étaient donc intrinsèquement contraires à l'éthique. Les facteurs économiques ne devaient pas avoir d'incidence sur les considérations éthiques. Les pays riches ou l'industrie pharmaceutique avaient les moyens de rendre disponibles les traitements efficaces avérés pour servir de comparateurs. Certains pays à faible revenu avaient déjà procuré à leurs malades du VIH/SIDA des traitements efficaces avec leurs propres moyens.

Ce désaccord a rendu la révision et l'actualisation des Lignes directrices de 1993 plus délicates. Au bout du compte, il est apparu clairement que ces vues divergentes étaient inconciliables même si les tenants de la première position estimaient que le nouveau projet de lignes directrices avait mis en place des protections efficaces contre l'exploitation. Le commentaire de la Ligne directrice en question (11) fait état de ce conflit non résolu voire insoluble.

La révision/actualisation des Lignes directrices de 1993 a débuté en décembre 1998 et un avant-projet établi par le consultant du CIOMS pour le projet a été examiné par le comité directeur du projet qui s'est réuni en mai 1999. Le comité a proposé un certain nombre d'amendements et dressé la liste des questions à propos desquelles il était souhaitable d'établir de nouvelles lignes directrices ou de réviser les lignes directrices existantes; il a recommandé la réalisation d'un certain nombre d'études sur ces questions et en a désigné les auteurs et commentateurs, pour présentation et examen lors d'une consultation intérimaire par le CIOMS. On a estimé qu'une réunion de consultation intérimaire des membres du comité directeur avec les auteurs des études demandées et les commentateurs désignés, suivie d'un nouveau remaniement du texte, puis une diffusion électronique et l'examen des commentaires reçus en retour seraient plus utiles au projet que le processus initialement envisagé, consistant à achever la révision en une seule phase supplémentaire. Aussi cette consultation a-t-elle été organisée en mars 2000, à Genève.

A cette consultation, des progrès ont été enregistrés dans le travail de révision et un certain nombre de points de désaccord ont été examinés. Les huit études préalablement commandées ont été présentées, commentées et examinées. Le travail de la consultation s'est poursuivi dans le cadre de groupes de travail électroniques ad hoc au cours des semaines qui ont suivi et le résultat a été utilisé pour l'élaboration du troisième projet de texte. Les études réalisées pour la consultation ont fait l'objet d'une publication du CIOMS : *Biomedical Research Ethics: Updating International Guidelines. A Consultation* (décembre 2000).

Un groupe de travail informel de remaniement du texte composé de huit personnes provenant d'Afrique, d'Asie, d'Amérique latine, des Etats-Unis d'Amérique et du Secrétariat du CIOMS s'est réuni à New York en janvier 2001; ses membres ont par la suite dialogué électroniquement entre eux ainsi qu'avec le Secrétariat du CIOMS. Un projet révisé a été affiché sur le site Web du CIOMS en juin 2001 et très largement diffusé par ailleurs. Nombre d'organisations et d'individus ont formulé des commentaires, certains détaillés, certains critiques. Les vues exprimées sur certaines positions, notamment sur les essais contrôlés sous placebo, étaient contradictoires. Pour la révision subséquente, deux membres venant d'Europe et d'Amérique latine ont été adjoints au groupe chargé de remanier le texte. Le projet qui en est issu a été affiché sur le site Web en janvier 2002 en vue de la Conférence du CIOMS de février–mars 2002.

La Conférence du CIOMS a été convoquée pour examiner et, dans toute la mesure du possible, approuver un projet définitif à soumettre à l'approbation finale du Comité exécutif du CIOMS. Outre les représentants des organisations membres du CIOMS, on comptait parmi les participants des spécialistes de l'éthique et de la recherche de tous les continents. Ils ont examiné le projet de lignes directrices, point par point, et proposé des modifications. La Ligne directrice 11, *Choix du témoin dans les essais*

cliniques, a été remaniée à la Conférence dans le souci d'atténuer les désaccords. Le texte remanié de cette ligne directrice a été examiné de manière très poussée et il a été, en règle générale, bien accueilli. Certains participants, toutefois, ont continué à contester la validité éthique de l'exception à la règle générale limitant l'utilisation du placebo aux circonstances définies dans la ligne directrice; ils ont avancé l'argument que les sujets ne devaient pas être exposés au risque d'un préjudice grave ou irréversible lorsqu'une intervention efficace avérée pouvait l'empêcher et que pareille exposition au risque pouvait constituer une forme d'exploitation. En fin de compte, le commentaire sur la Ligne directrice 11 reflète les positions divergentes sur l'utilisation à des fins de contrôle d'un comparateur autre que l'intervention efficace avérée.

Le nouveau texte, celui de 2002, qui remplace celui de 1993, se compose d'une déclaration de principes généraux d'éthique, d'un préambule et de 21 lignes directrices, assortis d'une introduction et d'un rappel des instruments et lignes directrices antérieurs. Comme les Lignes directrices de 1982 et 1993, la présente publication est destinée à être utilisée, en particulier dans les pays ayant peu de ressources, pour la définition des politiques nationales sur l'éthique de la recherche biomédicale, l'application de standards éthiques au contexte local, et l'établissement ou la redéfinition de mécanismes adaptés d'évaluation éthique des recherches impliquant des sujets humains.

Tous les commentaires sur les Lignes directrices sont les bienvenus. Prière de les adresser au Secrétaire général, Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales, s/c Organisation mondiale de la Santé, CH-1211 Genève 27 Suisse ou par courrier électronique à cioms@who.int

INTRODUCTION

Le présent texte est le troisième d'une série de lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains élaboré par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) depuis 1982. Sa portée et les modalités de son élaboration reflètent bien l'évolution intervenue dans le domaine de l'éthique de la recherche durant le quart de siècle qui s'est écoulé depuis que le CIOMS a entrepris pour la première fois d'apporter ce type de contribution aux sciences médicales et à l'éthique de la recherche. Les Lignes directrices du CIOMS, qui affirment la volonté de voir la Déclaration d'Helsinki s'appliquer dans les pays en développement, reflètent nécessairement l'état et les besoins de la recherche biomédicale dans ces pays, et les incidences sur la recherche multinationale ou transnationale à laquelle ils sont parfois associés.

L'un des problèmes que posent les principes d'éthique, principalement pour ces pays, même s'il est peut-être moins pertinent aujourd'hui que par le passé, est celui de

l'opposition entre universalité et relativisme culturel – vision universaliste contre vision pluraliste. Le défi qui se pose à l'éthique de la recherche au plan international réside dans l'application de principes universels à la recherche biomédicale dans un monde multiculturel où coexistent une multitude de systèmes de santé et où les normes en matière de soins de santé varient considérablement d'un pays à l'autre. Les Lignes directrices posent comme principe que la recherche impliquant des sujets humains ne doit violer aucune norme éthique universellement applicable mais admettre que, sur certains points superficiels, l'application des principes éthiques, par exemple en ce qui concerne l'autonomie individuelle et le consentement éclairé, doit tenir compte des spécificités culturelles tout en respectant dans l'absolu les normes éthiques.

A cette question est associée celle des droits de l'homme des sujets de la recherche, ainsi que ceux des professionnels de la santé en leur qualité de chercheurs dans divers contextes socioculturels, et de la contribution que peuvent apporter les instruments internationaux des droits de l'homme à l'application des principes généraux d'éthique à la recherche impliquant des sujets humains. Cette question met en jeu principalement, mais pas exclusivement, deux principes : le respect de l'autonomie et la protection des personnes et populations vulnérables ou dépendantes. Lors de l'élaboration des Lignes directrices, la contribution potentielle en la matière des instruments et normes des droits de l'homme a été examinée¹, et les auteurs des Lignes directrices ont traduit les vues des commentateurs sur la préservation des droits correspondants des sujets.

A certains domaines de la recherche biomédicale ne correspond aucune ligne directrice précise. On citera par exemple la génétique humaine. Cette discipline est toutefois prise en considération dans le Commentaire sur la Ligne directrice 18 à la rubrique *Confidentialité dans la recherche génétique*. L'éthique de la recherche génétique a fait l'objet d'une étude et d'un commentaire².

Autre champ non représenté : la recherche sur les produits de la conception (recherche sur l'embryon et le fœtus, et recherche sur les tissus fœtaux). La tentative d'élaborer une ligne directrice sur ce sujet n'a pas abouti. La question soulevée était celle du statut moral de l'embryon et du fœtus et de la mesure dans laquelle l'éthique autorise à faire peser un risque sur la vie ou le bien-être de ces entités³.

[1] Andreopoulos, GJ. 2000. Declarations and covenants of human rights and international codes of research ethics, p. 181 à 203 ; et An-Na'im, AA. Commentary, pp. 204-206. In: Levine, RJ, Gorovitz, S, Gallagher, J. (Ed.) *Biomedical Research Ethics : Updating International Guidelines. A Consultation*. Genève, Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales. 1

[2] Clayton, EW. 2000. Genetics research: towards international guidelines, p. 152 à 169; et Qiu, Ren Zong. Commentary, p. 170 à 177. *ibid.*

[3] Macklin, R. 2000. Reproductive biology and technology, p. 208 à 224; et Luna, F. Commentary, p. 225 à 229.

En ce qui concerne l'utilisation de comparateurs dans les études contrôlées, les commentateurs ont soulevé la question du niveau de prise en charge des groupes témoins. Ils soulignent que par «niveau de prise en charge», on entend bien plus que le médicament comparateur ou autre intervention, et que les sujets participant à la

recherche dans les pays pauvres ne bénéficient pas en règle générale du même niveau de prise en charge que les sujets dans les pays plus riches. Ce problème n'est pas traité expressément dans les Lignes directrices.

Sur un point, les Lignes directrices s'écartent de la terminologie de la Déclaration d'Helsinki. Le terme «meilleure intervention en usage» est celui qui est le plus communément utilisé pour décrire le comparateur actif que l'éthique privilégie dans les essais cliniques. Pour de nombreuses indications, toutefois, il existe plus d'une intervention efficace avérée «en usage» et les avis des cliniciens divergent sur le point de savoir laquelle serait supérieure aux autres. Dans d'autres cas où plusieurs interventions efficaces avérées «en usage» coexistent, certains cliniciens experts en considèrent une comme étant supérieure aux autres; certains prescrivent communément une autre intervention parce que la meilleure intervention n'est parfois pas disponible localement, par exemple, ou qu'elle est inabordable ou mal adaptée à l'aptitude de certains patients à adhérer à un régime complexe et rigoureux. Le terme «intervention efficace avérée» (*established effective intervention*) a été retenu dans la Ligne directrice 11 pour décrire toutes ces sortes d'intervention, y compris la meilleure et ses diverses variantes. Dans certains cas, un comité d'éthique peut décider que l'éthique autorise le recours à une intervention efficace avérée comme comparateur, même si pareille intervention n'est pas considérée comme la meilleure en usage.

Le simple fait d'élaborer des lignes directrices d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains ne suffira pas à répondre à toutes les interrogations morales que peuvent susciter beaucoup de recherches mais les Lignes directrices ont au moins le mérite d'appeler l'attention des promoteurs, des investigateurs et des comités d'éthique sur la nécessité de peser soigneusement les conséquences éthiques des protocoles de recherche et de leurs mise en œuvre, et d'encourager ainsi l'adhésion à des standards éthiques et scientifiques de haut niveau dans la recherche biomédicale.

INSTRUMENTS ET LIGNES DIRECTRICES INTERNATIONAUX

Premier instrument juridique international relatif à l'éthique de la recherche médicale, le Code de Nuremberg a été promulgué en 1947 à la suite du procès des médecins qui s'étaient livrés durant la Seconde Guerre mondiale à d'abominables expérimentations sur des prisonniers et des détenus non consentants. Ce code, élaboré pour protéger l'intégrité des sujets se prêtant à la recherche, énonce des règles d'éthique pour la recherche impliquant des sujets humains, en insistant sur leur consentement volontaire.

Pour conférer à la Déclaration universelle des droits de l'homme, adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies en 1948, toute son autorité juridique et morale, l'Assemblée générale a, en 1966, adopté le Pacte international relatif aux droits civils et politiques, dont l'article 7 précise «*Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique*». C'est par cette affirmation que la société énonce la valeur humaine fondamentale devant régir toutes les recherches impliquant des sujets

humains, à savoir la protection des droits et du bien-être de tous les sujets humains de l'expérimentation scientifique.

La Déclaration d'Helsinki, adoptée par l'Association médicale mondiale en 1964, est le document international fondamental en matière d'éthique de la recherche biomédicale. Elle exerce depuis lors une influence sur la rédaction des codes de conduite et des textes internationaux, régionaux et nationaux. Cet instrument, modifié à plusieurs reprises, dont la dernière fois en 2000 (Annexe 2), est une déclaration exhaustive sur l'éthique de la recherche impliquant des sujets humains. Elle définit des lignes directrices en matière d'éthique à l'intention des médecins qui font des recherches biomédicales, cliniques ou non.

Depuis la publication des Lignes directrices du CIOMS dans la version de 1993, plusieurs organisations internationales ont adopté des textes d'éthique sur les essais cliniques. On citera en particulier, les *Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques pour l'essai des médicaments*, adoptées en 1995 par l'Organisation mondiale de la Santé, et la Ligne directrice *Guideline on Good Clinical Practice* élaborée en 1996 par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (CIH), qui vise à ce que les données issues d'essais cliniques soient mutuellement acceptables par les autorités responsables de réglementation pharmaceutique de l'Union européenne, du Japon et des Etats-Unis d'Amérique. Enfin, le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA a publié en 2000 un document d'orientation intitulé *Considérations éthiques dans la recherche de vaccins préventifs contre le VIH*.

En 2001, le Conseil des ministres de l'Union européenne a adopté une directive sur les essais cliniques qui liera les Etats membres à partir de 2004. Le Conseil de l'Europe, qui compte 44 Etats membres, a entrepris l'élaboration d'un protocole sur la recherche biomédicale qui constituera un protocole additionnel à sa convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, de 1997.

Comme on l'a noté plus haut, les instruments internationaux des droits de l'homme, même s'ils ne portent pas expressément sur la recherche médicale impliquant des sujets humains, sont néanmoins tout à fait pertinents. Il s'agit principalement de la Déclaration universelle des droits de l'homme qui, en particulier dans ses dispositions sur la science, a été fortement influencée par le Code de Nuremberg; du Pacte international relatif aux droits civils et politiques et du Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels. Depuis Nuremberg, les droits de l'homme se sont étendus à la protection des femmes (Convention sur l'élimination de toutes les formes de discrimination à l'égard des femmes) et des enfants (Convention relative aux droits de l'enfant). Tous ces instruments souscrivent en matière de droits de l'homme aux principes généraux d'éthique qui sous-tendent les Lignes directrices internationales d'éthique du CIOMS.

PRINCIPES GENERAUX D'ETHIQUE

Toute recherche impliquant des sujets humains doit être conduite conformément à

trois principes fondamentaux d'éthique, qui sont le respect de la personne, la bienfaisance et la justice. Il est communément admis que ces principes, ayant idéalement la même force morale, guident l'élaboration des projets d'études scientifiques. En fonction du cadre où ils s'inscrivent, ils peuvent être exprimés de diverses manières et jouir d'un poids moral plus ou moins grand, et leur application peut conduire à des décisions ou solutions s'écartant les unes des autres. Les présentes lignes directrices tendent à faire appliquer ces principes à la recherche impliquant des sujets humains.

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

- a) Le respect de l'autonomie, qui exige que quiconque est capable de discernement quant à ses choix personnels soit traité dans le respect de cette faculté d'autodétermination;
- b) La protection des personnes dont l'autonomie est restreinte ou limitée, qui impose que les personnes dépendantes ou vulnérables soient protégées contre les atteintes ou les abus.

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

Par **justice**, on entend l'obligation éthique de traiter chacun conformément à ce qui est moralement équitable et approprié, de donner à chacun ce qui lui est dû. Dans l'éthique de la recherche impliquant des sujets humains, ce principe renvoie essentiellement à la notion de **justice distributive**, qui suppose la répartition équitable tant des contraintes que des bénéfices de la participation à la recherche. Des disparités dans la répartition des contraintes et des bénéfices ne sont justifiables que si elles reposent sur des distinctions entre les personnes moralement pertinentes. L'une de ces distinctions est la vulnérabilité. Par «vulnérabilité», on entend l'incapacité marquée à protéger ses intérêts propres en raison d'obstacles comme l'inaptitude à donner un consentement éclairé, l'inexistence d'autres moyens d'obtenir des soins médicaux ou autres prestations nécessaires onéreuses, ou la subordination ou la soumission au sein d'une structure hiérarchisée. Aussi des dispositions doivent-elles être prévues pour protéger les droits et le bien-être des personnes vulnérables.

En règle générale, les promoteurs de la recherche ou les investigateurs ne peuvent être tenus pour responsables de situations injustes dans les pays où s'effectue la recherche mais ils doivent s'abstenir de toute pratique de nature à aggraver ces injustices ou à susciter de nouvelles inégalités. Ils ne doivent pas non plus tirer avantage de l'incapacité relative des pays ayant peu de ressources ou des populations vulnérables à protéger leurs intérêts en y conduisant des recherches à moindre coût et en

contournant ainsi les réglementations complexes des pays industrialisés dans le but de mettre au point des produits pour les marchés lucratifs de ces derniers.

En règle générale, tout projet de recherche doit avoir pour effet de laisser les pays ou communautés ayant peu de ressources dans une situation meilleure que celle qu'ils connaissaient auparavant ou, du moins, dans une situation qui ne soit pas dégradée. Il doit répondre à leurs attentes et priorités en matière de santé en veillant à ce que tout produit mis au point leur soit raisonnablement accessible, et offrir à la population de meilleures chances d'obtenir des soins de qualité et de protéger sa santé.

Le principe de justice exige en outre que la recherche apporte des réponses à l'état de santé ou aux besoins sanitaires des sujets vulnérables. Les sujets sélectionnés doivent être les moins vulnérables possibles par rapport aux objectifs de la recherche. Le risque que l'on fait courir aux sujets vulnérables est plus aisément justifié lorsqu'il résulte d'interventions ou de procédures qui sont porteuses pour eux de bénéfices directs pour la santé. Tout risque qui n'est pas porteur de pareilles perspectives doit être justifié par les bénéfices escomptés pour la population dont le sujet se prêtant à la recherche est représentatif.

PRÉAMBULE

Le terme «recherche» désigne une catégorie d'activités visant à constituer un savoir généralisable, ou à l'enrichir. Par savoir généralisable, on entend les théories, principes ou corrélations, ou l'accumulation d'informations sur lesquels ceux-ci se fondent, vérifiables par des méthodes scientifiques éprouvées d'observation et de déduction. Dans le présent contexte, ce vocable couvre les études tant médicales que comportementales relatives à la santé humaine. Généralement, on accole au mot «recherche» l'épithète «biomédicale» pour indiquer qu'il s'agit d'études en rapport avec la santé.

En matière de soins médicaux et de prévention des maladies, le progrès dépend de la bonne compréhension des processus physiologiques et pathologiques, ou des résultats d'études épidémiologiques, et exige de temps à autre des recherches impliquant des sujets humains. La collecte, l'analyse et l'interprétation des informations obtenues grâce à la recherche impliquant des sujets humains contribuent efficacement à l'amélioration de la santé humaine.

La recherche impliquant des sujets humains comporte les éléments suivants :

- L'étude d'un processus physiologique, biochimique ou pathologique, ou de la réaction à une intervention donnée – qu'elle soit de nature physique, chimique ou psychologique – sur des sujets sains ou des patients;
- Des essais contrôlés d'interventions diagnostiques, préventives ou thérapeutiques dans des groupes plus nombreux visant à démontrer que ces interventions produisent des réactions particulières qui sont généralisables, indépendamment des variations biologiques individuelles;
- Des études ayant pour objet de déterminer les conséquences pour les individus et les

communautés de mesures préventives ou thérapeutiques données;

- Des études portant sur le comportement humain en rapport avec la santé dans des contextes et milieux variés.

La recherche impliquant des sujets humains peut recourir soit à l'observation, soit à l'intervention physique, chimique ou psychologique; elle peut aussi soit produire ses propres données, soit exploiter des données préexistantes, biomédicales ou autres, relatives à des individus pouvant ou non être identifiables par lesdites données. L'utilisation de ces données et la protection de leur caractère confidentiel sont traitées dans les *Lignes directrices internationales pour l'examen éthique des enquêtes épidémiologiques* (CIOMS, 1991).

La recherche peut aussi porter sur le milieu et les déterminants sociaux qui, manipulés d'une certaine manière, peuvent être préjudiciables pour ceux qui y sont exposés fortuitement. La recherche est définie de manière suffisamment large pour inclure les études sur le terrain des agents pathogènes et des substances chimiques toxiques faisant l'objet d'investigations à des fins en rapport avec la santé.

Il faut distinguer la recherche biomédicale impliquant des sujets humains de l'exercice de la médecine, de la santé publique et d'autres formes de soins de santé, dont l'objet est de contribuer directement à la santé des individus ou des communautés. Les sujets pressentis risquent d'être déconcertés lorsque recherche et pratique sont conduites simultanément, comme c'est le cas de la recherche visant à obtenir des informations nouvelles sur l'efficacité d'un médicament ou autre moyen thérapeutique, diagnostique ou préventif.

Comme l'indique le paragraphe 32 de la Déclaration d'Helsinki, «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».

Les professionnels dont les rôles associent investigations et traitement ont l'obligation particulière de protéger les droits et le bien-être des patients-sujets. L'investigateur qui accepte d'agir en qualité de médecin-investigateur assume certaines, voire la totalité, des responsabilités légales et éthiques du médecin suivant habituellement le sujet. En pareil cas, si le sujet se retire de la recherche en raison de complications liées à la recherche ou en vertu de son droit de se retirer sans perte d'avantages, le médecin a l'obligation de continuer à dispenser des soins ou doit veiller à ce que le sujet bénéficie des soins nécessaires dans le système de santé, ou doit l'aider à retrouver un médecin.

La recherche impliquant des sujets humains doit être conduite ou strictement

supervisée par des investigateurs expérimentés et dûment qualifiés, et se conformer à un protocole énonçant clairement ses objectifs; les raisons pour lesquelles elle implique des sujets humains, la nature et le degré des risques connus auxquels ils sont exposés, les sources de recrutement des sujets et les moyens proposés pour s'assurer qu'ils donneront leur consentement de manière éclairée et libre. Ce protocole doit être approuvé du point de vue scientifique et éthique par au moins une instance d'évaluation adéquatement constituée, indépendante des investigateurs.

Les nouveaux vaccins ou médicaments, avant leur autorisation de diffusion générale, doivent être testés sur des sujets humains dans le cadre d'essais cliniques; ces essais entrent pour une grande part dans tous les travaux de recherche impliquant des sujets humains.

LES LIGNES DIRECTRICES

Ligne directrice 1

Justification éthique et validité scientifique de la recherche biomédicale impliquant des sujets humains

La justification éthique de la recherche biomédicale impliquant des sujets humains réside dans la perspective de découvrir de nouveaux moyens d'améliorer la santé de chacun. Pareille recherche ne peut être éthiquement justifiable que si elle est conduite d'une manière qui respecte et protège les sujets de la recherche, qui soit équitable et qui soit moralement acceptable dans les communautés où la recherche est effectuée. En outre, sachant qu'une recherche scientifiquement caduque serait contraire à l'éthique dans la mesure où elle exposerait les sujets à des risques sans aucune contrepartie bénéfique, chercheurs et promoteurs doivent veiller à ce que les études proposées impliquant des sujets humains se conforment à des principes scientifiques généralement acceptés et reposent sur une connaissance adéquate de la littérature scientifique pertinente.

Commentaire sur la Ligne directrice 1

Parmi les caractéristiques essentielles de toute recherche éthiquement justifiée impliquant des sujets humains, y compris la recherche sur des données ou tissus humains identifiables, figurent la possibilité d'obtenir des informations qu'il serait

impossible de recueillir par d'autres moyens, le bien-fondé scientifique de la recherche, et la compétence des chercheurs et autres personnels de recherche. Les méthodes employées doivent être appropriées aux objectifs de la recherche et à la discipline. Les chercheurs et promoteurs doivent aussi veiller à ce que toute personne participant à la conduite des travaux de recherche soit qualifiée en vertu de sa formation et de son expérience pour s'acquitter avec compétence de son rôle. Ces considérations doivent être dûment reflétées dans le protocole de recherche présenté pour évaluation et autorisation aux comités d'éthique et comités scientifiques (Annexe 1).

La question de l'évaluation scientifique est traitée plus amplement dans les Commentaires sur les Lignes directrices 2 et 3 : *Comités d'éthique et Evaluation éthique de la recherche promue par un organisme extérieur*. Divers autres aspects de l'éthique de la recherche sont traités dans les autres lignes directrices et leurs commentaires. Le protocole conçu pour être soumis à l'évaluation et à l'approbation des comités d'éthique et comités scientifiques doit comporter, s'il y a lieu, les points énumérés à l'Annexe 1, et être appliqué scrupuleusement dans la conduite de la recherche.

Ligne directrice 2

Comités d'éthique

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

Commentaire sur la Ligne directrice 2

Les comités d'éthique peuvent exercer leur fonction au niveau institutionnel, local, régional ou national et, dans certains cas, au niveau international. Les autorités de tutelle ou autres autorités compétentes doivent encourager l'uniformisation des standards auprès de tous les comités de leur pays et, dans tous les systèmes, les promoteurs de la recherche et les établissements employant les investigateurs doivent allouer des moyens suffisants à la mise en œuvre du processus d'évaluation. Les comités d'éthique peuvent recevoir des fonds pour leurs activités d'évaluation des

protocoles mais en aucun cas un paiement ne peut être proposé ni accepté pour l'approbation ou l'autorisation d'un protocole par un comité d'éthique.

Evaluation scientifique. Conformément à la Déclaration d'Helsinki (*paragraphe 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. L'évaluation scientifique doit prendre en considération, entre autres éléments, les modalités de l'étude, y compris les dispositions prévues pour prévenir ou réduire le plus possible les risques et assurer le suivi de la sécurité. Les comités compétents pour évaluer et approuver les aspects scientifiques des propositions de recherche doivent être pluridisciplinaires.

Evaluation éthique. Le comité d'éthique est responsable de la protection des droits des sujets de la recherche, de leur sécurité et leur bien-être. L'évaluation scientifique et l'évaluation éthique ne sauraient être dissociées : une recherche non fondée scientifiquement impliquant des êtres humains en tant que sujets est ipso facto contraire à l'éthique car elle peut les exposer à des risques ou inconvénients sans justification; même en l'absence de risque de préjudice corporel, le temps perdu par les sujets et les chercheurs à des activités non productives constitue une perte de ressources précieuses. Ainsi, normalement, les comités d'éthique évaluent-ils les aspects scientifiques et éthiques de la recherche proposée. Ils doivent entreprendre eux-mêmes une évaluation scientifique appropriée, soit en confier le soin à une autre instance et s'assurer qu'un organe expert compétent a bien déterminé que la recherche est scientifiquement solide. En outre, ils doivent prévoir des dispositions pour surveiller les données et la sécurité.

Si le comité d'éthique estime qu'une proposition de recherche est scientifiquement solide ou s'il s'est assuré qu'un organe expert compétent est arrivé à cette conclusion, il doit alors se demander si les risques connus ou potentiels pour les sujets sont justifiés par les bénéfices escomptés, directs ou indirects, et si les méthodes de recherche proposées vont réduire le plus possible les effets néfastes et maximiser les bénéfices (voir Ligne directrice 8 : *Bénéfices et risques de la participation à l'étude*). Si la proposition est solide et que l'équilibre entre risques et bénéfices escomptés est raisonnable, le comité doit alors déterminer si les procédures proposées pour obtenir le consentement éclairé sont satisfaisantes et si celles qui sont proposées pour la sélection des sujets sont équitables.

Evaluation éthique de l'utilisation compassionnelle d'urgence d'une thérapie expérimentale. Dans certains pays, les autorités responsables de la réglementation pharmaceutique exigent que l'utilisation dite compassionnelle ou humanitaire d'un traitement expérimental soit évaluée par un comité d'éthique comme s'il s'agissait d'une recherche. A titre exceptionnel, un médecin peut faire un usage compassionnel d'une thérapie expérimentale avant même d'avoir obtenu l'accord ou l'autorisation d'un comité d'éthique, sous réserve que trois critères soient satisfaits : le patient doit recevoir un traitement d'urgence; certains éléments permettent d'affirmer l'efficacité potentielle du traitement expérimental; il n'existe pas d'autres traitements envisageables qui soient aussi efficaces ou supérieurs. Le consentement éclairé doit être obtenu conformément aux exigences légales et aux normes culturelles de la

communauté où l'intervention est conduite. Dans un délai d'une semaine, le médecin doit faire rapport au comité d'éthique sur les détails du cas et sur les mesures prises, et un professionnel de la santé indépendant doit confirmer par écrit au comité d'éthique le jugement du médecin traitant selon qui l'utilisation de l'intervention expérimentale était justifiée en fonction des trois critères énoncés (voir aussi la section *Autres groupes vulnérables* du Commentaire sur la Ligne directrice 13).

Evaluation nationale (centralisée) ou locale. Les comités d'éthique peuvent être créés sous l'égide des autorités sanitaires nationales ou locales, des conseils nationaux (ou centralisés) de la recherche médicale ou autres instances représentatives au plan national. Dans une administration fortement centralisée, il est possible de constituer un comité d'éthique national ou centralisé, tant pour l'évaluation scientifique que pour l'évaluation éthique des protocoles de recherche. Dans les pays où la recherche médicale n'est pas administrée de manière centrale, il est plus utile et plus pratique d'effectuer l'évaluation éthique au niveau régional ou local. La compétence d'un comité d'éthique local peut se borner à un seul établissement ou s'étendre à tous les établissements où des recherches biomédicales sont entreprises dans une zone géographique donnée. Les responsabilités fondamentales des comités d'éthique sont les suivantes :

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

Composition des comités. Les comités d'éthique, locaux ou nationaux, doivent être composés d'une manière qui leur permette de procéder à une évaluation complète et adéquate des propositions de recherche qui leur sont soumises. En règle générale, on part du principe que doivent y siéger des médecins, des scientifiques et des représentants d'autres catégories comme infirmières, juristes, éthiciens et religieux, ainsi que des non-professionnels aptes à représenter les valeurs culturelles et morales de la communauté et à faire respecter les droits des sujets. Hommes et femmes doivent y siéger. Lorsque des personnes non instruites ou illettrées sont le sujet d'une étude, il faut veiller à ce qu'elles puissent aussi faire partie du comité ou qu'elles

soient invitées à y être représentées afin que leurs vues puissent s'y exprimer.

Un certain nombre des membres de ces comités doivent être renouvelés périodiquement afin de concilier, d'un côté, l'expérience et, de l'autre, un regard neuf.

Le comité d'éthique national ou local chargé d'évaluer et d'approuver des projets de recherche financés par des sources extérieures doit compter parmi ses membres ou ses conseillers des personnes qui soient parfaitement familiarisées avec les coutumes et traditions de la population ou communauté concernée et qui soient sensibles aux questions de dignité humaine.

Les comités qui évaluent régulièrement des propositions de recherche sur des maladies ou incapacités spécifiques, comme le VIH/SIDA ou la paraplégie, doivent solliciter ou recevoir les vues des personnes ou instances représentant les patients atteints de ces maladies ou incapacités. De la même manière, pour les recherches impliquant des sujets comme des enfants, des étudiants, des personnes âgées ou des employés, les comités doivent solliciter ou recevoir les points de vues de leurs représentants ou défenseurs.

Pour garantir l'indépendance d'un comité vis-à-vis des investigateurs ou des promoteurs et éviter tout conflit d'intérêts, tout membre du comité ayant des intérêts spéciaux ou particuliers, directs ou indirects, dans une proposition doit s'exclure de l'évaluation de cette proposition si les intérêts en question risquent d'entacher son impartialité. Les membres des comités d'éthique doivent se plier aux mêmes exigences de divulgation de leurs intérêts que les personnels de la recherche scientifique et médicale en ce qui concerne leurs intérêts financiers ou autres pouvant être interprétés comme suscitant des conflits d'intérêts. L'une des manières concrètes d'éviter pareils conflits d'intérêts consiste à exiger du comité qu'il insiste sur une déclaration de conflits d'intérêts potentiels par chacun de ses membres. Tout membre faisant une déclaration de ce type doit alors se désister, si les circonstances l'exigent clairement, soit à la discrétion du membre lui-même, soit à la demande des autres membres. Avant de se désister, le membre en question doit être autorisé à formuler des commentaires sur le protocole ou à répondre aux questions d'autres membres.

Recherche multicentrique. Certains projets de recherche sont conçus pour être conduits dans un certain nombre de centres dans diverses communautés ou divers pays. D'une manière générale, pour que les résultats soient validés, il faut que l'étude soit conduite de manière identique dans chaque centre. Pareilles études comportent des essais cliniques, des recherches destinées à évaluer les programmes des services de santé et divers types de recherches épidémiologiques. En pareil cas, les comités d'éthique ou comités scientifiques locaux ne sont généralement pas autorisés à modifier la posologie des médicaments, à modifier les critères d'inclusion ou d'exclusion, ou à faire d'autres modifications du même ordre. Ils doivent être pleinement habilités à proscrire une étude qu'ils jugent contraire à l'éthique. En outre, les changements que les comités locaux estiment nécessaires pour protéger les sujets de la recherche doivent être documentés et signalés à l'établissement de recherche ou au promoteur responsable de l'ensemble du programme de recherche pour examen et suite à donner afin de veiller à ce que les autres sujets puissent être protégés et à ce

que la recherche soit également valide sur tous les sites.

Pour garantir la validité de la recherche multicentrique, il faut que tout changement apporté au protocole de recherche soit effectué dans tous les centres ou établissements impliqués. A défaut, il faut mettre en place des procédures de comparabilité directe entre centres; tout changement effectué dans un centre mais pas dans les autres va à l'encontre du but même de la recherche multicentrique. Pour certaines études multicentriques, l'évaluation scientifique et éthique peut être facilitée par la décision prise d'un commun accord par tous les centres d'accepter les conclusions d'un seul et unique comité d'éthique; il peut compter parmi ses membres un représentant du comité d'éthique de chacun des centres où doit s'effectuer la recherche, ainsi que des personnes compétentes pour conduire une évaluation scientifique. Dans d'autres circonstances, une évaluation centralisée peut être complétée par des évaluations locales relatives aux chercheurs et établissements locaux impliqués. Le comité central peut évaluer l'étude d'un point de vue scientifique et éthique et les comités locaux peuvent vérifier la praticabilité de l'étude dans leur communauté, y compris les infrastructures, l'état de la formation et diverses considérations éthiques d'importance locale.

Dans les essais multicentriques de grande envergure, les chercheurs individuels ne sont pas autorisés à agir de manière indépendante en ce qui concerne l'analyse des données ou la rédaction ou la publication de manuscrits par exemple. Pareils essais disposent généralement d'une série de comités qui opèrent sous la direction d'un comité de pilotage et sont chargés de ces fonctions et décisions. La fonction des comités d'éthique en pareil cas est d'examiner les modalités pertinentes afin de prévenir les abus.

Sanctions. Les comités d'éthique ne sont généralement pas habilités à prendre des sanctions à l'encontre des chercheurs qui enfreindraient les normes éthiques dans la conduite de travaux de recherche impliquant des êtres humains. Ils peuvent, toutefois, retirer son habilitation éthique à un projet de recherche s'ils le jugent nécessaire. Ils sont tenus de suivre la mise en oeuvre d'un protocole approuvé et son déroulement, et de signaler aux autorités administratives ou étatiques toute infraction grave ou répétée aux normes d'éthique telles qu'elles sont énoncées dans les protocoles approuvés ou dans la conduite des études. Ne pas soumettre un protocole au comité d'éthique doit être considéré comme une violation patente et grave des normes d'éthique.

Les sanctions prononcées par les autorités publiques, administratives, professionnelles ou autres possédant un pouvoir disciplinaire ne doivent être employées qu'en dernier ressort. Parmi les méthodes de contrôle qui leur sont préférables figurent l'instauration d'un climat de confiance mutuelle ainsi que l'éducation et le soutien de nature à promouvoir chez les chercheurs et les promoteurs une aptitude à conduire des recherches de manière éthique.

Si des sanctions s'avèrent néanmoins nécessaires, elles doivent s'appliquer aux chercheurs ou promoteurs en infraction. Il peut s'agir d'amendes ou de suspension de l'habilitation à recevoir un financement pour la recherche, de l'habilitation à pratiquer des interventions expérimentales, ou de l'autorisation d'exercer la médecine. A moins d'avoir de bonnes raisons d'agir autrement, les responsables de publications doivent refuser de publier les résultats d'une recherche conduite au mépris de l'éthique, et

rétracter tout article qui se révélerait par la suite fondé sur des données falsifiées ou fabriquées de toutes pièces, ou qui serait fondé sur une recherche contraire à l'éthique. Les autorités responsables pour la réglementation pharmaceutique doivent pouvoir rejeter les données obtenues de manière contraire à l'éthique qui sont soumises à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Pareilles sanctions, toutefois, peuvent être préjudiciables non seulement au chercheur ou promoteur ayant commis des erreurs mais aussi au groupe social qui aurait pu bénéficier des travaux de recherche en question; aussi ces conséquences éventuelles doivent-elles être dûment prises en considération.

Conflits d'intérêts potentiels liés au financement d'un projet. De plus en plus, les études biomédicales sont financées par des entreprises commerciales. Ces promoteurs ont tout intérêt à soutenir des méthodes de recherche qui soient acceptables d'un point de vue éthique et scientifique, mais il est arrivé que les conditions régissant le financement engendrent certaines distorsions. Ainsi, il peut arriver que les investigateurs aient peu, voire n'aient pas du tout, participé à la conception de l'essai, qu'ils aient eu un accès limité aux données brutes ou qu'ils aient peu contribué à l'interprétation des données ou encore que les résultats d'un essai clinique ne soient pas publiés s'ils sont défavorables aux produits du promoteur. Ce risque de distorsion peut aussi être le fait d'autres sources de financement comme les pouvoirs publics ou les fondations. Etant directement responsables de leur recherche, les investigateurs ne doivent pas conclure d'accords qui compromettent indûment leur accès aux données ou leur capacité à analyser les données de manière indépendante, à rédiger des travaux ou à les publier. Les investigateurs doivent en outre révéler les conflits d'intérêts potentiels ou apparents les concernant au comité d'éthique ou autre comité institutionnel ayant pour mission d'évaluer et de gérer pareils conflits. Aussi les comités d'éthique doivent-ils veiller à ce que ces conditions soient réunies. Voir plus haut la section *Recherche multicentrique*.

Ligne directrice 3

Evaluation éthique de la recherche promue par un organisme extérieur

L'organisme promoteur extérieur et les investigateurs individuels doivent soumettre le protocole de recherche à une évaluation éthique et scientifique dans le pays de l'organisme promoteur, et les normes éthiques applicables ne doivent pas être moins strictes que celles qui seraient appliquées à la recherche dans le pays de l'organisme en question. Les autorités sanitaires du pays hôte ainsi qu'un comité d'éthique local ou national doivent s'assurer que la recherche proposée correspond aux besoins et priorités sanitaires du pays et soit conforme aux

normes éthiques en vigueur.

Commentaire sur la Ligne directrice 3

Définition. L'expression *recherche promue par un organisme extérieur* s'applique à la recherche entreprise dans un pays hôte mais promue, financée et parfois entièrement ou partiellement conduite par un organisme national ou international extérieur ou par une entreprise pharmaceutique avec la collaboration ou l'accord des autorités, des institutions et du personnel compétents du pays hôte.

Évaluation éthique et scientifique. Les comités, tant dans le pays du promoteur que dans le pays hôte, ont la responsabilité d'effectuer une évaluation scientifique et éthique et peuvent refuser de donner leur assentiment aux projets de recherche qui ne répondent pas à leurs normes scientifiques ou éthiques. Dans toute la mesure du possible, il faut que l'évaluation soit indépendante et qu'aucun conflit d'intérêts ne risque de compromettre le jugement des membres des comités d'évaluation sur l'un quelconque des volets de la recherche envisagée. Lorsque le promoteur extérieur est une organisation internationale, son évaluation du protocole de recherche doit être conforme à ses propres procédures et normes d'évaluation éthique indépendante.

Les comités du pays du promoteur extérieur ou de l'organisation internationale ont pour responsabilité propre de s'assurer que les méthodes scientifiques employées sont sûres et qu'elles correspondent aux buts de la recherche, que les médicaments, vaccins, dispositifs ou procédures à étudier remplissent les conditions de sécurité, que conduire la recherche dans le pays hôte plutôt que dans le pays du promoteur extérieur ou dans un autre pays est dûment justifié, et que la recherche projetée est conforme aux normes éthiques du pays ou de l'organisation internationale la promouvant.

Les comités du pays hôte ont pour responsabilité propre de déterminer si les objectifs de la recherche correspondent aux besoins et aux priorités sanitaires du pays. La faculté d'apprécier la recevabilité éthique des divers aspects d'un projet de recherche suppose une connaissance approfondie des coutumes et traditions d'une communauté. Le comité d'éthique du pays hôte doit donc compter parmi ses membres ou ses experts des personnes possédant ces connaissances; il peut alors plus aisément déterminer l'acceptabilité des moyens proposés pour obtenir le consentement éclairé et respecter les droits des sujets pressentis, ainsi que des moyens proposés pour protéger le bien-être des sujets. Pareilles personnes doivent être aptes, par exemple, à désigner des membres de la communauté qui puissent servir d'intermédiaires entre les investigateurs et les sujets, et à dispenser des conseils sur l'opportunité de certains avantages matériels ou incitations à la lumière des coutumes concernant l'échange de présents et autres traditions de la communauté.

Lorsqu'un promoteur ou un investigateur d'un pays se propose d'entreprendre des recherches dans un autre pays, les comités d'éthique des deux pays peuvent, d'un commun accord, s'engager à examiner des aspects différents du protocole de recherche. Pour résumer, disons que lorsque le pays hôte a le savoir-faire requis pour procéder à un examen éthique indépendant, ou bien que les promoteurs et

investigateurs extérieurs contribuent de manière substantielle à ce savoir-faire, l'examen éthique effectué dans le pays du promoteur peut se cantonner au respect de certaines normes éthiques énoncées de manière générale. Le comité d'éthique du pays hôte est alors généralement plus compétent pour examiner les engagements détaillés de respect des règles parce qu'il comprend mieux les valeurs culturelles et morales de la population au sein de laquelle on se propose de conduire les travaux de recherche; il est aussi très vraisemblablement mieux placé pour veiller au respect des procédures dans le cadre de l'étude envisagée. Par contre, pour les recherches à effectuer dans des pays hôtes n'ayant pas le savoir-faire pour procéder à une évaluation éthique indépendante, il faut que le comité d'éthique du pays du promoteur ou de l'organisation internationale promotrice extérieure procède à une évaluation complète.

Ligne directrice 4

Consentement éclairé individuel

Pour toute recherche biomédicale impliquant des êtres humains, l'investigateur doit obtenir le consentement libre et éclairé du sujet pressenti ou, si celui-ci n'est pas en mesure de le donner, l'autorisation d'un représentant dûment mandaté à cet effet conformément au droit applicable. La dispense de consentement éclairé doit être considérée comme inhabituelle et exceptionnelle et doit, dans tous les cas, être approuvée par un comité d'éthique.

Commentaire sur la Ligne directrice 4

Considérations générales. Le consentement éclairé est la décision de participer à une recherche prise par un individu capable qui a reçu l'information nécessaire, qui l'a bien comprise et qui, après l'avoir examinée, est arrivé à une décision sans avoir subi une pression, une influence ou une incitation indue, ou une intimidation.

Le consentement éclairé repose sur le principe que les individus capables ont le droit de choisir librement de participer ou non à une recherche. Le consentement éclairé protège la liberté individuelle de choix et respecte l'autonomie individuelle. A titre de protection supplémentaire, il doit toujours être complété par un examen éthique indépendant des propositions de recherche. Cette exigence d'examen indépendant est particulièrement importante car nombre d'individus ont une aptitude limitée à donner un consentement éclairé adéquat; il s'agit des jeunes enfants, des adultes présentant des troubles mentaux ou comportementaux graves et des personnes qui ne sont pas familiarisées avec les notions médicales et la technologie médicale (voir les Lignes

directrices 13, 14 et 15).

Processus. L'obtention du consentement éclairé est un processus qui commence lorsqu'un contact initial est établi avec un sujet pressenti et qui se poursuit tout au long de l'étude. En informant les sujets pressentis par répétition et explication, en répondant à leurs questions lorsqu'elles sont posées et en veillant à ce que chacun comprenne chaque procédure, les investigateurs sollicitent le consentement éclairé des sujets et, ce faisant, témoignent du respect pour leur dignité et leur autonomie. Chaque individu doit bénéficier d'un délai suffisant pour arriver à une décision, y compris pour consulter les membres de sa famille ou d'autres personnes. Il faut donner aux procédures touchant le consentement éclairé suffisamment de temps et de moyens.

Langue. Informer chaque sujet ne doit pas se faire par simple récitation rituelle du contenu d'un document écrit. Au contraire, l'investigateur doit faire passer l'information, soit oralement, soit par écrit, dans un langage qui corresponde au niveau de compréhension de l'intéressé. L'investigateur doit avoir présent à l'esprit que la capacité du sujet pressenti à comprendre l'information requise pour exprimer un consentement éclairé dépend de la maturité, de la capacité de compréhension, du niveau d'éducation et du système de croyances de l'intéressé. Elle dépend aussi de la capacité et de la volonté de l'investigateur de communiquer avec patience et sensibilité.

Compréhension. L'investigateur doit ensuite veiller à ce que le sujet pressenti ait bien compris l'information. L'investigateur doit donner à chacun la possibilité de poser des questions et il doit y répondre honnêtement, promptement et complètement. Dans certains cas, l'investigateur peut administrer un test oral ou écrit ou procéder de toute autre manière pour déterminer si l'information a bien été comprise.

Documentation du consentement. Le consentement peut être exprimé de diverses manières. Le sujet peut manifester son consentement implicitement par des actes volontaires, exprimer son consentement oralement ou signer un formulaire de consentement. En règle générale, le sujet doit signer un formulaire de consentement ou, en cas d'incapacité, le tuteur légal ou autre représentant dûment mandaté doit le faire à sa place. Le comité d'éthique peut autoriser la dispense de formulaire de consentement signé si la recherche envisagée n'est assortie que de risques minimes – c'est-à-dire des risques qui ne soient ni plus probables ni plus grands que ceux qui accompagnent un examen médical ou psychologique de routine – et si les procédures à suivre sont uniquement celles pour lesquelles un formulaire de consentement signé n'est pas habituellement exigé hors du cadre de la recherche. Pareilles dispenses peuvent aussi être approuvées lorsque l'existence d'un formulaire de consentement signé constituerait une menace injustifiée pour la protection de la vie privée du sujet. Dans certains cas, en particulier lorsque l'information en question est complexe, il est conseillé de donner aux sujets des fiches d'information à conserver; pareilles fiches

peuvent s'apparenter en tous points à des formulaires de consentement mais les sujets ne sont pas tenus de les signer. La rédaction doit en être approuvée par le comité d'éthique. Lorsque le consentement a été obtenu oralement, les investigateurs sont tenus de fournir une documentation ou une preuve du consentement.

Dispense de l'exigence du consentement. Les investigateurs ne doivent jamais s'engager dans une recherche impliquant des sujets humains sans avoir obtenu le consentement éclairé de chaque sujet sauf s'ils ont été expressément autorisés à le faire par un comité d'éthique. Toutefois, lorsque la recherche, telle qu'elle est conçue, n'implique qu'un risque minime et que l'exigence du consentement éclairé individuel rendrait la conduite de la recherche impossible (par exemple, lorsque la recherche consiste simplement à extraire des données des dossiers des sujets), le comité d'éthique peut écarter certains voire la totalité des éléments constitutifs du consentement éclairé.

Renouvellement du consentement. Lorsque des changements matériels se produisent dans les modalités ou les procédures d'une étude, ou périodiquement pour les études à long terme, l'investigateur doit solliciter à nouveau le consentement éclairé des sujets. Par exemple, de nouveaux éléments d'information peuvent avoir été mis en lumière, à partir de l'étude ou d'autres sources, à propos des risques ou bénéfices des produits en cours d'investigation ou à propos de produits destinés à les remplacer. Il faut que ces informations soient promptement communiquées aux sujets. Dans nombre d'essais cliniques, les résultats ne sont divulgués aux sujets et aux investigateurs que lorsque l'étude a pris fin. Cela est acceptable du point de vue éthique si un comité d'éthique a autorisé cette non-divulgaration.

Considérations culturelles. Dans certaines cultures, l'investigateur ne peut accéder à une communauté pour y conduire des recherches ou y contacter des sujets potentiels pour en obtenir le consentement individuel qu'après avoir obtenu l'autorisation d'un responsable de la communauté, d'un conseil des anciens ou de toute autre autorité désignée. Ces coutumes doivent être respectées. En aucun cas, toutefois, l'autorisation d'un responsable d'une communauté ou de toute autre autorité ne peut se substituer au consentement éclairé individuel. Dans certaines populations, l'usage de diverses langues locales peut compliquer la communication d'informations aux sujets potentiels et empêcher l'investigateur de vérifier que ces informations ont bien été comprises. Dans toutes les cultures, nombreux sont ceux qui ne sont pas familiarisés avec les concepts scientifiques comme ceux de placebo ou de randomisation ou qui ne les comprennent pas aisément. Les promoteurs et les investigateurs doivent mettre au point des méthodes culturellement adaptées pour transmettre les informations nécessaires et respecter la norme imposée par le processus d'obtention du consentement éclairé. En outre, ils doivent décrire et justifier dans le protocole de recherche la procédure qu'ils entendent utiliser pour communiquer les informations aux sujets. Pour la recherche en collaboration effectuée dans les pays en développement, le projet de recherche doit, s'il y a lieu, prévoir la mise en place de

moyens pour que le consentement éclairé puisse efficacement être obtenu légitimement dans des cadres linguistiques et culturels différents.

Consentement à l'utilisation à des fins de recherche de matériaux biologiques (y compris le matériel génétique) de sujets dans des essais cliniques. Les formulaires de consentement pour le protocole de recherche doivent comporter une section distincte pour les sujets d'essais cliniques invités à donner leur consentement à l'utilisation d'échantillons biologiques à des fins de recherche. Un consentement distinct peut être souhaitable dans certains cas (par exemple, si les investigateurs sollicitent l'autorisation de conduire des recherches fondamentales qui ne constituent pas un élément nécessaire de l'essai clinique) mais pas dans d'autres cas (par exemple, l'essai clinique exige l'utilisation d'échantillons biologiques des sujets).

Utilisation de dossiers médicaux et d'échantillons biologiques. Les dossiers médicaux et les échantillons biologiques utilisés dans le cadre de soins cliniques ne peuvent être utilisés à des fins de recherche sans le consentement des patients/sujets que si un comité d'éthique a estimé que cette recherche présente des risques minimes, que les droits ou intérêts des patients ne seront pas lésés, que leur intimité et leur vie privée ou leur anonymat seront protégés et que la recherche a pour objet de répondre à des interrogations importantes et qu'elle serait impossible si le consentement éclairé était exigé. Les patients ont le droit de savoir que leur dossier ou leurs échantillons pourront être utilisés à des fins de recherche. Le refus des patients de participer ou leur réticence ne constituent pas des difficultés d'ordre pratique suffisantes pour justifier que l'on déroge à l'exigence du consentement éclairé. Les archives et les échantillons biologiques d'individus ayant expressément refusé ces utilisations dans le passé ne peuvent être utilisés que dans le cas d'urgences de santé publique (voir le commentaire sur la Ligne directrice 18 : *Confidentialité investigateur/sujet*).

Utilisation secondaire de dossiers de recherche ou d'échantillons biologiques. Il arrive que des investigateurs veuillent utiliser les dossiers ou les échantillons biologiques qu'un autre investigateur a utilisés ou a recueillis dans un autre établissement du même pays ou d'un autre pays. Cela pose la question de savoir si ces dossiers ou échantillons contiennent des identifiants personnels, ou peuvent être rattachés à ces identifiants, et par qui (voir également la Ligne directrice 18 : *Préserver la confidentialité*). Si le consentement éclairé ou une autorisation était exigé pour permettre la collecte initiale ou l'utilisation de pareils dossiers ou d'échantillons biologiques à des fins de recherche, les utilisations secondaires sont généralement limitées par les conditions énoncées dans le consentement originel. Aussi faut-il que le processus de consentement originel prévoie, dans toute la mesure du possible, un plan pour l'utilisation future à des fins de recherche de dossiers ou d'échantillons. Ainsi, dans le processus originel de sollicitation du consentement éclairé, un membre de l'équipe de recherche doit s'entretenir avec les sujets pressentis et, au moment opportun, leur demander leur accord sur les points suivants :

- i) S'il y aura ou pourra y avoir utilisation secondaire et, dans l'affirmative, si cette utilisation secondaire sera limitée quant au type d'étude pouvant être réalisée sur pareils matériaux;
- ii) Les conditions dans lesquelles les investigateurs seront tenus de contacter les sujets pour en obtenir une autorisation supplémentaire aux fins d'utilisation secondaire;
- iii) Les dispositions prévues par les investigateurs, si besoin est, pour détruire les dossiers ou les échantillons ou en effacer les identifiants personnels;
- iv) Les droits des sujets à demander la destruction ou l'anonymisation des échantillons biologiques ou des dossiers ou de certains éléments des dossiers qu'ils peuvent considérer comme étant particulièrement sensibles tels que photographies ou enregistrements vidéo ou audio.

(Voir aussi les Lignes directrices 5 : *Obtention du consentement éclairé : Information essentielle pour les sujets pressentis*; 6 : *Obtention du consentement éclairé : Obligations des promoteurs et des investigateurs* ; et 7 : *Incitation à participer à la recherche*)

Ligne directrice 5
Obtention du consentement éclairé :
Information essentielle pour les sujets pressentis

Avant de solliciter le consentement d'une personne à participer à une recherche, l'investigateur doit, en usant d'un langage ou de toute autre forme de communication intelligible, lui indiquer ce qui suit :

- 1) Qu'elle est invitée à participer à la recherche en tant que sujet, les raisons pour lesquelles elle remplit les conditions requises et que la participation est volontaire;**
- 2) Qu'elle est libre de refuser de participer et peut à tout moment mettre fin à sa participation sans pour autant être pénalisée ou perdre un quelconque avantage auquel elle aurait normalement eu droit;**
- 3) Quel est l'objet de la recherche et quelles sont les procédures à employer par l'investigateur et le sujet, et en quoi la recherche s'écarte des soins médicaux habituels;**

- 4) Pour les essais contrôlés, quelles sont les modalités de la recherche (randomisation, double aveugle, par exemple) et que le sujet ne sera informé du traitement assigné que lorsque l'étude aura été achevée et que la procédure en double aveugle aura pris fin;**
- 5) La durée prévue de la participation (y compris le nombre et la durée des visites au centre de recherche et la durée totale en découlant) et la possibilité d'un arrêt anticipé de l'essai ou de la participation du sujet à cet essai;**
- 6) Si de l'argent ou d'autres types de gratification matérielle seront donnés en contre-partie de la participation du sujet et, dans l'affirmative, leur nature et leur montant;**
- 7) Que, après l'achèvement de l'étude, les sujets seront informés des conclusions de la recherche en termes généraux et qu'ils seront informés individuellement de toute conclusion ayant trait à leur état de santé personnel;**
- 8) Que les sujets pourront accéder, sur demande, aux données les concernant même si ces données n'ont pas d'utilité clinique immédiate (à moins que le comité d'éthique ait autorisé la non-divulgence temporaire ou permanente des données, auquel cas le sujet doit être informé des raisons de cette non-divulgence);**
- 9) Tous risques, toute douleur ou tout inconfort ou tout désagrément prévisible pour le sujet (ou autres personnes) découlant de la participation à la recherche, y compris les risques pour la santé ou le bien-être du conjoint ou partenaire du sujet;**
- 10) Le cas échéant, les bénéfices directs que les sujets peuvent escompter de leur participation à la recherche;**
- 11) Les bénéfices escomptés de la recherche pour la communauté ou la société, ou les contributions de cette recherche à la connaissance scientifique;**
- 12) Si, quand et comment tous produits ou toutes interventions dont la recherche a démontré qu'ils étaient sûrs et efficaces seront mis à la disposition des sujets après que ces derniers auront cessé de participer à la recherche, et s'ils devront payer pour en bénéficier;**
- 13) Toute intervention ou tout traitement alternatif actuellement disponible;**
- 14) Les dispositions qui seront prises pour assurer le respect de la vie privée des sujets et de la confidentialité des dossiers où les sujets sont identifiés;**
- 15) Les limites, juridiques ou autres, de la capacité des investigateurs à préserver la confidentialité, et les conséquences éventuelles de violations de la confidentialité;**
- 16) Les règles applicables en ce qui concerne l'utilisation des résultats des tests génétiques et de l'information génétique familiale, et les précautions prises pour empêcher la divulgation des résultats de tests génétiques d'un sujet à la famille**

proche ou à des tiers (compagnies d'assurance ou employeurs, par exemple) sans le consentement du sujet;

17) Les promoteurs de la recherche, l'établissement dont relèvent les investigateurs et la nature et les sources du financement de la recherche;

18) Les utilisations possibles, directes ou secondaires, du dossier médical du sujet et de ses échantillons biologiques prélevés dans le cadre des soins cliniques (voir aussi les commentaires sur les Lignes directrices 4 et 18);

19) Si l'on prévoit que les échantillons biologiques prélevés dans la recherche seront détruits lorsque la recherche aura pris fin, et, dans la négative, une description détaillée de la manière dont ils seront préservés (où, comment, pendant combien de temps, et comment il en sera disposé) et les utilisations futures envisagées, et si les sujets ont le droit de décider de ces utilisations futures, de refuser la conservation, et d'exiger la destruction du matériel en question (voir le commentaire sur la Ligne directrice 4);

20) Si des produits commerciaux peuvent être dérivés d'échantillons biologiques, et si le participant recevra des avantages pécuniaires ou autres du fait de la mise au point de pareils produits;

21) Si l'investigateur a pour seule fonction d'être investigateur ou s'il est à la fois investigateur et médecin traitant du sujet;

22) L'étendue de la responsabilité de l'investigateur en matière de prestations médicales à dispenser au participant;

23) Qu'un traitement sera dispensé gratuitement pour certains types spécifiés de préjudices corporels liés à la recherche ou pour des complications liées à la recherche, la nature et la durée de ce traitement, le nom de l'organisme ou de l'individu qui dispensera le traitement, et s'il y a des incertitudes quant au financement du dit traitement;

24) Comment et par quel organisme le sujet ou la famille, ou les personnes à la charge du sujet, seront indemnisés pour toute invalidité ou tout décès résultant de pareils préjudices corporels (ou, le cas échéant, que rien n'est prévu à cet effet);

25) Si, dans le pays où le sujet pressenti est invité à participer à la recherche, le droit à indemnisation est garanti par la loi;

26) Qu'un comité d'éthique a approuvé ou autorisé le protocole de recherche.

Ligne directrice 6

Obtention du consentement éclairé : Obligations des promoteurs et des investigateurs

Les promoteurs et les investigateurs ont le devoir :

- De s'abstenir de tromperie non justifiée, de tentative d'exercer une influence indue ou de manœuvre d'intimidation;**
- De ne solliciter le consentement qu'après s'être assurés que le sujet pressenti a bien compris les tenants et les aboutissants d'une participation et qu'il lui a été loisible d'y réfléchir;**
- En règle générale, d'obtenir auprès de chaque sujet pressenti une déclaration signée attestant son consentement éclairé – les investigateurs doivent justifier toute exception à cette règle générale et obtenir l'approbation du comité d'éthique (voir la section *Documentation du consentement* du commentaire sur la Ligne directrice 4);**
- D'obtenir de nouveau le consentement éclairé de chaque sujet en cas de modification importante des modalités ou procédures de la recherche, ou si de nouveaux éléments d'information apparaissent qui risquent d'avoir une incidence sur la volonté des sujets de continuer à participer;**
- De solliciter à intervalles pré-déterminés le renouvellement du consentement éclairé de chaque sujet dans les études à long terme même s'il n'y a pas de modification de la conception ou des objectifs de la recherche.**

Commentaire sur la Ligne directrice 6

L'investigateur est tenu de veiller à ce que le consentement éclairé de chaque sujet remplisse les conditions requises. La personne qui obtient le consentement éclairé doit bien connaître la recherche envisagée et être en mesure de répondre aux questions des sujets pressentis. Les investigateurs chargés de l'étude doivent prendre le temps de répondre aux questions des sujets à la demande de ces derniers. Toute restriction empêchant le sujet de poser des questions et d'obtenir des réponses avant ou durant la recherche entache la validité du consentement éclairé.

Dans certains types de recherche, les sujets pressentis doivent recevoir des conseils sur les risques de contracter une maladie s'ils ne prennent pas certaines précautions. Cela est particulièrement vrai de la recherche vaccinale contre le VIH/SIDA (voir le document d'orientation ONUSIDA, *Considérations éthiques dans la recherche de*

vaccins préventifs contre le VIH, Elément d'orientation 14).

Rétention d'information et tromperie. Il arrive que pour garantir la validité de la recherche, les investigateurs ne divulguent pas certaines informations dans le processus d'obtention du consentement. Dans la recherche biomédicale, cela prend généralement la forme d'une rétention d'informations à propos de la finalité de certaines procédures. Ainsi, il n'est pas rare que les sujets dans des essais cliniques ne soient pas informés de l'objet des tests effectués pour vérifier qu'ils respectent bien le protocole car, s'ils savaient que leur comportement est surveillé, ils risqueraient de le modifier et, partant, de vicier les résultats des essais. Dans la plupart des cas, les sujets pressentis sont invités à consentir à n'être pas informés de la finalité de certaines procédures tant que la recherche n'est pas achevée. Après achèvement de l'étude, on leur donne alors connaissance des informations omises. Dans d'autres cas, parce qu'une demande d'autorisation de rétention de certaines informations risquerait de compromettre la validité de la recherche, les sujets ne sont pas informés du fait que certains éléments d'information ne leur ont pas été communiqués tant que la recherche n'était pas achevée. Toute procédure de cette sorte doit être expressément approuvée par le comité d'éthique.

Le fait de tromper délibérément les sujets est beaucoup plus controversé que le simple fait de retenir certains éléments d'information. Mentir aux sujets est une pratique qui n'est pas couramment employée dans la recherche biomédicale. Les chercheurs en sciences sociales et en sciences du comportement désinforment parfois délibérément les sujets pour étudier leurs attitudes et leurs comportements. Ainsi, des chercheurs se sont fait passer pour des patients afin d'étudier le comportement des professionnels de la santé et des patients dans leur cadre habituel.

Certains affirment que la tromperie active n'est jamais acceptable. D'autres sont prêts à l'accepter dans certaines circonstances. Toutefois, la tromperie n'est pas acceptable lorsqu'elle a pour effet de dissimuler au sujet une exposition à un risque non minime. Lorsqu'elle est jugée indispensable en raison des méthodes employées dans l'étude, les investigateurs doivent convaincre le comité d'éthique qu'aucune autre méthode de recherche ne conviendrait, que des progrès tangibles pourraient découler de la recherche et qu'aucun élément d'information ne serait tu qui, s'il était divulgué, conduirait une personne raisonnable à refuser de participer. Le comité d'éthique doit déterminer les conséquences de cette dissimulation pour le sujet, et si et comment les sujets trompés en seront informés une fois la recherche achevée. Pareille procédure, communément appelée «débriefting», suppose généralement que l'on explique aux sujets les raisons de la dissimulation. Le sujet qui n'apprécierait pas d'avoir été trompé doit se voir offrir la possibilité de refuser d'autoriser l'investigateur à utiliser les informations ainsi obtenues. Les investigateurs et les comités d'éthique doivent savoir que tromper les sujets peut leur porter préjudice et leur nuire; en effet, les sujets risquent d'être irrités de n'avoir pas été informés lorsqu'ils apprennent qu'ils ont participé à une étude sur des bases fausses. Dans certaines études, il peut être justifié

de tromper des personnes autres que les sujets soit en ne divulguant pas des éléments d'information, soit en les travestissant. Pareilles méthodes sont souvent proposées, par exemple, pour les études de mauvais traitements infligés au conjoint ou aux enfants. Un comité d'éthique doit examiner et approuver toutes les propositions de tromper des personnes autres que les sujets. Les sujets ont droit à des réponses promptes et honnêtes à leurs questions; le comité d'éthique doit déterminer pour chaque étude si des tiers qui auraient été abusés ont ce même droit.

Intimidation et influence indue. L'intimidation sous toutes ses formes invalide le consentement éclairé. Les sujets pressentis qui sont aussi des patients dépendent souvent pour leur traitement médical du médecin/investigateur qui, par conséquent, jouit d'une certaine crédibilité à leurs yeux et dont l'influence sur eux peut -être considérable, en particulier si le protocole d'étude comporte un volet thérapeutique. Ils risquent de craindre, par exemple, qu'un refus de participer ne porte atteinte à la relation thérapeutique ou se traduise par l'arrêt des prestations médicales. Le médecin/investigateur doit leur donner l'assurance que leur décision de participer ou non n'aura pas d'incidence sur la relation thérapeutique ou autre prestation à laquelle ils ont droit. En pareil cas, le comité d'éthique doit se demander s'il ne serait pas préférable de confier l'obtention du consentement éclairé à un tiers neutre.

Le sujet pressenti ne doit pas être exposé à une influence indue. Toutefois, la limite entre persuasion justifiable et influence indue est floue. Le chercheur ne doit donner aucune assurance non justifiée à propos des bénéfices, des risques ou des inconvénients de la recherche, par exemple, ou entraîner un proche du sujet ou un responsable de communauté à laquelle il appartient à influencer sur la décision du sujet pressenti (voir aussi la Ligne directrice 4 : *Consentement éclairé individuel*).

Risques. Les investigateurs doivent être totalement objectifs lorsqu'ils abordent les détails de l'intervention expérimentale, la douleur et le désagrément qu'elle peut entraîner, ainsi que les risques connus et potentiels. Dans les projets de recherches complexes, il n'est parfois ni possible ni souhaitable d'informer pleinement des participants potentiels à propos de chaque risque possible. Ils doivent toutefois être informés de tous les risques qu'une «personne raisonnable» jugerait importants pour toute décision sur une participation éventuelle, y compris les risques pour un conjoint ou partenaire associé aux essais de médicaments psychotropes ou de médicaments administrés par voie génitale (voir aussi la section *Risques pour certains groupes de personnes* du commentaire sur la Ligne directrice 8).

Exception à l'exigence du consentement éclairé dans les études sur des situations d'urgence où le chercheur prévoit que de nombreux sujets ne seront pas en mesure de donner leur consentement. Les protocoles de recherche sont parfois conçus pour faire face à des situations se produisant soudainement qui empêchent les patients/sujets de donner un consentement éclairé. On citera, par exemple, le traumatisme crânien, l'arrêt cardio-respiratoire et l'attaque cérébrale. L'investigation ne peut pas être faite avec des patients pouvant donner un consentement éclairé à temps et le temps fait défaut parfois pour trouver une personne habilitée à donner une autorisation. En pareil cas, il faut souvent engager les interventions de recherche très rapidement après la survenue de l'incident pour pouvoir évaluer un traitement expérimental ou constituer le savoir souhaité. Cette catégorie d'exception pour situation d'urgence pouvant être prévue, le chercheur doit obtenir l'intervention et l'approbation d'un comité d'éthique

avant d'engager l'étude. Dans la mesure du possible, il faut s'efforcer d'identifier une population susceptible de présenter l'état à étudier. Cela peut se faire sans difficulté si, par exemple, l'état en question est récurrent chez certains individus; on citera les exemples des crises de grand mal et des intoxications aiguës alcooliques. En pareils cas, les sujets pressentis doivent être contactés alors qu'ils sont pleinement capables de donner un consentement éclairé, et être invités à consentir à leur participation en tant que sujet de recherche à l'occasion de périodes futures d'incapacité. S'ils sont patients d'un médecin indépendant qui est aussi le médecin-chercheur, ce dernier doit lui aussi obtenir leur consentement lorsqu'ils sont pleinement aptes à donner un consentement éclairé. Dans tous les cas où une recherche approuvée a commencé sans consentement préalable de patients/sujets incapables de donner un consentement éclairé en raison d'un état se produisant subitement, ces patients doivent recevoir toutes les informations pertinentes dès qu'ils sont en mesure de les comprendre, et leur consentement à poursuivre leur participation doit être obtenu aussi rapidement que cela est raisonnablement possible.

Avant de poursuivre sa recherche sans consentement éclairé préalable, l'investigateur doit déployer tous les efforts raisonnables permettant de localiser toute personne habilitée à donner son accord au nom d'un patient en état d'incapacité. Si cette personne refuse de donner sa permission, le patient ne peut pas être utilisé comme sujet. Les risques inhérents à toute intervention et procédure devront être justifiés, comme l'exige la Ligne directrice 9 (*Limitations spécifiques du risque lorsque la recherche implique des personnes incapables de donner un consentement éclairé*). Chercheurs et comité d'éthique doivent s'accorder sur une durée maximale permise de participation d'un individu sans son consentement éclairé ou sans autorisation conforme au système juridique en vigueur si l'individu n'est pas en mesure de donner son consentement. Si dans ce délai le chercheur n'a obtenu ni consentement ni permission – en raison de l'impossibilité de contacter un représentant ou d'un refus soit du patient soit de la personne ou de l'instance habilitée à donner sa permission – la participation du patient en tant que sujet doit être interrompue. Le patient ou la personne ou l'instance donnant l'autorisation doit se voir offrir la possibilité d'interdire l'utilisation des données issues de la participation du patient en tant que sujet sans consentement ou permission.

S'il y a lieu, les dispositions envisagées pour conduire des recherches en situation d'urgence sans le consentement éclairé des sujets doivent être rendues publiques au sein de la communauté où la recherche va être conduite. Au stade de la conception de la recherche et durant cette recherche, le comité d'éthique, les investigateurs et les promoteurs doivent être en mesure de répondre aux inquiétudes de la communauté. S'il y a lieu de s'inquiéter à propos de l'acceptabilité de la recherche dans la communauté, une consultation officielle avec les représentants désignés de la communauté s'impose. La recherche ne doit pas être conduite si elle ne bénéficie pas d'un soutien franc de la communauté en question (voir la section *Risques pour certains groupes de personnes* du commentaire sur la Ligne directrice 8).

Exception à l'exigence du consentement éclairé en cas de participation à des essais cliniques de personnes qu'une affection aiguë a rendues incapables de donner un consentement éclairé. Certains patients ayant une affection aiguë qui les empêche d'exprimer un consentement éclairé peuvent être inclus dans un essai clinique dont la majorité des sujets pressentis sera capable d'exprimer un consentement éclairé. Pareil

essai doit porter sur un nouveau traitement pour une affection aiguë telle que sepsie, attaque cérébrale ou infarctus. Le traitement expérimental doit permettre de faire espérer des bénéfices directs et serait donc justifié, même si l'expérimentation risque d'impliquer certaines procédures ou interventions n'apportant aucun bénéfice direct mais ne présentant que des risques minimes; on peut citer les exemples de la randomisation ou de la collecte de sang additionnel à des fins de recherche. En pareils cas, le protocole initial soumis pour approbation au comité d'éthique doit prévoir que certains patients risquent d'être incapables de donner leur consentement et doit proposer pour ces patients une forme de consentement par procuration, comme la permission du parent responsable, par exemple. Lorsque le comité d'éthique a approuvé ou autorisé pareil protocole, l'investigateur peut solliciter la permission du parent responsable et recruter pareil patient.

Ligne directrice 7

Incitation à participer à la recherche

Les sujets peuvent prétendre au remboursement du manque à gagner, des frais de déplacement et d'autres dépenses encourues par eux du fait de leur participation à l'étude. Ils peuvent aussi bénéficier de prestations médicales gratuites. Les sujets, en particulier ceux qui ne retirent aucun bénéfice direct de la recherche, peuvent également être rémunérés ou recevoir toute autre forme de dédommagement pour le dérangement causé par l'étude ou pour le temps qu'ils lui auront consacré. Les sommes en jeu ou l'étendue des prestations médicales ne devront toutefois pas être telles que les sujets puissent être tentés de consentir à participer à la recherche contre leur intime conviction («incitation induite»). Paiements, remboursements et prestations médicales devront être approuvés par un comité d'éthique.

Commentaire sur la Ligne directrice 7

Récompense acceptable. Les sujets peuvent obtenir le remboursement des frais de transport et autres dépenses, y compris le manque à gagner résultant de leur participation à la recherche. Ceux qui ne tirent aucun bénéfice direct de la recherche peuvent aussi recevoir une somme d'argent modeste en dédommagement du dérangement subi du fait de leur participation à la recherche. Tous les sujets peuvent

recevoir des prestations médicales n'ayant aucun rapport avec la recherche et accéder gratuitement à des procédures et tests.

Récompense inacceptable. L'étendue des paiements en espèces ou en nature versés aux participants à des recherches ne doit pas être telle qu'elle incite les sujets à prendre des risques indus ou à se porter volontaires contre leur intime conviction. Les paiements ou récompenses compromettant l'aptitude d'une personne à exercer librement son choix invalident le consentement. Il peut être difficile de faire la distinction entre une récompense adéquate et une incitation disproportionnée à participer à la recherche. Un chômeur ou un étudiant n'envisagera pas la récompense promise de la même manière qu'une personne ayant un emploi. Une personne n'ayant pas accès aux soins médicaux pourra ou non être influencée de manière induite à participer à la recherche dans le seul but d'obtenir ces soins. Un sujet pressenti peut être poussé à participer à l'étude pour bénéficier d'un meilleur diagnostic ou pour accéder à un médicament qui lui serait normalement refusé. Les comités locaux d'éthique peuvent juger ces incitations acceptables. La récompense pécuniaire et en nature doit donc être évaluée en fonction des usages en vigueur dans la société et la population où elle est proposée pour déterminer si elle constitue ou non une influence abusive. C'est d'ordinaire le comité d'éthique qui est le mieux à même de juger ce qui constitue une récompense matérielle raisonnable. Lorsque des interventions ou procédures menées dans le cadre de la recherche, qui ne laissent pas escompter de bénéfice direct, présentent un risque plus que minimal, tous les acteurs de la recherche – promoteurs, investigateurs et comités d'éthique – tant dans les pays qui assurent le financement que dans les pays hôtes doivent prendre garde à éviter les incitations matérielles indues.

Personnes incapables. Les personnes incapables sont exposées au risque d'être exploitées à des fins financières par leurs tuteurs légaux. Un tuteur sollicité pour donner son aval au nom d'une personne incapable ne doit se voir offrir aucune rétribution autre qu'un remboursement des frais de voyage et dépenses connexes.

Fin de la participation à l'étude. Le sujet qui met fin à sa participation à l'étude pour des raisons liées à la recherche, telles que les effets secondaires indésirables d'un médicament expérimental, ou qui en est exclu pour raisons de santé, doit être rémunéré ou indemnisé comme s'il y avait participé de bout en bout. Le sujet qui renonce à participer pour toute autre raison doit être rémunéré proportionnellement à sa participation. L'investigateur qui doit exclure un sujet de l'étude pour cause de non-observance délibérée est en droit de ne pas effectuer tout ou partie du paiement.

Ligne directrice 8 **Bénéfices et risques de la participation à l'étude**

Pour toutes les recherches biomédicales impliquant des sujets humains, l'investigateur doit s'assurer que les bénéfices et les risques potentiels s'équilibrent raisonnablement et que les risques sont réduits au minimum.

• Les interventions ou procédures permettant d'escompter un bénéfice direct sur les plans diagnostique, thérapeutique ou préventif pour le sujet lui-même ne sont

justifiées que si elles sont censées être au moins aussi bénéfiques pour le sujet, compte tenu des risques et des bénéfices prévisibles, que toute autre alternative disponible. Les risques que font courir ces interventions ou procédures "bénéfiques" doivent se justifier par rapport aux bénéfices escomptés pour le sujet lui-même.

• Les risques liés aux interventions ne permettant pas d'escompter un bénéfice direct sur les plans diagnostique, thérapeutique ou préventif pour le sujet doivent être justifiés par rapport aux bénéfices attendus pour la société (connaissance généralisable). Les risques que présentent ces interventions doivent être raisonnables par rapport à l'importance des connaissances que l'on compte acquérir.

Commentaire sur la Ligne directrice 8

La Déclaration d'Helsinki évoque dans plusieurs paragraphes le bien-être des sujets d'expérimentation et la nécessité d'éviter les risques. C'est ainsi que les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet (*paragraphe 5*); 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 (*paragraphe 11*); toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse 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. (*paragraphe 16*); les médecins-chercheurs doivent être convaincus que les risques ont été correctement évalués et peuvent être contrôlés de manière satisfaisante (*paragraphe 17*); et 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 (*paragraphe 18*).

La recherche biomédicale recourt souvent à diverses interventions dont certaines laissent escompter un bénéfice thérapeutique direct (interventions bénéfiques) et d'autres ne visent qu'à répondre à la question sur laquelle porte l'étude (interventions non bénéfiques). Les interventions bénéfiques sont justifiées dans la pratique médicale par l'espoir qu'elles seront au moins aussi bénéfiques pour les individus concernés, compte tenu des risques comme des bénéfices, que toute autre méthode disponible. Les interventions non bénéfiques sont évaluées différemment; elles ne peuvent se justifier que par rapport aux connaissances que l'on compte acquérir. Lorsqu'on évalue les risques et les bénéfices d'un protocole pour la population, il convient d'estimer les préjudices que pourrait entraîner le fait de renoncer à la recherche.

Les paragraphes 5 et 18 de la Déclaration d'Helsinki n'interdisent pas à des bénévoles bien informés, capables d'apprécier pleinement les risques et les bénéfices d'une investigation, de participer à la recherche pour des raisons altruistes ou pour une

rémunération modeste.

Réduire au minimum les risques liés à la participation à un essai contrôlé randomisé. Dans les essais contrôlés randomisés, les sujets courent le risque d'être répartis de telle manière qu'ils reçoivent le traitement qui se révèle inférieur. Ils sont soumis de manière aléatoire à l'une des interventions (deux ou plus) et suivis jusqu'à un point final prédéterminé (il est entendu que les interventions comprennent des thérapies avérées ou de nouvelles thérapies, des tests diagnostiques et des mesures de prévention). On évalue une intervention en la comparant à une autre intervention (contrôle), qui est d'ordinaire la meilleure méthode existante choisie parmi les traitements sûrs et efficaces et disponibles sur le plan mondial, sauf si une autre méthode -- contre placebo par exemple -- peut se justifier sur le plan éthique (voir la Ligne directrice 11).

Pour réduire les risques au minimum lorsque l'intervention à tester dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé vise à empêcher ou retarder une issue fatale ou invalidante, l'investigateur ne doit pas, aux fins de la réalisation de l'essai, renoncer à utiliser une thérapie dont on sait qu'elle est supérieure à l'intervention testée, sauf si cela peut se justifier d'après les normes énoncées à la Ligne directrice 11. En outre, l'investigateur doit prévoir dans le protocole de recherche la surveillance des résultats de la recherche par une instance indépendante (Commission de surveillance des données et de la sécurité [*Data and Safety Monitoring Board – DSMB*]); l'une des fonctions de cette instance est de protéger les participants à une recherche contre des réactions indésirables inconnues jusqu'alors, ou contre une exposition inutilement prolongée à une thérapie inférieure. Normalement, au début d'un essai contrôlé randomisé, des critères d'interruption anticipée sont établis (règles ou lignes directrices concernant l'arrêt).

Risques pour certains groupes de personnes. La recherche dans certains domaines, tels que l'épidémiologie, la génétique ou la sociologie, peut être porteuse de risques pour les intérêts de communautés, sociétés ou groupes définis par leur appartenance raciale ou ethnique. Il peut arriver que des informations susceptibles de jeter l'opprobre sur un groupe ou d'exposer ses membres à la discrimination soient publiées. Ces informations peuvent par exemple indiquer, à juste titre ou non, que la prévalence moyenne de l'alcoolisme, des maladies mentales ou des maladies sexuellement transmissibles est plus élevée dans ce groupe ou que celui-ci est particulièrement sensible à certains troubles génétiques. Les modalités prévues pour ce type de recherche doivent tenir compte de ces considérations, de l'impératif de préserver la confidentialité durant et après l'étude et de la nécessité de publier les résultats de façon à respecter les intérêts de toutes les parties prenantes ou, dans certains cas, de ne pas les publier. Le comité d'éthique doit veiller à ce que les intérêts de tous soient dûment pris en considération; il est souvent souhaitable que le consentement individuel soit complété par des consultations avec la communauté.

[Le principe éthique régissant la justification du risque est exposé plus en détail dans la Ligne directrice 9]

Ligne directrice 9

Limitations spécifiques du risque lorsque la recherche implique des personnes incapables de donner un consentement éclairé

Lorsque des recherches impliquant des personnes incapables de donner un consentement éclairé se justifient d'un point de vue éthique et scientifique, le risque lié aux interventions qui ne laissent pas escompter de bénéfice direct pour le sujet lui-même ne doit pas être plus probable et plus important que le risque afférent à un examen médical ou psychologique de routine de ces personnes. Une augmentation légère ou mineure de ce risque peut être autorisée si cela est justifié par un intérêt scientifique ou médical majeur et qu'un comité d'éthique y a consenti.

Commentaire sur la Ligne directrice 9

La norme du faible risque. : certains individus ou groupes peuvent n'être que partiellement en mesure de donner un consentement éclairé soit parce que, comme c'est le cas des détenus, leur autonomie est restreinte, soit parce que leur capacité cognitive est limitée. Dans le cas des recherches impliquant des personnes incapables de donner leur consentement ou dont la capacité à faire un choix éclairé risque de ne pas pleinement satisfaire à la norme applicable en matière de consentement éclairé, les comités d'éthique doivent faire la distinction entre les risques liés aux interventions non supérieurs à ceux qu'entraînerait un examen médical ou psychologique de routine des personnes en cause, et les risques qui sont plus grands.

Lorsque les risques liés à ce type d'intervention ne dépassent pas ceux qu'entraînerait un examen médical ou psychologique de routine des personnes en cause, aucune mesure particulière de protection, tant par rapport à l'objet de la recherche qu'à ses modalités, n'est nécessaire sauf celles qui sont en général exigées pour toutes les recherches impliquant des membres appartenant à cette catégorie de personnes. Lorsque les risques sont supérieurs, le comité d'éthique doit s'assurer : 1) que la recherche est conçue de manière à répondre à la maladie affectant les sujets pressentis ou à une pathologie à laquelle ils sont particulièrement sensibles; 2) que les risques liés aux interventions ne sont que légèrement supérieurs aux risques afférents à un examen médical ou psychologique de routine des personnes en cause pour la pathologie ou l'ensemble des conditions cliniques à l'étude; 3) que l'objectif de la recherche est suffisamment important pour justifier l'exposition des sujets à un risque accru; et 4) que les interventions sont raisonnablement comparables aux interventions cliniques auxquelles les sujets ont été soumis ou risquent d'être soumis du fait de la pathologie à l'étude.

Si ces sujets d'expérimentation, y compris des enfants, acquièrent dans le courant de l'étude la capacité de donner un consentement éclairé indépendant, leur consentement

à continuer à participer à l'étude doit être obtenu.

Il n'existe pas de définition précise avérée au plan international de l'expression «augmentation légère ou mineure» par rapport aux risques afférents à un examen médical ou psychologique de routine des personnes en cause. Sa signification dépend de ce que différents comités d'éthique ont signalé comme étant la norme. On peut citer à titre d'exemple les ponctions lombaires ou médullaires supplémentaires chez des enfants présentant une pathologie pour laquelle ces examens sont régulièrement prescrits dans la pratique clinique. La disposition selon laquelle l'objectif de la recherche doit être en rapport avec la maladie ou la pathologie affectant les sujets pressentis exclut le recours à pareilles interventions chez des enfants en bonne santé.

Exiger que les interventions menées dans le cadre d'une recherche correspondent raisonnablement aux interventions cliniques auxquelles les sujets ont pu être soumis ou risquent d'être soumis du fait de la pathologie à l'étude permet aux participants de s'appuyer sur leur expérience personnelle pour accepter ou refuser des procédures supplémentaires à des fins de recherche. Leurs choix seront donc plus éclairés même s'il n'est pas pleinement satisfait à la norme applicable au consentement éclairé.

(Voir aussi les Lignes directrices 4 : *Consentement individuel éclairé*; 13 : *Recherche impliquant des personnes vulnérables*; 14 : *Recherche impliquant des enfants* ; et 15 : *Recherche impliquant des personnes qui en raison de troubles mentaux ou comportementaux ne sont pas capables de donner un consentement suffisamment éclairé.*)

Ligne directrice 10 **Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées**

Avant d'entreprendre une recherche auprès d'une population ou d'une communauté ayant des ressources limitées, le promoteur et l'investigateur doivent n'épargner aucun effort pour s'assurer que :

- la recherche correspond aux besoins sanitaires et aux priorités de la population ou de la communauté dans laquelle elle doit être menée;**
- toute intervention ou produit mis au point ou toute connaissance obtenue sera raisonnablement mis à la disposition pour le bénéfice de cette population ou communauté.**

Commentaire sur la Ligne directrice 10

Cette ligne directrice intéresse les pays ou communautés ayant des ressources limitées dans la mesure où ils sont ou risquent d'être vulnérables à une exploitation par les

promoteurs et investigateurs de pays et communautés relativement riches.

Aptitude de la recherche à répondre aux besoins et priorités sanitaires. L'exigence éthique selon laquelle la recherche doit correspondre aux besoins sanitaires de la population ou de la communauté dans laquelle elle est menée requiert des décisions concernant ce qui est nécessaire pour s'y conformer. Il ne suffit pas simplement d'établir la prévalence d'une maladie dans la population et de déclarer que de nouvelles recherches ou des recherches complémentaires s'imposent; l'exigence éthique concernant l'aptitude à correspondre aux besoins et priorités sanitaires ne peut être respectée que si des interventions qui se sont avérées efficaces ou d'autres formes de prestations de santé bénéfiques sont mis à la disposition de la population. Cela vaut particulièrement pour la recherche conduite dans des pays où les pouvoirs publics n'ont pas les moyens requis pour assurer une large diffusion de ces produits ou bénéfiques. Même lorsqu'un produit à tester dans un pays donné est bien meilleur marché que le traitement standard dans d'autres pays, les pouvoirs publics ou les particuliers de ce pays n'auront peut-être pas les moyens de se le procurer. Si les connaissances issues de la recherche dans un tel pays sont essentiellement utilisées au profit des populations qui ont les moyens de se procurer le produit testé, la recherche peut être, à juste titre, qualifiée d'exploitation et serait donc contraire à l'éthique.

Lorsqu'une intervention expérimentale offre un potentiel important pour les soins de santé dans le pays hôte, la négociation que le promoteur doit engager pour déterminer les incidences concrètes de l'«aptitude à répondre», ainsi que la «disponibilité raisonnable», doit faire intervenir des représentants des parties prenantes du pays hôte, à savoir les pouvoirs publics, le Ministère de la Santé, les autorités sanitaires locales et les groupes scientifiques et éthiques concernés, ainsi que des représentants des communautés d'origine des sujets de recherche et d'organisations non gouvernementales telles que les associations de sensibilisation aux questions de santé. La négociation doit porter sur les infrastructures de santé nécessaires à une utilisation sûre et rationnelle de l'intervention, la probabilité d'autorisation de la mise sur le marché et les décisions concernant les paiements, redevances, subventions, technologies et la propriété intellectuelle, ainsi que les coûts de distribution, lorsque cette information économique n'est pas protégée. Dans certains cas, une discussion satisfaisante concernant la disponibilité et la distribution de produits ayant obtenu de bons résultats débouchera automatiquement sur un engagement d'organisations internationales, de gouvernements donateurs et d'organismes bilatéraux, d'organisations internationales non gouvernementales et du secteur privé. Il faut faciliter dès le départ la mise en place d'une infrastructure en matière de santé de manière à pouvoir l'utiliser pendant le déroulement de la recherche et après.

En outre, si un médicament expérimental s'est révélé bénéfique, le promoteur doit continuer de le fournir aux participants une fois l'étude achevée, en attendant qu'il soit approuvé par une autorité chargée de la réglementation. Le promoteur ne sera probablement pas en mesure de mettre une intervention expérimentale bénéfique à la disposition de toute la communauté ou de toute la population immédiatement après l'achèvement de l'étude parce que les stocks risquent d'être insuffisants et qu'en tout état de cause, elle ne pourra pas être généralisée avant que l'autorité chargée de la réglementation pharmaceutique l'ait approuvée.

Pour les études de moindre importance et qui portent sur des connaissances

scientifiques plutôt que sur un produit commercial, ce processus complexe de planification ou de négociation n'est que rarement nécessaire, s'il l'est même jamais. Il faut toutefois s'assurer que les connaissances scientifiques acquises seront utilisées dans l'intérêt de la population.

Disponibilité raisonnable. La question de la «disponibilité raisonnable» est complexe et devra être résolue au cas par cas. Parmi les considérations à retenir, il faut citer la durée pendant laquelle l'intervention ou le produit mis au point, ou tout autre bénéfice reconnu, sera accessible aux sujets ou à la communauté ou population concernée, la gravité de la pathologie du sujet, l'effet qu'aurait le retrait du produit en cours d'essai (la mort d'un sujet, par exemple), le coût pour le sujet ou le service de santé, et la question de l'incitation induite si une intervention est fournie gratuitement.

En règle générale, s'il y a de bonnes raisons de croire qu'un produit mis au point ou des connaissances obtenues grâce à la recherche auront peu de chances d'être raisonnablement mis à disposition ou appliqués dans l'intérêt de la population d'un pays ou d'une communauté hôte une fois l'étude terminée, il est contraire à l'éthique de conduire la recherche dans ce pays ou cette communauté. Cela ne veut pas dire qu'il faille interdire les études visant à évaluer des concepts thérapeutiques novateurs. A titre d'exception rare, par exemple, la recherche peut viser à obtenir la preuve préliminaire qu'un médicament ou qu'une famille de médicaments a un effet bénéfique dans le traitement d'une maladie ne touchant que des régions ayant des ressources extrêmement limitées et qu'elle ne pourrait pas être menée dans des conditions raisonnablement satisfaisantes dans des communautés plus développées. Ce type de recherche peut se justifier d'un point de vue éthique même si rien n'est prévu pour mettre le produit à la disposition de la population du pays ou de la communauté hôte à la fin de la phase préliminaire des travaux. Si le concept est jugé valable, les phases suivantes de la recherche pourraient déboucher sur un produit susceptible d'être raisonnablement mis à disposition à la fin de l'étude.

(Voir aussi les Lignes directrices 3 : *Evaluation éthique de la recherche promue par un organisme extérieur*; 12 : *Répartition équitable des contraintes et des bénéfices dans le choix des groupes de sujets de recherche*; 20 : *Renforcement des compétences en matière d'évaluation éthique et scientifique et de recherche biomédicale*; et 21 : *Obligation éthique des promoteurs extérieurs de fournir des services de santé*.)

Ligne directrice 11 **Choix du témoin dans les essais cliniques**

En règle générale, les sujets appartenant au groupe témoin dans l'essai d'une intervention diagnostique, thérapeutique ou préventive doivent faire l'objet d'une intervention efficace avérée. Dans certains cas, il peut être acceptable d'un point de vue éthique d'utiliser un autre comparateur tel qu'un placebo ou «aucun traitement».

Un placebo peut être utilisé :

- **Lorsqu'il n'existe aucune intervention efficace avérée;**
- **Lorsque le fait de ne pas réaliser une intervention efficace avérée entraînerait au pire un malaise passager chez les sujets ou un retard dans l'atténuation des symptômes;**
- **Lorsque l'utilisation en tant que comparateur d'une intervention efficace avérée ne donnerait pas de résultats scientifiquement fiables et que le recours à un placebo n'aggraverait pas le risque d'effets nocifs graves ou irréversibles sur les sujets.**

Commentaire sur la Ligne directrice 11

Considérations générales concernant les essais cliniques contrôlés. La conception des essais expérimentaux d'intervention diagnostique, thérapeutique ou préventive pose aux promoteurs, investigateurs et comités d'éthique des questions scientifiques et éthiques liées entre elles. Pour obtenir des résultats fiables, les investigateurs doivent comparer les effets d'une intervention expérimentale sur les sujets assignés au(x) groupe(s) expérimental(aux) d'un essai aux effets qu'une intervention de contrôle produit sur des sujets provenant de la même population et assignés au groupe témoin. La randomisation est la méthode privilégiée pour répartir les sujets entre les divers groupes de l'essai clinique sauf si une autre méthode, telle que des contrôles historiques ou documentaires, se justifie d'un point de vue scientifique et éthique. La répartition aléatoire des sujets entre les groupes de traitement, outre sa supériorité scientifique connue, a cela d'intéressant que les bénéfices ou les risques prévisibles découlant de la participation à un essai sont les mêmes pour tous les sujets.

Un essai clinique ne peut se justifier d'un point de vue éthique que s'il est en mesure de produire des résultats scientifiquement fiables. Lorsque l'objectif est de démontrer l'efficacité et la sécurité d'une intervention expérimentale, le recours à un placebo aura souvent beaucoup plus de chances de donner un résultat scientifiquement fiable qu'un témoin actif. Dans nombre de cas, l'aptitude d'un essai à distinguer les interventions efficaces de celles qui ne le sont pas (de la "sensibilité" du test [*its assay sensitivity*]) ne peut être assurée sans le recours à un placebo. Si toutefois l'utilisation d'un placebo a pour effet de priver les sujets du groupe témoin d'une intervention efficace avérée et d'exposer ainsi ces sujets à un préjudice grave (en particulier s'il est irréversible), elle est évidemment contraire à l'éthique.

Recours à un placebo en l'absence de solution de rechange efficace. L'utilisation d'un placebo dans le groupe témoin d'un essai clinique est acceptable d'un point de vue éthique lorsque, comme l'indique la Déclaration d'Helsinki (paragraphe 29), «il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée». En règle générale, le recours au placebo est alors scientifiquement préférable à l'absence d'intervention. Dans certains cas, cependant, une autre méthode peut être acceptable et préférable d'un point de vue tant scientifique qu'éthique. On pourrait citer par exemple l'essai clinique d'une intervention chirurgicale car, pour de nombreuses interventions chirurgicales, il n'est pas possible ou il est inacceptable d'un point de vue éthique d'élaborer un placebo adapté. Autre exemple : dans le cadre de certains essais de

vaccins, l'investigateur pourra décider d'administrer aux personnes du groupe témoin un vaccin sans rapport avec le vaccin expérimental.

Essai avec placebo n'entraînant que des risques mineurs. Un essai avec placebo peut être acceptable d'un point de vue éthique et préférable d'un point de vue scientifique lorsque l'état clinique pour lequel les patients/sujets sont répartis de manière aléatoire dans des groupes sous placebo ou sous contrôle actif ne constitue qu'un écart marginal en termes physiologiques, par exemple une légère hypertension ou une petite augmentation du taux de cholestérol sérique, et que le fait de retarder ou de ne pas administrer un traitement disponible risque uniquement d'entraîner une gêne passagère (mal de tête banal, par exemple) sans conséquence négative grave. Le comité d'éthique doit s'assurer que les risques découlant du non-recours à une intervention avérée sont véritablement mineurs et de courte durée.

Recours à un placebo au cas où le contrôle actif ne donnerait pas de résultats fiables. L'insuffisance des données d'expérience sur l'intervention efficace avérée peut interdire toute la comparaison scientifiquement fiable avec l'intervention étudiée. C'est la raison connexe mais distincte qui justifie le recours à un placebo et non à une intervention efficace avérée. Il est alors difficile, voire impossible, sans utiliser de placebo, de concevoir une étude scientifiquement fiable. Cela ne constitue pas toujours cependant une raison acceptable d'un point de vue éthique pour priver les sujets du groupe témoin d'une intervention efficace avérée dans les essais cliniques; ce n'est que lorsque cela n'entraînerait aucun risque supplémentaire de préjudice grave, en particulier de préjudice irréversible pour les sujets, qu'il serait acceptable d'un point de vue éthique de le faire. Dans certains cas, la pathologie que vise l'intervention (cancer ou VIH/SIDA, par exemple) est trop grave pour que l'on prive les sujets du groupe témoin d'une intervention efficace avérée.

L'enjeu n'est pas le même dans ce dernier cas (*où le contrôle actif ne donnerait pas de résultats fiables*) que dans le premier (*essai avec placebo qui n'entraîne que des risques mineurs*). Dans les essais qui n'entraînent que des risques mineurs, les interventions visent des pathologies relativement bénignes, telles que rhume ou perte de cheveux; le fait de ne pas recourir à une intervention efficace avérée pendant la durée de l'essai ne prive les sujets que de bénéfices mineurs. C'est pour cette raison qu'il n'est pas contraire à l'éthique de placer le groupe témoin sous placebo. Même s'il était possible de concevoir un essai appelé de «non-infériorité» ou d'«équivalence», en utilisant un témoin actif, il ne serait pas contraire à l'éthique de recourir à un placebo. En tout état de cause, le chercheur doit assurer le comité d'éthique que la sécurité et les droits de l'homme des sujets seront pleinement protégés, que les sujets pressentis seront dûment informés des différentes possibilités de traitement et que la finalité et la conception de l'étude sont scientifiquement valables. L'acceptabilité éthique de ces études avec placebo est d'autant plus grande que la durée d'utilisation du placebo est réduite et que la conception de l'étude permet de passer à un traitement actif («thérapie de sauvegarde») si des symptômes intolérables surviennent.

Recours exceptionnel à un comparateur plutôt qu'à une intervention efficace avérée éprouvée. On peut faire une exception à la règle générale dans certaines études conçues pour mettre au point une intervention thérapeutique, préventive ou diagnostique à utiliser dans un pays ou une communauté où aucune intervention efficace avérée n'est pratiquée et n'a de chances de l'être dans un avenir prévisible, en

général pour des raisons économiques ou logistiques. Pareille étude vise à apporter à la population d'un pays ou d'une communauté une solution pour remplacer l'intervention efficace avérée non disponible localement. En conséquence, l'intervention expérimentale proposée doit correspondre aux besoins sanitaires de la population dans laquelle les sujets sont recrutés et la garantie doit être donnée que, si elle se révèle sûre et efficace, elle sera mise dans la mesure du raisonnable à la disposition de cette population. En outre, les comités scientifiques et éthiques doivent s'assurer que l'intervention efficace avérée ne peut pas être utilisée comme comparateur car cela ne donnerait pas de résultats scientifiques fiables applicables aux besoins sanitaires de la population à l'étude. Dans ces conditions, un comité d'éthique peut approuver un essai clinique dans lequel le comparateur n'est pas une intervention efficace avérée – placebo, aucun traitement ou remède local.

Toutefois, d'aucuns s'opposent vivement au recours exceptionnel à un comparateur autre qu'une intervention efficace avérée car cela pourrait entraîner l'exploitation de populations pauvres et défavorisées. Cette objection repose sur trois arguments :

- Le contrôle par placebo risquerait, contrairement à une intervention efficace avérée, d'exposer les sujets expérimentaux au risque d'un dommage grave ou irréversible.
- Les scientifiques ne sont pas unanimes en ce qui concerne les conditions dans lesquelles l'utilisation comme comparateur d'une intervention efficace avérée ne permettrait pas d'obtenir de résultats scientifiquement fiables.
- Le fait de ne pas avoir accès à une intervention efficace avérée pour des raisons économiques ne peut justifier une étude contre placebo dans un pays aux ressources limitées s'il est contraire à l'éthique de mener la même étude auprès d'une population ayant généralement accès à l'intervention efficace en dehors de l'étude.

Contrôle par placebo lorsqu'une intervention efficace avérée n'est pas disponible dans le pays hôte. La question qui se pose ici est la suivante : dans quel cas doit-on autoriser une exception à la règle générale selon laquelle les sujets appartenant au groupe témoin d'un essai clinique doivent faire l'objet d'une intervention efficace avérée?

Le plus souvent, l'exception est proposée parce que, pour des raisons économiques ou logistiques, telle ou telle intervention efficace avérée éprouvée n'est pas généralisée ou disponible dans le pays dans lequel l'étude sera menée, alors que l'intervention expérimentale pourrait y être utilisée, étant donné les finances et infrastructures du pays.

Autre raison pouvant être avancée pour proposer un essai contrôlé au moyen d'un placebo : le recours à une intervention efficace avérée ne permettrait pas de recueillir des données scientifiquement fiables applicables au pays dans lequel l'essai est réalisé. Les données existantes concernant l'efficacité et la sécurité de l'intervention efficace avérée peuvent avoir été recueillies dans des conditions différentes de celles dans lesquelles il est proposé de mener l'essai, et leur utilisation dans l'essai, selon certains, risquerait d'être peu fiable, notamment parce que la maladie ou la pathologie se manifeste différemment dans des populations différentes, ou parce que d'autres facteurs non maîtrisés pourraient invalider l'utilisation des données existantes à des

fins de comparaison.

Dans ces conditions, le recours à un placebo est contestable d'un point de vue éthique pour les raisons suivantes :

- Les promoteurs de la recherche pourraient utiliser des pays ou communautés pauvres comme terrain d'expérimentation pour des recherches qui seraient difficiles voire impossibles à mener dans des pays où l'accès à une intervention efficace avérée est généralisé; l'intervention expérimentale, si elle se révèle sûre et efficace, a par ailleurs toutes les chances d'être commercialisée dans des pays où existe déjà une intervention efficace avérée et ne sera vraisemblablement pas commercialisée dans le pays hôte.
- Les sujets se prêtant à la recherche tant dans le groupe actif que dans le groupe sous placebo, sont des patients qui peuvent souffrir d'une maladie grave, voire mortelle. Ils n'ont pas normalement accès à une intervention efficace avérée proposée aux patients atteints du même mal dans de nombreux autres pays. Pour se conformer aux exigences de fiabilité scientifique, les investigateurs, qui peuvent être les médecins traitants, seraient amenés à placer certains de ces patients/sujets dans le groupe témoin sous placebo. Cela apparaîtrait comme une violation du devoir de loyauté absolue du médecin envers le patient, en particulier dans les cas où l'on sait que les patients pourraient recevoir un traitement efficace connu.

On pourrait défendre le recours exceptionnel à un contrôle par placebo au motif que les autorités sanitaires d'un pays où une intervention efficace avérée n'est pas disponible ou n'est pas à la portée de tous, et a peu de chance de le devenir dans un avenir prévisible, cherchent à mettre au point une intervention abordable visant expressément tel ou tel problème de santé affectant la population. Il y aurait dans ce cas moins de risques que l'emploi d'un placebo soit une forme d'exploitation et soit donc contraire à l'éthique puisque les autorités sanitaires sont responsables de la santé de la population et que des motifs sanitaires valables justifient l'expérimentation d'une intervention apparemment bénéfique. En pareils cas, un comité d'éthique peut décider que l'essai proposé est acceptable d'un point de vue éthique, à condition que les droits et que la sécurité des sujets soient garantis.

Les comités d'éthique devront procéder à une analyse sérieuse de la situation pour déterminer si le recours à un placebo plutôt qu'à une intervention efficace avérée est acceptable ou non sur le plan éthique. Ils devront arriver à la certitude qu'une intervention efficace avérée a vraiment peu de chance d'être généralisée et applicable dans le pays. Cela risque toutefois d'être difficile car il est évident qu'avec suffisamment de constance et d'ingéniosité, on peut finir par se procurer des spécialités pharmaceutiques jusqu'à lors inaccessibles, et s'épargner ainsi le problème éthique que pose le recours à un contrôle par placebo.

Lorsqu'un essai contrôlé au moyen d'un placebo est proposé au motif que le recours à une intervention efficace avérée ne donnerait pas de résultats scientifiquement fiables applicables au pays hôte proposé, le comité d'éthique de ce pays a la possibilité de demander un avis spécialisé sur le point de savoir si l'utilisation d'une intervention efficace avérée dans le groupe témoin invaliderait ou non les résultats de la recherche.

Recours à un «essai d'équivalence» au lieu d'un essai contrôlé par placebo. Il s'agit de remplacer la conception utilisant un placebo par un «essai d'équivalence», qui permettrait de comparer une intervention expérimentale à une intervention efficace avérée et de produire des données scientifiquement fiables. La réalisation d'un essai d'équivalence dans un pays où il n'y a pas d'intervention efficace avérée n'a pas pour objectif de déterminer si l'intervention expérimentale est supérieure à une intervention efficace avérée utilisée ailleurs dans le monde; le but est plutôt de savoir si l'intervention expérimentale est, sur les plans de l'efficacité et de la sécurité, équivalente ou quasi équivalente à l'intervention efficace avérée. Il serait toutefois hasardeux de conclure qu'une intervention s'étant révélée équivalente ou quasi équivalente à une intervention efficace avérée vaut mieux que rien, ou est supérieure à toute intervention disponible dans le pays; il peut y avoir des différences importantes entre les résultats d'essais cliniques superficiellement identiques menés dans différents pays. Si pareilles différences existent, il serait acceptable scientifiquement et préférable d'un point de vue éthique de mener ces «essais d'équivalence» dans des pays où existe déjà un traitement efficace reconnu.

Si le comité d'éthique a des raisons sérieuses de conclure qu'une intervention efficace avérée ne sera pas généralisée et applicable, il doit obtenir des parties concernées l'assurance que des dispositions ont été décidées pour procurer, dans une mesure raisonnable, l'intervention expérimentale au pays ou à la communauté hôte une fois prouvées son efficacité et sa sécurité. En outre, si le promoteur de l'étude est extérieur, l'approbation doit normalement dépendre des promoteurs et des autorités sanitaires du pays hôte ayant engagé un processus de négociation et de planification consistant notamment à justifier l'étude au regard des besoins de santé locaux.

Moyens de réduire le plus possible les effets négatifs sur les sujets sous placebo. Même si les contrôles au moyen d'un placebo se justifient pour l'une des raisons énoncées dans la Ligne directrice, il existe des moyens de réduire au minimum l'effet négatif pouvant découler de l'appartenance au groupe témoin.

Tout d'abord, il n'est pas indispensable que le groupe placebo ne reçoive aucun traitement. Une extension à la structure de l'essai (*add-on design*) peut être utilisée lorsque le traitement expérimental et un traitement standard agissent selon des mécanismes différents. Le traitement à expérimenter et le placebo sont chacun ajoutés au traitement standard. Pareilles études sont particulièrement importantes lorsqu'on sait qu'un traitement standard entraîne une réduction de la mortalité ou de la morbidité irréversible mais qu'un essai utilisant un traitement standard comme témoin actif ne peut être réalisé ou serait difficile à interpréter [*International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, 2000*]. Lorsque les essais visent à améliorer le traitement de maladies potentiellement mortelles telles que le cancer, le VIH/SIDA ou les insuffisances cardiaques, les extensions (*add-on designs*) sont particulièrement utiles pour trouver des moyens d'améliorer des interventions qui ne sont pas pleinement efficaces ou qui risquent d'entraîner des effets secondaires intolérables. Ils ont également leur place dans le traitement de l'épilepsie, des rhumatismes et de l'ostéoporose, par exemple, car le fait de ne pas appliquer une thérapie efficace avérée risquerait d'entraîner une incapacité progressive, une gêne inacceptable ou les deux.

Deuxièmement, comme indiqué dans le commentaire sur la Ligne directrice 8, lorsque

l'intervention à expérimenter dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé vise à prévenir ou à retarder une issue fatale ou incapacitante, l'investigateur réduit au minimum les effets nocifs des études avec placebo en prévoyant dans le protocole de recherche la surveillance des données par une commission indépendante de surveillance des données et de la sécurité. L'un des rôles d'une telle commission est de protéger les sujets de la recherche contre des réactions indésirables imprévues; elle doit aussi éviter que les sujets ne soient soumis trop longtemps à un traitement moins efficace. La commission s'acquitte de ce dernier rôle en procédant à des analyses périodiques des données relatives à l'efficacité pour veiller à ce que l'essai ne se poursuive pas au-delà du stade où l'efficacité d'une thérapie expérimentale est démontrée. Normalement, à l'issue d'un essai contrôlé randomisé, des critères permettant d'y mettre un terme prématurément sont établis (règles ou lignes directrices concernant l'arrêt).

Dans certains cas, la commission de surveillance est appelé à réaliser des «calculs de puissance sous condition» (*conditional power calculations*) pour déterminer la probabilité qu'un essai clinique donné puisse démontrer que la thérapie expérimentale est efficace. Si cette probabilité est très faible, la commission doit recommander la cessation de l'essai clinique car il serait contraire à l'éthique de le poursuivre.

Dans la plupart des recherches impliquant des sujets humains, il n'est pas nécessaire de désigner une commission de surveillance des données et de la sécurité. Pour que les recherches fassent l'objet d'une surveillance attentive permettant de détecter rapidement d'éventuels événements indésirables, le promoteur ou l'investigateur principal désigne une personne chargée de déterminer s'il faut envisager de changer le système de surveillance des événements indésirables ou le processus de consentement éclairé, voire de mettre fin à l'étude.

Ligne directrice 12

Répartition équitable des contraintes et des bénéfices dans le choix des groupes de sujets de recherche

Les groupes ou communautés invités à participer à des recherches doivent être sélectionnés de manière à ce que les contraintes et les bénéfices de la recherche soient répartis de manière équitable. L'exclusion de groupes ou communautés qui pourraient tirer parti d'une participation à l'étude doit être justifiée.

Commentaire sur la Ligne directrice 12

Considérations générales. L'équité veut qu'aucun groupe ni catégorie de personnes n'ait à supporter plus que sa part dans sa participation à la recherche. De même, aucun groupe ne doit être privé des bénéfices, à court ou à long terme, qui lui reviennent à ce titre. Il s'agit des bénéfices directs de la participation ainsi que de ceux qui découlent des nouvelles connaissances que la recherche est censée produire. Si l'on prévoit de répartir de manière inégale les contraintes ou les bénéfices de la recherche entre les personnes ou groupes de personnes, les critères retenus à cette fin doivent être moralement justifiables et dénués d'arbitraire. En d'autres termes, une répartition inégale ne doit pas être inéquitable. Les sujets doivent provenir de la population remplissant les conditions voulues dans la région géographique générale de l'essai sans distinction de race, d'appartenance ethnique, de statut économique ou de sexe, sauf s'il existe une raison scientifiquement fondée d'agir autrement.

Dans le passé, certains groupes de personnes n'étaient pas admis à participer à la recherche pour des raisons que l'on estimait alors recevables. Du fait de ces exclusions, l'information concernant le diagnostic, la prévention et le traitement des maladies dans ces groupes de personnes est limitée. Cela a entraîné de graves injustices de classe. Si l'on considère l'information concernant la lutte contre les maladies comme un bénéfice réparti au sein d'une société donnée, il est injuste d'en priver certains groupes de personnes. Les textes comme la Déclaration d'Helsinki et le Document d'orientation de l'ONUSIDA intitulé «Considérations éthiques dans la recherche de vaccins préventifs contre le VIH», ainsi que les politiques de nombreux gouvernements et associations professionnelles, admettent la nécessité de pallier ces injustices en encourageant la participation de groupes exclus auparavant de la recherche biomédicale, fondamentale et appliquée.

Les membres de groupes vulnérables ont aussi le même droit d'accès aux bénéfices des interventions expérimentales laissant espérer un bénéfice thérapeutique que les personnes qui ne sont pas considérées comme vulnérables, en particulier s'il n'existe aucun traitement plus efficace ou équivalent.

D'aucuns ont eu l'impression, parfois fondée et d'autres fois non, que certains groupes de personnes avaient trop été utilisés comme sujets de recherche. Dans certains cas, cela était dû à des raisons d'accès administratif. Les hôpitaux où s'effectuent les travaux de recherche sont souvent localisés là où vivent les catégories socio-économiques les plus défavorisées, ce qui se traduit par un recours apparemment excessif à ces personnes. Parmi les autres groupes ayant pu être excessivement sollicités par les chercheurs pour raisons d'accès, il faut citer les étudiants suivant les cours des investigateurs, les personnes placées dans des établissements de soins de longue durée et les membres subalternes d'institutions hiérarchisées. Les groupes démunis ont été excessivement sollicités car ils sont disposés à servir de sujets en échange d'une rémunération relativement modeste. Les détenus ont été considérés comme des sujets idéals pour les études pharmaceutiques de phase I du fait de leur vie hautement surveillée et, souvent, de leur situation économique difficile (Annexe 3).

Le recours excessif à certains groupes tels que les pauvres ou les personnes accessibles sur un plan administratif est injuste pour plusieurs raisons. Il est injuste de recruter de manière sélective des personnes démunies pour servir de sujets de recherche parce qu'il est plus facile de les convaincre de participer aux recherches en échange d'une modeste rémunération. Dans la plupart des cas, ces personnes seraient

appelées à subir les contraintes de la recherche pour que d'autres plus aisées puissent en bénéficier. Toutefois, si les contraintes afférentes à la recherche ne doivent pas incomber de manière disproportionnée aux groupes défavorisés, ces derniers ne doivent pas non plus se trouver catégoriquement exclus des protocoles de recherche. Il ne serait pas injuste de recruter de manière sélective des pauvres comme sujets pour des recherches visant à résoudre des problèmes répandus dans ce groupe de population – la malnutrition, par exemple. Les mêmes considérations s'appliquent aux groupes placés en institutions ou à ceux dont le choix par les investigateurs est, pour d'autres raisons, commode d'un point de vue administratif.

Le risque de faire l'objet d'une utilisation excessive en tant que sujets expérimentaux n'est pas limité à certains groupes mais touche aussi des communautés et des sociétés tout entières. Cela a particulièrement de chance de se produire dans les pays ou communautés dont les systèmes de protection des droits et du bien-être des sujets humains participant à une recherche ne sont pas suffisamment développés. Ce recours excessif est particulièrement contestable lorsque les populations ou les communautés en question supportent les contraintes afférentes à leur participation mais ont extrêmement peu de chance de profiter un jour des bénéfices découlant des nouvelles connaissances et produits issus de la recherche (voir la Ligne directrice 10 : *Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées*).

Ligne directrice 13

Recherche impliquant des personnes vulnérables

Une justification particulière est nécessaire pour inviter des personnes vulnérables à être sujets d'une recherche et, si elles sont choisies, les mesures visant à protéger leurs droits et leur bien-être doivent être strictement appliquées.

Commentaire sur la Ligne directrice 13

Les personnes vulnérables sont celles qui sont relativement (ou totalement) incapables de protéger leurs propres intérêts. Plus précisément, leur pouvoir, leur intelligence, leur degré d'instruction, leurs ressources, leur force ou autres attributs nécessaires pour protéger leurs intérêts propres, peuvent être insuffisants.

Considérations générales. Le problème central que pose le souhait d'impliquer des personnes vulnérables dans les recherches est que cela risque d'entraîner une répartition inéquitable des contraintes et des bénéfices de leur participation. Les

catégories de personnes traditionnellement considérées comme vulnérables sont celles dont la capacité ou liberté de donner ou refuser leur consentement est limitée. Elles font l'objet de lignes directrices particulières dans le présent document (Lignes directrices 14 et 15) et comprennent les enfants et les personnes qui, du fait de troubles mentaux ou comportementaux, sont incapables de donner un consentement éclairé. Pour justifier d'un point de vue éthique leur participation, les investigateurs doivent habituellement convaincre les comités d'éthique que :

- La recherche ne pourrait être menée dans d'aussi bonnes conditions avec des sujets moins vulnérables;
- La recherche vise à obtenir des connaissances qui déboucheront sur une amélioration du diagnostic, de la prévention ou du traitement de maladies ou autres problèmes de santé caractéristiques des personnes vulnérables ou qui leur sont propres – qu'il s'agisse des sujets eux-mêmes ou d'autres membres du groupe de personnes vulnérables;
- Les sujets et les autres membres du groupe de personnes vulnérables parmi lesquels les sujets sont recrutés se verront d'ordinaire garantir un accès raisonnable à toutes les méthodes diagnostiques, préventives ou thérapeutiques dont l'usage sera généralisé grâce aux recherches;
- Les risques afférents aux interventions ou aux procédures dont on n'attend pas de bénéfice direct pour la santé ne sont pas plus élevés que ceux qui accompagnent l'examen médical ou psychologique de routine des personnes concernées, sauf si un comité d'éthique autorise un léger dépassement de ce niveau de risque (Ligne directrice 9);
- Lorsque les sujets pressentis sont incapables ou ne sont pas en mesure de donner un consentement informé pour d'autres raisons, leur accord doit être complété par l'autorisation de leur tuteur ou autre représentant dûment mandaté.

Autres groupes vulnérables. La valeur du consentement des sujets pressentis qui sont des membres novices ou subalternes d'un groupe hiérarchisé doit être soigneusement examinée car leur décision de se porter volontaire risque d'être indûment influencée, que cela se justifie ou non, par l'attente d'un traitement préférentiel en cas d'acceptation ou par la crainte de désapprobation ou de rétorsion en cas de refus. Parmi ces groupes, on peut citer à titre d'exemple les étudiants en médecine et les élèves infirmières, le personnel hospitalier et laborantin subalterne, les employés de firmes pharmaceutiques et les membres des forces armées ou de la police. Ces personnes travaillant en contact étroit avec les investigateurs, elles ont tendance à être sollicitées plus souvent que les autres pour participer aux recherches, ce qui peut entraîner une répartition inéquitable des contraintes et des bénéfices de la recherche.

Les personnes âgées sont souvent considérées comme des personnes vulnérables. Avec l'âge, les personnes ont tendance à acquérir des attributs qui les définissent comme vulnérables. Elles peuvent, par exemple, être placées en institution ou être atteintes d'une forme plus ou moins grave de démence. Lorsqu'elles acquièrent ces

attributs les définissant comme vulnérables, mais pas avant, il convient de les considérer comme vulnérables et de les traiter en conséquence.

D'autres groupes ou catégories de personnes peuvent également être considérés comme vulnérables. Il s'agit notamment des pensionnaires des maisons de retraite, des personnes recevant des prestations ou une aide sociale et d'autres personnes démunies ainsi que les chômeurs, les patients des services d'urgence, certains groupes ethniques et raciaux minoritaires, les sans-abri, les nomades, les réfugiés ou les personnes déplacées, les détenus, les patients atteints d'une maladie incurable, les personnes sans représentation politique et les membres de communautés non familières avec les notions médicales modernes. Lorsque ces personnes et d'autres catégories de personnes ont des attributs s'apparentant à ceux des catégories identifiées comme vulnérables, la nécessité de mesures de protection spéciale de leurs droits et de leur bien-être doit être examinée et les mesures appliquées, le cas échéant.

Les personnes atteintes de maladies graves, potentiellement incapacitantes ou risquant d'entraîner la mort, sont extrêmement vulnérables. Les médecins recourent parfois pour traiter ces patients à des médicaments ou autres traitements dont la mise sur le marché n'est pas encore autorisée car les études visant à établir leur sécurité et leur efficacité ne sont pas encore achevées. Cela est conforme au paragraphe 32 de la Déclaration d'Helsinki : *«Lorsque au cours d'un traitement, les méthodes établies ... 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»*. Ce type de traitement, dit d'«usage compassionnel», n'entre pas à proprement parler dans la catégorie de la recherche mais peut contribuer aux recherches entreprises sur la sécurité et l'efficacité des interventions utilisées.

Bien que globalement les investigateurs doivent étudier des groupes moins vulnérables avant de s'intéresser à ceux qui le sont sans doute plus, certaines exceptions sont justifiées. De manière générale, les enfants ne conviennent pas aux essais pharmaceutiques de la phase I ni aux essais de vaccins des phases I ou II, mais ces expérimentations peuvent être autorisées une fois que des études réalisées auprès d'adultes ont indiqué un effet thérapeutique ou préventif. Par exemple, un essai de vaccin de phase II visant à obtenir la preuve de l'immunogénicité chez le nourrisson peut se justifier s'il est prouvé qu'un vaccin empêche ou ralentit la progression d'une maladie infectieuse chez l'adulte. De même, il peut être justifié d'inclure des enfants dans les recherches de phase I si la maladie à traiter n'existe pas chez l'adulte ou se manifeste de manière différente chez l'enfant (Annexe 3 : *Les phases des essais cliniques de vaccins et médicaments*).

Ligne directrice 14 **Recherche impliquant des enfants**

Avant d'entreprendre une recherche impliquant des enfants, l'investigateur doit s'assurer :

- qu'il n'est pas possible de l'effectuer tout aussi bien sur des sujets adultes;**
- que la recherche a pour objet d'acquérir des connaissances pertinentes pour les besoins des enfants en matière de santé;**
- qu'un parent ou que le représentant légal de chaque enfant a donné son accord;**
- que l'accord (assentiment) de l'enfant, dans la mesure où celui-ci est capable de le donner, a été obtenu;**
- que le principe selon lequel l'enfant peut refuser de participer ou de continuer à participer à la recherche sera respecté.**

Commentaire sur la Ligne directrice 14

Justification de la participation d'enfants aux recherches biomédicales. La participation d'enfants est indispensable pour les recherches concernant les maladies infantiles et les pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement sensibles (essais de vaccins, notamment) ainsi que pour les essais cliniques de médicaments conçus aussi bien pour les enfants que pour les adultes. Dans le passé, nombre de nouveaux produits n'étaient pas testés sur les enfants même s'ils visaient des maladies affectant aussi les enfants; les enfants ne bénéficiaient donc pas de ces nouveaux médicaments ou devaient les prendre alors qu'on connaissait mal leurs effets spécifiques ou leur innocuité dans le cas des enfants. Il est désormais largement admis qu'en règle générale le promoteur de tout nouveau produit thérapeutique, diagnostique ou prophylactique ayant des chances d'être prescrit à des enfants doit être évalué au plan de sa sécurité et de son efficacité vis-à-vis des enfants avant que l'offre en soit généralisée.

Assentiment de l'enfant. Il faut chercher à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après lui avoir donné les informations correspondant à sa maturité et à son intelligence. L'âge auquel un enfant devient juridiquement compétent pour donner son consentement varie sensiblement d'un pays ou territoire à l'autre; dans certains pays, l'âge du consentement est extrêmement variable selon les provinces, états ou autres subdivisions politiques. Dans bien des cas, les enfants n'ayant pas encore atteint l'âge légal de consentement peuvent néanmoins comprendre les implications d'un consentement éclairé et se prêter aux procédures nécessaires; ils peuvent alors accepter en connaissance de cause de participer aux recherches. Cet accord donné en connaissance de cause, parfois appelé assentiment, ne suffit pas à autoriser la participation à la recherche s'il n'est pas complété par l'autorisation d'un parent, du tuteur ou d'un autre représentant dûment mandaté.

Certains enfants trop immatures pour être en mesure de donner leur accord en

connaissance de cause ou leur assentiment peuvent faire une «objection délibérée», qui consiste en une expression de désapprobation ou de refus d'une procédure proposée. Il faut faire la distinction entre l'objection délibérée d'un jeune enfant et le comportement d'un nourrisson qui se mettra probablement à pleurer ou aura une attitude de rejet devant presque tout stimulus. Il faut choisir des enfants plus âgés, plus aptes à donner leur assentiment avant de retenir des enfants plus jeunes ou des nourrissons, sauf s'il y a des raisons scientifiques valables liées à l'âge qui justifient l'inclusion en premier lieu de jeunes enfants.

L'objection délibérée d'un enfant à prendre part à la recherche doit toujours être respectée même si les parents ont donné leur autorisation, sauf si l'enfant a besoin d'un traitement qui n'existe pas en dehors du contexte de la recherche, si l'intervention expérimentale laisse attendre un bénéfice thérapeutique et s'il n'y a pas d'autre thérapie acceptable possible. Dans ce cas, en particulier, si l'enfant est très jeune ou immature, un parent ou le tuteur peut passer outre les objections de l'enfant. Si l'enfant est plus âgé et plus près d'être en mesure de donner un consentement éclairé indépendant, l'investigateur doit chercher à obtenir l'approbation expresse ou l'avis favorable des comités scientifiques et éthiques pour entreprendre ou poursuivre le traitement expérimental. Si un enfant se prêtant à une recherche devient capable de donner un consentement éclairé indépendant pendant la recherche, il faut s'efforcer d'obtenir son consentement éclairé à poursuivre sa participation, et respecter sa décision.

Un enfant atteint d'une maladie vraisemblablement fatale peut s'opposer, ou refuser de donner son assentiment, à la poursuite d'une intervention lourde ou éprouvante. En pareil cas, les parents peuvent pousser l'investigateur à maintenir le procédé expérimental contre la volonté de l'enfant. L'investigateur peut accepter de le faire s'il estime que l'intervention permettra de sauver ou de prolonger la vie de l'enfant et qu'il n'y a pas d'autre traitement acceptable possible. L'investigateur doit alors obtenir l'approbation expresse ou l'avis favorable du comité d'éthique avant de décider de passer outre la volonté de l'enfant.

Autorisation d'un parent ou du tuteur. L'investigateur doit obtenir l'autorisation d'un parent ou du tuteur conformément au droit applicable ou aux procédures établies. On peut supposer qu'au-delà de 12 ou 13 ans, les enfants ont en général une capacité de compréhension suffisante pour donner un consentement assez éclairé, mais ce consentement doit normalement être complété par l'autorisation d'un parent ou du tuteur, même si la loi ne l'exige pas. Cependant, même si la loi exige une autorisation parentale, l'assentiment de l'enfant doit être obtenu.

Dans certains pays, des personnes n'ayant pas atteint l'âge normal de consentement peuvent être des mineurs «émancipés» et donner leur consentement sans que leurs parents ou tuteur aient à donner leur accord ni même à être informés. Elles peuvent être mariées ou, dans les cas des filles, enceintes, ou être déjà parent, ou vivre de manière indépendante. Certaines études touchent aux convictions et au comportement des adolescents concernant la sexualité ou la consommation "récréative" de drogues, d'autres à la violence domestique ou aux mauvais traitements à enfants. Dans ce cas, les comités d'éthique peuvent ne pas exiger l'autorisation parentale si par exemple l'information donnée aux parents risque d'exposer l'adolescent à un questionnement, voire à de mesures d'intimidation.

Du fait des questions soulevées par l'obtention de l'assentiment des enfants placés en institution, ces enfants ne doivent qu'exceptionnellement être inclus dans des recherches. Dans le cas des enfants placés qui n'ont plus de parents ou dont les parents ne sont pas légalement autorisés à donner leur permission, le comité d'éthique peut exiger des promoteurs ou des investigateurs de requérir l'avis d'une personne compétente, indépendante et spécialisée dans la protection des enfants placés en institution quant à l'opportunité d'inclure ces enfants dans une recherche.

Observation des recherches par un parent ou le tuteur. Un parent ou le tuteur qui autorise la participation d'un enfant à des recherches doit avoir une possibilité raisonnable d'en observer le déroulement de manière à pouvoir mettre fin à la participation de l'enfant s'il estime que c'est dans l'intérêt de celui-ci.

Soutien psychologique et médical. Les recherches impliquant des enfants doivent être menées dans un contexte où l'enfant et le parent peuvent obtenir un soutien médical et psychologique adéquat. A titre de mesure de protection supplémentaire pour les enfants, un investigateur peut, si cela est possible, demander l'avis du médecin de famille, du pédiatre ou d'autres dispensateurs de soins sur des points concernant la participation de l'enfant aux recherches.

(Voir aussi les Lignes directrices 8 : *Bénéfices et risques de la participation à l'étude*; 9 : *Limitations spécifiques du risque lorsque la recherche implique des personnes incapables de donner un consentement éclairé*; et 13 : *Recherche impliquant des personnes vulnérables*)

Ligne directrice 15

Recherche impliquant des personnes qui en raison de troubles mentaux ou comportementaux ne sont pas capables de donner un consentement suffisamment éclairé

Avant d'entreprendre une recherche impliquant des personnes qui, en raison de troubles mentaux ou comportementaux, ne sont pas capables de donner un consentement suffisamment éclairé, l'investigateur doit s'assurer :

- que ces personnes ne seront pas impliquées dans une recherche qui pourrait être faite avec des personnes qui, elles, sont aptes à donner un consentement suffisamment éclairé;**
- que la recherche a pour objet d'acquérir des connaissances pertinentes pour les besoins en matière de santé propres aux personnes atteintes desdits troubles;**
- que le consentement desdites personnes, dans la mesure où celles-ci sont capables de le donner, a été obtenu et que le refus des sujets pressentis de participer à une recherche est toujours respecté, sauf si, à titre exceptionnel, il n'y a pas d'autre solution médicale raisonnable et que la législation locale permet de passer outre à leur objection;**
- que lorsqu'un sujet pressenti est incapable de donner son consentement,**

l'autorisation a été obtenue auprès d'un membre de la famille responsable ou du représentant légal dûment habilité conformément à la législation applicable.

Commentaire sur la Ligne directrice 15

Considérations générales. La plupart des personnes atteintes de troubles mentaux ou comportementaux sont capables de donner un consentement éclairé; la Ligne directrice ne concerne que celles qui n'en sont pas capables ou qui, par suite d'une aggravation de leur état de santé, en sont temporairement incapables. Elles ne doivent jamais être incluses dans des recherches qui pourraient aussi bien être menées sur des personnes en pleine possession de leurs facultés mentales, mais elles sont évidemment les seuls sujets convenant à une grande partie des recherches sur les origines et les traitements de certains troubles mentaux ou comportementaux graves.

Consentement de la personne. L'investigateur doit obtenir l'aval d'un comité d'éthique pour inclure dans la recherche des personnes qui, du fait de troubles mentaux ou comportementaux, ne sont pas en mesure de donner un consentement éclairé. La coopération consentante de ces personnes doit être recherchée dans la mesure où leur état de santé mentale le permet et toute objection de leur part concernant leur participation à une étude qui ne comporterait aucun élément destiné à leur apporter un bénéfice direct devra toujours être respectée. L'objection d'une telle personne à une intervention expérimentale censée entraîner un bénéfice thérapeutique devra être respectée sauf s'il n'existe pas d'autre solution médicale raisonnable et que la législation locale permet de passer outre à cette objection. L'accord d'un membre de la famille proche ou d'une autre personne ayant une relation personnelle étroite avec l'individu concerné devra être obtenu mais il faut bien admettre que ces intermédiaires peuvent avoir leurs propres intérêts en vue, ce qui risque de faire peser un doute sur l'autorisation attendue d'eux. Certains parents n'ont pas toujours pour but de protéger les droits et le bien-être des patients. En outre, un membre de la famille proche ou un ami souhaitera peut-être profiter de l'étude dans l'espoir qu'elle parviendra à «guérir» la maladie. Certains pays n'autorisent pas qu'un tiers donne son autorisation à la place des sujets incapables de donner leur consentement. Une autorisation légale peut être nécessaire pour faire participer à une recherche une personne placée en établissement sur décision de justice.

Maladies graves chez des personnes qui, parce qu'elles sont atteintes de troubles mentaux ou comportementaux, sont incapables de donner un consentement suffisamment éclairé. Les personnes qui du fait de troubles mentaux ou comportementaux sont incapables de donner un consentement suffisamment éclairé et qui sont, ou risquent d'être, affectées par une maladie grave telle que l'infection par le VIH, le cancer ou l'hépatite ne doivent pas être privées des bénéfices possibles de médicaments, vaccins ou dispositifs expérimentaux qui laissent escompter un bénéfice thérapeutique ou prophylactique, en particulier s'il n'existe aucune thérapie ou prophylaxie supérieure ou équivalente. Leur droit d'avoir accès à ce type de thérapie ou prophylaxie se justifie d'un point de vue éthique pour les mêmes raisons que pour les autres groupes vulnérables.

Les personnes qui sont incapables de donner un consentement suffisamment éclairé en

raison de troubles mentaux ou comportementaux se prêtent en général mal à une participation à des essais cliniques formels sauf si ces essais visent à répondre à leurs problèmes de santé particuliers et qu'ils ne peuvent être menés qu'avec leur participation.

(Voir aussi les Lignes directrices 8 : *Bénéfices et risques d'une participation à l'étude*; 9 : *Limitations spécifiques du risque lorsque la recherche implique des personnes incapables de donner un consentement éclairé*; et 13 : *Recherche impliquant des personnes vulnérables*.)

Ligne directrice 16

Les femmes en tant que sujets de recherche

Les investigateurs, les promoteurs et les comités d'éthique ne doivent pas exclure les femmes en âge de procréer des recherches biomédicales. La possibilité d'une grossesse au cours de l'étude ne doit pas en soi servir de raison pour les exclure ou limiter leur participation. Toutefois, il est indispensable de procéder à une discussion approfondie des risques encourus par la femme enceinte et le fœtus pour que la personne puisse rationnellement décider de participer à l'essai clinique. Lors de cette discussion, s'il apparaît que la participation à la recherche risque de mettre en danger le fœtus ou la femme en cas de survenue de grossesse, les promoteurs/investigateurs doivent veiller à ce que le sujet pressenti passe un test de grossesse et ait accès à des méthodes efficaces de contraception avant le début de la recherche. Si cela n'est pas possible pour des raisons juridiques ou religieuses, les investigateurs ne doivent pas impliquer dans une recherche potentiellement dangereuse des femmes susceptibles de devenir enceinte.

Commentaire sur la Ligne directrice 16

Dans la plupart des sociétés, les femmes ont fait l'objet d'une discrimination en ce qui concerne leur participation à des recherches. Les femmes biologiquement capables de procréer ont ordinairement été exclues des essais cliniques formels portant sur des médicaments, vaccins et dispositifs médicaux par crainte de risques inconnus pour le fœtus. En conséquence, la sécurité et l'efficacité de la plupart des médicaments, vaccins ou dispositifs pour ces femmes sont relativement mal connues, ce qui peut être en soi dangereux.

Il est injuste d'exclure systématiquement de ces essais cliniques les femmes biologiquement capables de procréer parce que cela les prive, en tant que catégorie, des bénéfices et nouvelles connaissances découlant des essais. En outre, cela porte atteinte à leur droit à l'autodétermination. Néanmoins, même si les femmes en âge de procréer doivent avoir la possibilité de participer à des recherches, il faut leur faire à

comprendre que ces recherches peuvent comporter des risques pour le fœtus si elles tombent enceintes pendant l'étude.

Bien que cette considération générale plaide pour l'inclusion de femmes dans la recherche, il faut admettre que dans certaines parties du monde, les femmes risquent d'être négligées ou lésées au cours de la recherche du fait d'un conditionnement social qui veut qu'elles se soumettent à l'autorité, ne posent pas de questions et tolèrent la douleur et la souffrance. Lorsque les sujets potentiels sont des femmes exposées à ce risque, les investigateurs doivent accorder une attention toute particulière à la procédure de consentement éclairé pour veiller à ce qu'elles aient suffisamment de temps et se trouvent dans un cadre favorable pour prendre une décision fondée sur des informations claires.

Consentement individuel des femmes. En ce qui concerne les recherches impliquant des femmes en âge de procréer, enceintes ou non, seul le consentement éclairé de la femme elle-même est requis pour qu'elle puisse participer. En aucun cas l'autorisation d'un conjoint ou partenaire ne saurait remplacer un consentement individuel éclairé. Si les femmes souhaitent consulter leur époux ou leur partenaire ou chercher volontairement à obtenir son autorisation avant de prendre leur décision, cela n'est pas seulement admissible d'un point de vue éthique mais aussi, dans certains contextes, hautement souhaitable. Par contre, la stricte obligation d'obtenir l'autorisation de l'époux ou du partenaire est contraire au principe fondamental du respect de la personne.

Il est indispensable de procéder à un examen approfondi des risques encourus par la femme enceinte et son fœtus pour lui permettre de prendre rationnellement la décision de participer ou non à une étude clinique. S'agissant des femmes qui ne sont pas enceintes au début de l'étude mais qui pourraient le devenir alors qu'elles participent encore aux recherches, il faut inclure dans la procédure de consentement des informations sur la possibilité de ne plus participer à l'étude et, si la loi le permet, d'interrompre la grossesse. En outre, si la grossesse n'est pas interrompue, il faut assurer un suivi médical.

(Voir aussi la Ligne directrice 17 : *Les femmes enceintes en tant que sujets de recherche*)

Ligne directrice 17

Les femmes enceintes en tant que sujets de recherche

Les femmes enceintes doivent être considérées comme pouvant participer à la recherche biomédicale. Les investigateurs et les comités d'éthique doivent s'assurer que, dans le cas de femmes enceintes, les personnes pressenties sont suffisamment informées des risques et des bénéfices pour elles-mêmes, leur grossesse, leur fœtus et leur progéniture future, et pour leur fécondité.

La recherche dans cette population ne doit être effectuée que si elle est pertinente pour les besoins de santé particuliers d'une femme enceinte ou de son fœtus, ou aux besoins de santé des femmes enceintes en général et, le cas échéant, si elle se fonde sur des expériences fiables réalisées sur des animaux, notamment quant aux risques de tératogénicité et mutagénicité.

Commentaire sur la Ligne directrice 17

La recherche impliquant des femmes enceintes est d'autant plus difficile à justifier qu'elle peut présenter des risques et des bénéfices pour les deux êtres – la femme et le fœtus – tout autant que pour la personne que le fœtus est appelé à devenir. Même si la décision concernant l'acceptabilité du risque doit être prise par la mère, dans le cadre du processus de consentement éclairé, il est souhaitable, lorsque la recherche touche à la santé du fœtus, d'obtenir aussi l'opinion du père, quand cela est possible. Même si les éléments probants en matière de risque sont absents ou ambigus, la décision concernant l'acceptabilité du risque pour le fœtus appartient à la femme, dans le cadre du processus de consentement éclairé.

Dans les communautés ou les sociétés qui, de par leur culture, accordent plus d'importance au fœtus qu'à la vie ou à la santé des femmes, celles-ci risquent de se sentir contraintes de participer ou de ne pas participer à la recherche. Il faut prévoir des mesures spéciales de protection pour éviter d'inciter indûment des femmes enceintes à participer à une recherche dans laquelle des interventions font escompter un bénéfice direct pour le fœtus. Dans les communautés où l'anormalité fœtale n'est pas considérée comme une indication pour l'avortement, on ne doit pas recruter de femmes enceintes en tant que sujets de recherche lorsqu'il y a forte présomption d'anormalité pouvant résulter de la participation du sujet à la recherche.

Les investigateurs doivent prévoir dans les protocoles de recherche sur les femmes enceintes des modalités de contrôle des résultats de la grossesse en tenant compte tant de la santé de la femme que de la santé à court terme et à long terme de l'enfant.

Ligne directrice 18

Préserver la confidentialité

Les investigateurs doivent établir un système sécurisé de protection de la confidentialité des données relatives aux sujets de recherche. Les sujets doivent être avisés des limites, juridiques ou autres, de la capacité de l'investigateur à préserver cette confidentialité et des éventuelles conséquences d'une violation de cette confidentialité.

Commentaire sur la Ligne directrice 18

Confidentialité investigateur/sujet. La recherche portant sur des individus ou des groupes implique la collecte et le stockage d'informations qui, si elles sont divulguées à des tiers, peuvent entraîner un préjudice ou une souffrance. Les investigateurs doivent s'efforcer de préserver la confidentialité de ces informations en omettant, par exemple, tout élément d'information qui permettrait d'identifier individuellement les sujets, en limitant l'accès à cette information, en rendant anonymes les données, ou par d'autres moyens. Pendant le processus d'obtention du consentement éclairé, les investigateurs doivent informer les sujets pressentis des précautions qui seront prises pour préserver la confidentialité.

Les sujets pressentis doivent être informés des limites de la capacité des investigateurs à préserver une stricte confidentialité et des conséquences sociales néfastes prévisibles de la violation de cette confidentialité. Certains pays demandent à ce qu'avis soit donné aux organismes compétents dans le cas, par exemple, de certaines maladies transmissibles, ou bien de mauvais traitements ou de défaut de soins à enfant. Les autorités de réglementation pharmaceutique sont habilitées à contrôler les dossiers d'expérimentation clinique, et les personnes chargées par le promoteur de vérifier que les procédures cliniques sont bien respectées peuvent solliciter et obtenir l'accès à des données confidentielles. Il faut au préalable aviser les sujets pressentis de ces limites ou autres limites de la capacité à préserver la confidentialité.

La participation aux essais de médicaments ou de vaccins contre le VIH/SIDA peut faire courir aux sujets des risques induits non négligeables de discrimination sociale ou de préjudice; ces risques méritent d'être pris en considération au même titre que le risque de réactions indésirables aux médicaments ou aux vaccins. Il faut s'efforcer d'en réduire la probabilité et la gravité. Ainsi, les sujets d'essais de vaccins doivent pouvoir démontrer que leur séropositivité VIH est une conséquence de la vaccination et non d'une contamination naturelle. Cela peut se faire au moyen d'une attestation de leur participation aux essais de vaccins, ou d'un registre confidentiel des sujets, dont les informations pourront, à la demande de ces derniers, être communiquées à des instances extérieures.

Confidentialité médecin/patient. Les patients sont en droit d'attendre de leurs médecins ou autres professionnels de santé qu'ils gardent toutes les informations les concernant strictement confidentielles et ne les divulguent qu'à ceux qui en ont besoin, ou qui sont légalement autorisés à y avoir accès tels que d'autres médecins traitants, des infirmières ou autres personnels de santé exécutant des tâches liées au diagnostic de la maladie et au traitement des patients. Un médecin traitant ne doit divulguer à l'investigateur aucune information concernant le patient qui permettrait de l'identifier, sans l'accord du patient et sans l'approbation d'un comité d'éthique.

Les médecins ou autres professionnels de la santé consignent les détails de leurs observations et interventions dans un dossier médical ou autre. Dans les études épidémiologiques, on fait souvent appel à ces dossiers. Pour ces études, il est en général impossible de recueillir le consentement éclairé de chacun des patients identifiables; un comité d'éthique peut déroger à l'obligation du consentement éclairé lorsque cela est compatible avec les dispositions de la législation applicable et à condition que la protection de la confidentialité soit assurée (voir aussi la section

Dispense de l'exigence du consentement du commentaire de la Ligne directrice 4). Dans le cas des institutions pouvant utiliser des dossiers à des fins de recherche sans le consentement éclairé des patients, il est conseillé de donner aux patients une information d'ordre général sur ces pratiques, le plus souvent au moyen de brochures d'information destinées aux patients. En ce qui concerne les recherches qui se bornent aux dossiers médicaux des patients, l'accès à ces dossiers doit être approuvé ou autorisé par un comité d'éthique et doit être supervisé par une personne au fait des obligations en matière de confidentialité.

Confidentialité dans la recherche génétique. L'investigateur qui propose de réaliser des tests génétiques d'une valeur clinique ou prédictive avérée sur des prélèvements biologiques liés à une personne identifiable doit recueillir le consentement éclairé de cette personne ou, le cas échéant, l'autorisation d'un représentant légal. Inversement, avant de réaliser un test génétique connu pour sa valeur prédictive ou donnant des informations fiables sur une pathologie héréditaire connue alors que le consentement ou l'autorisation du sujet n'a pas été obtenu, l'investigateur doit s'assurer que les prélèvements biologiques seront complètement anonymes et ne permettront pas de faire le rapprochement avec la personne concernée; cela garantit qu'aucune information relative à des personnes en particulier ne pourra être déduite de cette recherche, ou leur être communiquée en retour.

Lorsque les prélèvements biologiques ne sont pas complètement anonymes et qu'on estime qu'il peut exister des raisons cliniques liées à la recherche justifiant que l'on établisse un lien entre les résultats des tests génétiques et les sujets, l'investigateur cherchant à obtenir un consentement éclairé doit indiquer aux sujets pressentis que leur identité sera protégée par un système de codage sécurisé de leurs prélèvements (cryptage) et par une restriction de l'accès à la base de données, en leur en expliquant les modalités.

Quand il apparaît que pour des raisons médicales ou des raisons pouvant être liées à la recherche, les résultats des tests génétiques seront communiqués au sujet ou au médecin traitant, le sujet devra en être informé et savoir que les échantillons à tester seront clairement étiquetés.

Les investigateurs ne doivent pas divulguer les résultats des tests génétiques diagnostiques aux parents du sujet sans son consentement. Dans les cas où les membres de la famille proche attendraient d'être informés de ces résultats, le protocole de recherche, tel qu'approuvé ou autorisé par le comité d'éthique, doit indiquer les précautions en place pour éviter cette divulgation des résultats sans le consentement du sujet. Ces dispositions doivent être clairement exposées pendant le processus d'obtention du consentement éclairé.

Ligne directrice 19

Droit au traitement et au dédommagement des sujets ayant subi un préjudice

Les investigateurs doivent s'assurer que les sujets de recherche qui subissent un préjudice du fait de leur participation ont droit à un traitement médical gratuit pour réparer ce préjudice et à une aide financière ou autre qui les dédommage équitablement pour toute invalidité, toute incapacité ou tout handicap résultant de leur participation. En cas de décès résultant de la participation à la recherche, les personnes à charge ont droit à indemnisation. Il ne faut pas demander aux sujets de renoncer à leur droit au dédommagement.

Commentaire sur la Ligne directrice 19

La Ligne directrice 19 vise deux droits distincts mais étroitement liés entre eux. Le premier est le droit incontestable à un traitement médical gratuit et à une indemnisation pour tout préjudice accidentel causé par les procédures ou interventions réalisées uniquement à des fins de recherche (procédures non thérapeutiques). Le second est le droit des personnes à charge à recevoir une indemnisation matérielle en cas d'invalidité ou de décès résultant directement de la participation à la recherche. Toutefois, la mise en place d'un système d'indemnisation en cas de préjudice ou de décès liés à la recherche est le plus souvent très complexe.

Indemnisation équitable et traitement médical gratuit. Sont tenus d'être indemnisés les sujets atteints d'une invalidité résultant des procédures réalisées uniquement dans le but de la recherche. L'indemnisation et le traitement médical gratuit ne sont en règle générale pas dus aux sujets présentant des réactions indésirables, attendues ou prévues, aux interventions expérimentales thérapeutiques, diagnostiques ou préventives quand ces réactions ne sont pas essentiellement différentes de celles avérées comme étant liées aux interventions établies dans la pratique courante de la médecine. Aux premiers stades d'essai de médicaments (phase I et début de phase II), on ne peut raisonnablement pas penser a priori qu'un médicament expérimental apportera un bénéfice direct au sujet lui-même; en conséquence, il est de règle d'indemniser les personnes atteintes d'une invalidité résultant de leur participation à ces études.

Le comité d'éthique doit déterminer au préalable : i) les préjudices pour lesquels les sujets recevront un traitement médical gratuit et pour lesquels, en cas d'invalidité, d'incapacité ou de handicap résultant de ces préjudices, ils seront indemnisés; et ii) les préjudices pour lesquels ils ne seront pas indemnisés. Les sujets pressentis devront être informés des décisions du comité, dans le cadre du processus de consentement éclairé. Par contre, le comité ne pouvant pas se prononcer à l'avance sur des réactions indésirables inattendues ou imprévues, ces réactions sont présumées ouvrir droit à indemnisation et doivent être signalées au comité qui les examine dans les meilleurs délais.

Il ne saurait être question de demander aux sujets de renoncer à leur droit à indemnisation ni démontrer que l'investigateur est coupable de négligence ou ne

possédait pas un degré raisonnable de compétence pour réclamer un traitement médical gratuit ou une indemnisation. Le processus ou le formulaire de consentement éclairé ne doit contenir aucun terme qui déchargerait l'investigateur de sa responsabilité en un cas de préjudice accidentel, ou qui impliquerait que les sujets renoncent à leur droit de demander une indemnisation pour invalidité, incapacité ou handicap. Les sujets pressentis doivent être informés qu'ils n'auront pas à intenter une action en justice pour obtenir le traitement médical gratuit ou l'indemnisation pour préjudice auxquels ils pourraient avoir droit. Il faut également indiquer quel service de santé, organisation ou personne sera chargé d'assurer le traitement médical et quelle organisation se chargera de l'indemnisation.

Obligation du promoteur en ce qui concerne l'indemnisation. Avant que la recherche ne commence, le promoteur, qu'il s'agisse d'une société pharmaceutique ou d'une autre entité, ou de l'Etat (au cas où l'assurance par l'Etat n'est pas exclue), doit convenir d'indemniser tout préjudice physique pour lequel les sujets ont droit à indemnisation, ou parvenir à un accord avec l'investigateur concernant les cas où ce dernier doit faire jouer sa propre assurance (par exemple, pour faute ou non-respect du protocole par l'investigateur, ou quand l'assurance de l'Etat ne couvre que la faute). Dans certains cas, il peut être préférable d'appliquer les deux formules. Les promoteurs doivent contracter des assurances-risques couvrant l'indemnisation, indépendamment de la preuve pour faute.

Ligne directrice 20

Renforcement des compétences en matière d'évaluation éthique et scientifique et de recherche biomédicale

Nombre de pays ne sont pas en mesure d'évaluer ou de garantir la qualité scientifique ou la conformité éthique des recherches biomédicales proposées ou effectuées sur leur territoire. Pour les recherches menées en collaboration par des promoteurs extérieurs, les promoteurs et les investigateurs ont l'obligation éthique de veiller à ce que les projets de recherche biomédicale qu'ils sont chargés d'effectuer dans ces pays contribuent efficacement à renforcer les compétences nationales ou locales pour élaborer et conduire des recherches biomédicales, et d'assurer l'évaluation scientifique et éthique et le contrôle de ces recherches.

Le renforcement des compétences peut inclure, sans s'y limiter, les activités suivantes :

- **établir et renforcer des procédures et des comités d'éthique indépendants et compétents;**

- **renforcer les compétences en matière de recherche;**
- **mettre au point des technologies adaptées aux soins de santé et à la recherche biomédicale;**
- **former du personnel de recherche et de santé;**
- **éduquer la communauté d'origine des sujets se prêtant à la recherche.**

Commentaire sur la Ligne directrice 20

Les promoteurs et les investigateurs extérieurs ont l'obligation éthique de contribuer au renforcement durable des compétences du pays hôte en matière d'évaluation éthique et scientifique et de recherche biomédicale indépendantes. Avant d'entreprendre des recherches dans un pays hôte où ces compétences sont peu développées ou n'existent pas, les promoteurs et les investigateurs extérieurs doivent indiquer dans le protocole de recherche les modalités détaillées de leur contribution future. L'effort de renforcement de ces compétences doit normalement être proportionnel à l'ampleur du projet de recherche. Une brève étude épidémiologique n'impliquant qu'un examen de dossiers médicaux, par exemple, entraînera un renforcement relativement modeste, voire nul, des compétences nationales, alors que l'on est en droit d'attendre une contribution très importante du promoteur extérieur réalisant, par exemple, un essai à grande échelle d'un vaccin sur deux à trois ans.

Les objectifs propres au renforcement des compétences doivent être fixés et atteints dans le cadre d'un dialogue et d'une négociation entre promoteurs extérieurs et autorités du pays hôte. On attend des promoteurs extérieurs qu'ils emploient et, si nécessaire, forment des personnes localement pour travailler en tant qu'investigateurs, assistants de recherche ou gestionnaires des données, par exemple, et qu'ils fournissent, si besoin est et dans une mesure raisonnable, une aide en matière de financement, d'éducation et autres types d'assistance pour le renforcement des compétences. Pour éviter les conflits d'intérêts et préserver l'indépendance des comités d'évaluation, l'aide financière ne leur sera pas fournie directement, mais sera plutôt versée aux autorités publiques compétentes du pays hôte ou à l'institution accueillant la recherche.

(Voir aussi la Ligne directrice 10 : *Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées.*).

Ligne directrice 21

Obligation éthique des promoteurs extérieurs de fournir des prestations de santé

Les promoteurs extérieurs ont l'obligation éthique de veiller à ce que soient assurés :

- les prestations de santé qui sont essentiels à la conduite de la recherche dans de bonnes conditions de sécurité;

- un traitement pour les sujets subissant un préjudice du fait d'interventions réalisées dans le cadre de la recherche;

- les prestations faisant partie intégrante de l'engagement pris par le promoteur de mettre raisonnablement à disposition de la population ou communauté concernée les interventions ou produits bénéfiques issus de la recherche.

Commentaire sur la Ligne directrice 21

L'obligation éthique qu'ont les promoteurs extérieurs d'assurer des prestations de santé varie selon les circonstances propres à chaque étude et les besoins des pays hôtes. Les obligations des promoteurs devront chaque fois être précisées avant le début de la recherche. Le protocole de recherche devra indiquer quels services de santé seront mis, pendant la recherche et après son achèvement, à la disposition des sujets eux-mêmes, de la communauté d'origine des sujets, ou du pays hôte, et pour combien de temps. Les détails de ces arrangements devront être convenus d'un commun accord par le promoteur, les autorités du pays hôte, les autres parties intéressées et, le cas échéant, la communauté d'origine des sujets. Une fois arrêtées, ces dispositions seront précisées dans le processus et le document de consentement.

Bien que les promoteurs ne soient pas tenus en général de fournir des services de santé autres que ceux qui sont nécessaires à la recherche, il est louable moralement de le faire. Il s'agit généralement des traitements pour les maladies contractées au cours de l'étude. On peut convenir, par exemple, de traiter les cas de maladie infectieuse contractée lors d'un essai vaccinal conçu pour immuniser contre la maladie en question, ou de traiter les affections mineures sans rapport avec l'étude.

L'obligation de veiller à ce que les sujets ayant subi un préjudice en raison des interventions réalisées pendant la recherche reçoivent un traitement médical gratuit et soient indemnisés en cas de décès ou d'invalidité résultant de ce préjudice fait l'objet de la Ligne directrice 19, sur la portée et les limites de ces obligations.

Lorsqu'on constate que des sujets, déjà impliqués ou pressentis, sont atteints de maladies non liées à la recherche, ou qu'ils ne peuvent pas être inclus dans une étude parce qu'ils ne remplissent pas les critères de santé exigés, les investigateurs doivent, si nécessaire, leur recommander de se faire soigner, ou les orienter vers les structures appropriées. De manière générale, les promoteurs doivent aussi au cours d'une étude divulguer aux autorités de santé compétentes les informations sanitaires d'intérêt

public recueillies dans le cadre de la recherche.

L'obligation des promoteurs de faire bénéficier, dans la mesure du raisonnable, la population ou communauté intéressée, de toute intervention ou produit mis au point ou de toute connaissance acquise grâce aux recherches fait l'objet de la Ligne directrice 10 : *Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées.*

ANNEXE 1

ELEMENTS A INCLURE DANS UN PROTOCOLE (OU DOCUMENTATION ANNEXE) POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS

(Inclure les éléments correspondant à l'étude ou au projet en question)

1. Intitulé de l'étude;
2. Résumé de la recherche proposée en termes profanes/non techniques;
3. Enoncé clair de la raison d'être de l'étude et justification de son importance pour le développement du pays/de la population où la recherche doit être effectuée et de la réponse qu'elle apporterait aux besoins du pays/de la population;
4. Avis des investigateurs sur les questions et considérations d'éthique soulevées par l'étude et, le cas échéant, comment ils se proposent d'y répondre;
5. Résumé de toutes les études antérieures sur la question, y compris les études non publiées connues des investigateurs et promoteurs, et informations sur la recherche déjà publiée sur la question, y compris la nature, la portée et la pertinence des études sur des animaux et autres études précliniques et cliniques;
6. Déclaration indiquant que les principes énoncés dans les présentes Lignes directrices seront appliqués;
7. Récapitulatif des précédentes soumissions du protocole pour évaluation éthique et de leurs résultats;
8. Brève description du ou des sites où la recherche doit être effectuée, y compris informations sur l'état des installations pour une conduite sûre et appropriée de la recherche, et informations démographiques et épidémiologiques pertinentes à propos du pays ou de la région en cause;

9. Nom et adresse du promoteur;
10. Noms, adresses, affiliations institutionnelles, qualifications et expérience de l'investigateur principal et des autres investigateurs;
11. Objectifs de l'essai ou de l'étude, ses hypothèses ou questions posées par la recherche, ses points de départ et ses variables;
12. Description détaillée des modalités de l'essai ou de l'étude. Pour les essais cliniques contrôlés, la description doit indiquer, de manière non exhaustive, si l'affectation aux groupes de traitement sera randomisée (en précisant la méthode de randomisation) et si l'étude sera en aveugle (simple aveugle, double aveugle) ou ouverte;
13. Nombre de sujets nécessaires pour atteindre l'objectif de l'étude et comment ce chiffre a été déterminé de manière statistique;
14. Critères d'inclusion ou d'exclusion de sujets potentiels et les motifs d'exclusion de tout groupe sur la base de l'âge, du sexe, de facteurs sociaux ou économiques ou d'autres éléments;
15. Justification de l'implication en tant que sujet de recherche de toute personne dont la capacité à consentir est limitée ou de membres de groupes sociaux vulnérables, et description des mesures spéciales prévues pour réduire le plus possible les risques et les désagréments pour de tels sujets;
16. Processus de recrutement (annonces dans la presse, par exemple) et mesures à prendre pour protéger la vie privée et la confidentialité durant le recrutement;
17. Description et explication de toutes les interventions (méthodes d'administration du traitement, y compris voie d'administration, posologie et durée du traitement pour les produits expérimentaux et les produits témoins utilisés);
18. Plans et justification pour arrêter ou suspendre les thérapies standard durant la recherche, y compris tout risque pouvant en résulter pour les sujets;
19. Tout autre traitement pouvant être dispensé ou autorisé, ou être contre-indiqué, durant l'étude;
20. Tests cliniques et de laboratoire et autres tests devant être effectués;
21. Echantillons des formulaires normalisés à employer pour faire rapport sur chaque cas, méthodes utilisées pour rendre compte des réactions thérapeutiques (description et évaluation des méthodes et fréquence des mesures), procédures de suivi et, s'il y a lieu, mesures proposées pour déterminer si les sujets se conforment au traitement;
22. Règles ou critères en fonction desquels les sujets peuvent être écartés de l'étude ou de l'essai clinique, ou un centre (dans une étude multicentrique) peut être écarté, ou bien encore en fonction desquels il peut être mis fin à l'étude;

23. Méthodes prévues pour enregistrer et notifier des événements ou réactions indésirables; dispositions prévues pour faire face aux complications;
24. Risques connus ou prévus de réactions indésirables, y compris risques liés à chaque intervention proposée et à tout médicament, vaccin ou procédure à tester;
25. Pour les recherches faisant courir des risques plus que minimales de préjudice corporel, détail des dispositions, y compris la couverture d'assurance, prévues pour assurer un traitement adapté, y compris le financement du traitement, et le dédommagement en cas de toute invalidité ou tout décès lié à la recherche;
26. Dispositions prévues pour assurer l'accès continu des sujets au traitement expérimental après l'étude, assorties de précisions sur les modalités et sur la personne ou organisation chargée de financer le traitement et la durée de cet accès;
27. Pour toute recherche sur les femmes enceintes, le programme, le cas échéant, de suivi de l'évolution de la grossesse en ce qui concerne tant la santé de la mère que la santé à court et moyen terme de l'enfant;
28. Bénéfices potentiels de la recherche pour les sujets et pour les tiers;
29. Bénéfices escomptés de la recherche pour la population, y compris les nouvelles connaissances que l'étude pourrait produire;
30. Les moyens prévus pour recueillir le consentement informé individuel et la procédure prévue pour communiquer des informations aux sujets pressentis, dont le nom et la fonction de la personne chargée de recueillir le consentement;
31. Lorsqu'un sujet pressenti est incapable d'exprimer un consentement éclairé, des garanties que l'autorisation sera obtenue auprès d'une personne dûment mandatée à cet effet, ou dans le cas d'un enfant suffisamment mûr pour comprendre les incidences du consentement éclairé mais n'ayant pas atteint l'âge légal du consentement, des garanties que l'accord en connaissance de cause, ou assentiment, sera bien recueilli, ainsi que la permission d'un parent ou d'un tuteur légal ou de tout autre représentant dûment mandaté;
32. Description de toute incitation d'ordre économique ou autre proposée aux sujets pressentis pour qu'ils participent à la recherche, par exemple paiements en espèces, cadeaux, ou prestations ou services gratuits, et toute obligation financière assumée par les sujets telle que le paiement des prestations médicales;
33. Dispositions et procédures, et personnes qui en ont la responsabilité, prévues pour communiquer aux sujets diverses informations issues de l'étude (sur ses effets préjudiciables ou ses effets bénéfiques, par exemple), ou de tout autre recherche sur le même sujet qui pourraient avoir une incidence sur la volonté des sujets de poursuivre leur participation à l'étude;
34. Dispositions prévues pour informer les sujets des résultats de l'étude;
35. Dispositions prises pour protéger la confidentialité des données personnelles et

pour respecter la vie privée des sujets, y compris les précautions à prendre pour prévenir la divulgation des résultats de tests génétiques d'un sujet à ses proches parents sans le consentement du sujet;

36. Comment le code correspondant à l'identité des sujets, le cas échéant, est déterminé, où il doit être conservé et quand, comment et par qui il peut être divulgué en cas d'urgence;

37. Toute autre utilisation prévue des données ou des matériaux biologiques personnels;

38. Description des modalités de l'analyse statistique de l'étude, y compris des analyses provisoires, le cas échéant, et critères déterminant l'arrêt précoce de l'étude si nécessaire;

39. Modalités de surveillance de la sécurité des médicaments ou autres interventions administrées aux fins de l'étude ou de l'essai et, s'il y a lieu, désignation à cette fin d'un comité indépendant de suivi des données (suivi des données et de la sécurité);

40. Liste des références citées dans le protocole;

41. Origine et montant du financement de la recherche : organisation qui finance la recherche et compte rendu détaillé des engagements financiers du promoteur vis-à-vis de l'établissement de recherche, des investigateurs, des sujets de recherche et, s'il y a lieu, de la communauté;

42. Dispositions prises pour résoudre les conflits d'intérêts financiers ou autres risquant d'avoir une incidence sur le jugement des investigateurs ou autre personnel de recherche : information du comité institutionnel compétent de l'existence de pareils conflits d'intérêts; la communication par ce comité des détails pertinents de l'information au comité d'éthique; et la transmission aux sujets par ce comité des éléments d'information qu'il juge utile de leur communiquer;

43. Calendrier d'achèvement de l'étude;

44. Pour toute recherche qui doit être effectuée dans un pays ou une communauté en développement, contribution que le promoteur fera au renforcement des compétences en matière d'évaluation scientifique et éthique et de la recherche biomédicale du pays hôte, et assurance que ces objectifs de renforcement des compétences sont conformes aux valeurs et attentes des sujets et de leurs communautés;

45. Notamment lorsque le promoteur provient de l'industrie, contrat indiquant qui détient le droit de publier les résultats de l'étude, et obligation impérative d'établir avec les investigateurs principaux le projet du texte rendant compte des résultats, et de le leur soumettre;

46. En cas de résultats négatifs, l'assurance que ces résultats seront mis à disposition, comme il conviendra, soit par publication, soit par un rapport à l'autorité chargée de l'homologation des médicaments;

47. Circonstances dans lesquelles on pourrait juger inopportun de publier les résultats, comme dans les cas où les conclusions d'une étude épidémiologique, sociologique ou génétique risquent de porter atteinte aux intérêts d'une communauté ou d'une population ou d'un groupe de population défini sur des critères raciaux ou ethniques ;

48. Déclaration indiquant que tout élément attestant une falsification de données sera traité conformément à la politique du promoteur consistant à prendre les mesures qui s'imposent pour sanctionner des pratiques inacceptables.

ANNEXE 2

Octobre 2000

Original: anglais

DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE Principes éthiques

applicables aux recherches médicales sur des sujets humains

Adoptée par la 18ème Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964

et amendée par les

29ème Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975

35ème Assemblée générale, Venise, Octobre 1983

41ème Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989

48ème Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996

et la

52ème Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000

A. 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 personne 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.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

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 indue. 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 soigneuse 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 acceptée pour publication.

C. 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.

NOTE EXPLICATIVE CONCERNANT LE PARAGRAPHE 29

L'AMM note avec préoccupation que le paragraphe 29 de la Déclaration d'Helsinki (Octobre 2000) est l'objet d'interprétations diverses et de possibles malentendus. Elle réaffirme par ailleurs que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes:

- lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ; ou

- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables.

Toutes les dispositions énoncées dans la Déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

ANNEXE 3

LES PHASES DES ESSAIS CLINIQUES DE VACCINS ET MEDICAMENTS

MISE AU POINT D'UN VACCIN

La phase I désigne la première introduction d'un candidat-vaccin dans une population humaine pour détermination initiale de sa sécurité et de ses effets biologiques, dont l'immunogénicité. Cette phase peut comporter des études de dosage et de voie d'administration, et implique généralement moins de cent volontaires.

La phase II désigne les essais initiaux qui permettent de déterminer l'efficacité chez un nombre limité de volontaires (généralement compris entre 200 et 500); l'objet de cette phase est l'immunogénicité.

Les essais de phase III visent à une évaluation complète de la sécurité d'emploi et de l'efficacité dans la prévention de la maladie, ce qui suppose un nombre plus grand de volontaires dans une étude multicentrique contrôlée de manière adéquate.

MISE AU POINT D'UN MÉDICAMENT

La phase I désigne la première introduction d'un médicament chez un sujet humain. Des sujets volontaires normaux sont généralement étudiés pour déterminer les dosages induisant une toxicité. Ces études sont suivies d'étude de détermination des fourchettes posologiques chez les patients pour la sécurité et, dans certains cas, des premières manifestations d'efficacité.

L'investigation de phase II fait appel à des essais cliniques contrôlés conçus pour démontrer l'efficacité et la sécurité relative. En règle générale, ils sont effectués sur un nombre limité de patients étroitement surveillés.

Les essais de phase III sont effectués après qu'une probabilité raisonnable d'efficacité d'un médicament a été établie, et ils servent à recueillir des éléments additionnels attestant l'efficacité dans certaines indications et une définition plus précise des effets indésirables liés aux médicaments. Cette phase comporte des études contrôlées et non contrôlées.

Les essais de phase IV sont effectués après que l'autorité nationale d'homologation des médicaments ait approuvé un médicament pour distribution ou mise sur le marché. Ces essais peuvent comporter des recherches destinées à étudier un effet pharmacologique donné, à établir l'incidence des réactions indésirables ou à

déterminer l'effet de l'administration à long terme d'un médicament. Les essais de phase IV peuvent aussi être conçus pour évaluer un médicament dans une population qui n'a pas été suffisamment étudiée dans les phases préalables à la mise sur le marché (enfants ou personnes âgées, par exemple) ou pour définir une nouvelle indication clinique d'un médicament. Pareilles recherches doivent être différenciées de la recherche de marketing, des études de promotion des ventes et de la pharmacovigilance de routine des réactions indésirables de certains médicaments car ces catégories ne sont d'ordinaire pas soumises aux comités d'éthique (voir la Ligne directrice 2).

ANNEXE 4
MEMBRES DU COMITE DIRECTEUR

ANNEXE 5

**CONSULTATION SUR LA REVISION/MISE A JOUR DES LIGNES
DIRECTRICES INTERNATIONALES D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE
BIOMEDICALE**

IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS
MARS 2000

ANNEXE 6

COMMENTATEURS DES PROJETS DE LIGNES DIRECTRICES