

# FORUM ENTRE-NOUS

Atelier :  
La participation à la recherche.

27 novembre 2004

Jean-Pierre Bélisle

## **Notre plan de travail :**

- A. Présentation des animateurs et des objectifs de l'atelier (3 min)
- B. Exposé portant sur certains principes et/ou règles de l'éthique de la recherche et sur les différents types d'essais cliniques (12 min)
- C. Période de questions et d'échange (35 min)
- D. Formulation des constats et/ou recommandations (10 min)

## **Nos objectifs principaux :**

### Objectif 1 :

Examiner ensemble certains principes et/ou règles en matière d'éthique qui s'appliquent aux essais cliniques et autres formes de recherche auxquelles nous, personnes vivant avec le VIH, sommes appelés à participer.

### Objectif 2 :

Échanger entre nous sur les écarts que nous constatons entre la théorie, c'est-à-dire les principes et/ou règles examinés, et la pratique, c'est-à-dire notre vécu de participant(e)s à la recherche.

### Objectif 3 :

Formuler nos principaux constats et nos recommandations pour les atténuer.

## **Format de l'exposé :**

Examen (survol) commenté des textes qui suivent :

1. *Déclaration d'Helsinki*, voir pages 3 à 6,
2. *Extraits de l'EPTC (Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains)*, voir pages 7 à 12,
3. *Feuille de renseignements de Santé Canada sur les essais cliniques*, voir pages 13 et 14,
4. *Explications complémentaires sur les essais cliniques extraites du site web d'Act Up Paris*, voir pages 15 et 16.

## **DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE**

Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, juin 1964, et amendée par les 29e Assemblée générale, Tokyo, octobre 1975, 35e Assemblée générale, Venise, octobre 1983, 41e Assemblée générale, Hong Kong, septembre 1989, 48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), octobre 1996, 52e Assemblée générale, Edimbourg, octobre 2000, l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29) et l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30).

### **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 personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".
4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.
5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.
7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre 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 accepté 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. (1)

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. (2)

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.

(1) 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 DoH doivent être respectées, en particulier, la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

(2) Note explicative concernant le paragraphe 30

Par la présente, l'AMM réaffirme la nécessité d'identifier, lors de la planification d'une étude, l'accès post-étude pour les participants aux procédures prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques considérées comme bénéfiques par cette même étude ou un accès à d'autres soins appropriés. Les dispositions prises pour un tel accès ou pour d'autres soins doivent être décrites dans le protocole d'étude afin que le comité de révision éthique puisse étudier ces dispositions.

*La déclaration d'Helsinki (Document 17.C) est un document officiel de l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde. Adoptée en 1964 à Helsinki (Finlande), elle fut révisée en 1975 à Tokyo (Japon), en 1983 à Venise (Italie), en 1989 à Hong Kong, en 1996 à Somerset West (Afrique du Sud), en 2000 à Edimbourg (Ecosse), par l'Assemblée générale de l'AMM, Washington 2002 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 29), et par l'Assemblée générale de l'AMM, Tokyo 2004 (addition d'une note explicative concernant le paragraphe 30).*

**Extraits des chapitre deux et sept de l'EPTC, "Énoncé de politique des trois Conseils: Éthique de la recherche avec des êtres humains, 1998 (avec les mises à jour de 2000 et 2002)"**

source : <http://pre.ethics.gc.ca/francais/policystatement/policystatement.cfm>

**I. Extraits du chapitre deux "*Le consentement libre et éclairé*" :**

**Exigences afférentes au consentement libre et éclairé**

**Règle 2.1**

- a. **La recherche menée conformément à cette politique (voir règle 1.1) ne peut débuter que si les sujets pressentis ou des tiers autorisés ont pu donner un consentement libre et éclairé, si le consentement libre et éclairé a été obtenu avant le projet et réitéré pendant toute la durée du projet. L'alinéa c) de la règle 2.1 ainsi que les règles 2.3 et 2.8 constituent des exceptions à cette règle.**
- b. **D'une façon générale, la preuve du consentement libre et éclairé du sujet ou du tiers autorisé devrait être obtenue par écrit. Lorsque le consentement écrit est culturellement inacceptable, ou qu'il existe de solides raisons justifiant l'impossibilité de rapporter un tel consentement, il convient d'étayer par des documents les procédures ayant permis un consentement libre et éclairé.**
- c. **Les CÉR peuvent soit approuver une procédure de consentement<sup>1</sup> qui ne comprend pas ou qui modifie un ou tous les éléments du processus de consentement éclairé précisés ci-dessus, soit renoncer à imposer ce processus s'ils ont admis, pièces justificatives à l'appui, ce qui suit :**
  - i. **la recherche expose tout au plus les sujets à un risque minimal,**
  - ii. **la modification ou l'abandon des exigences du consentement risque peu d'avoir des conséquences négatives sur les droits et sur le bien-être des sujets,**
  - iii. **sur un plan pratique, la recherche ne peut être menée sans modifier ces exigences ou y renoncer,**
  - iv. **les sujets prendront connaissance, lorsque c'est possible et approprié, de toutes les autres informations pertinentes à la recherche dès que leur participation sera terminée,**
  - v. **les modifications ou l'abandon du consentement ne s'appliquent pas à une intervention thérapeutique.**
- d. **Dans le cas d'essais cliniques randomisés ou avec tests en double, ni les sujets ni les thérapeutes traitants ne savent quel traitement les sujets recevront avant que le projet ne débute. Ce type de recherche ne devrait pas exiger que les CÉR modifient ou renoncent à imposer les normes de consentement si les sujets sont avertis avant le début du projet de la probabilité de faire partie de l'un ou de l'autre des groupes.**

Le consentement libre et éclairé est au cœur de l'éthique de la recherche avec des sujets humains et doit être vu comme un processus débutant avec la prise de contact initiale et

s'achevant lorsque le projet ne nécessite plus le concours des sujets. Au sens de cette politique, le consentement libre et éclairé signifie le dialogue, le partage d'informations et l'ensemble du processus permettant à des sujets pressentis d'accepter ou de refuser de participer à une recherche.

## **Le caractère volontaire du consentement**

### **Règle 2.2**

**Le consentement libre et éclairé doit être volontaire et donné sans manipulation, coercition ou influence excessive.**

Cette notion de volontariat a des conséquences profondes. Le consentement doit être donné librement, et le sujet peut en tout temps revenir sur sa décision. Les influences excessives peuvent se traduire soit par des gratifications, soit par des privations, soit encore par l'exercice d'un pouvoir ou d'une autorité sur des sujets pressentis.

Les CÉR devraient être particulièrement attentifs aux éléments de confiance et de dépendance caractérisant certaines relations, par exemple entre médecins et patients, professeurs et étudiants, etc., car celles-ci pourraient influencer indûment des sujets pressentis à participer à des projets de recherche.

## **Informations à donner aux sujets pressentis**

### **D.1 Conditions générales**

#### **Règle 2.4**

**Les chercheurs fourniront en toute franchise aux sujets pressentis ou aux tiers autorisés tous les renseignements nécessaires à un consentement libre et éclairé. Ils s'assureront que les sujets pressentis ont eu des possibilités adéquates de parler de leur participation et d'y réfléchir pendant toute la durée du processus de consentement. Sous réserve de l'exception mentionnée à l'alinéa c) de la règle 2.1, les chercheurs ou leurs représentants qualifiés désignés communiqueront aux sujets pressentis, dès le début de ce processus, ce qui suit :**

- a. **l'information selon laquelle la personne est invitée à prendre part à un projet de recherche,**
- b. **une déclaration intelligible précisant le but de la recherche, l'identité du chercheur, la nature et la durée prévues de leur participation ainsi qu'une description des méthodes de recherche,**
- c. **un exposé compréhensible des avantages et des inconvénients raisonnablement prévisibles associés à la recherche, ainsi qu'une description des conséquences prévisibles en cas de non-intervention -- notamment dans le cas de projets liés à des traitements, entraînant des méthodologies invasives, ou lorsque les sujets risquent d'être exposés à des inconvénients physiques ou psychologiques,**
- d. **la garantie que les sujets pressentis sont libres de ne pas participer au projet, de s'en retirer en tout temps sans perdre de droits acquis et d'avoir en tout temps de véritables occasions de revenir ou non sur leur décision,**

- e. **la possibilité de commercialisation des résultats de la recherche et l'existence de tout conflit d'intérêts, réel, éventuel ou apparent, impliquant aussi bien les chercheurs que les établissements ou les commanditaires de recherche.**

Selon le processus normal de sollicitation du consentement écrit, les chercheurs devraient remettre aux sujets pressentis un exemplaire du formulaire de consentement et un document écrit comprenant tous les renseignements appropriés. Le consentement des sujets ne sera ni conditionnel à l'aliénation par ceux-ci d'un quelconque droit juridique, ni lié à une déclaration semblable.

À la lumière des alinéas b) et c), les CÉR peuvent exiger que les chercheurs fournissent aux sujets pressentis d'autres informations (voir liste ci-dessous).

<b>Table 1</b>
<p><b>Informations supplémentaires pouvant être exigées pour certains projets</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. L'assurance de fournir aux sujets en temps opportun tous les nouveaux renseignements susceptibles de remettre en cause leur décision de continuer, ou non, à prendre part à la recherche.</li><li>2. L'identité d'un représentant qualifié désigné, capable d'expliquer les aspects savants ou scientifiques de la recherche.</li><li>3. Des renseignements sur les ressources appropriées, extérieures à l'équipe de recherche, avec qui prendre contact en cas de question d'ordre éthique.</li><li>4. La liste des personnes qui auront accès aux données recueillies sur l'identité des sujets, la description des mesures prises pour protéger la confidentialité des données ainsi que leur utilisation envisagée.</li><li>5. Une explication portant sur les responsabilités du sujet.</li><li>6. Des renseignements sur les circonstances pouvant amener le chercheur à mettre fin au projet.</li><li>7. Des renseignements sur les frais, les paiements, les remboursements ou les dédommagements en cas de préjudice.</li><li>8. Dans le cas d'essais randomisés, la probabilité de faire partie de l'un ou l'autre des groupes.</li><li>9. En recherche biomédicale, y compris en recherche entraînant des interventions en soins de santé, des informations a) sur les procédures éventuellement bénéfiques auxquelles renoncent les sujets, b) sur les aspects précis de la recherche nécessitant l'utilisation de procédures pas généralement reconnues, ni acceptées, c) sur les traitements proposés aux personnes refusant de participer à la recherche -- surtout lorsqu'il s'agit d'interventions thérapeutiques.</li><li>10. Les moyens de diffusion des résultats de la recherche et la façon dont les sujets seront informés de ses conclusions.</li></ol>

## II. Extraits du chapitre 7 "Les essais cliniques" :

### Étapes de la recherche pharmaceutique

Quatre étapes conventionnelles sont particulièrement importantes en recherche pharmaceutique en raison des questions éthiques différentes qu'elles soulèvent :

- Les essais cliniques de phase 1 permettent habituellement d'étudier la toxicité pharmacologique des nouveaux médicaments liée à la posologie. Ils font souvent appel à des sujets sains, mais parfois aussi à des sujets participant à des études dont on sait que les interventions seront toxiques.
- Les essais cliniques de phase 2 visent essentiellement à étudier la toxicité pharmacologique à court terme et, à un moindre degré, l'efficacité des nouveaux médicaments. Ils sont menés au sein de populations souffrant de maladies précises.
- Les essais cliniques de phase 3 permettent surtout d'analyser l'efficacité pharmacologique et, à un moindre degré, la toxicité à court terme des nouveaux médicaments. Les essais cliniques de phase 3 et 4 ont pour but d'améliorer les chances de survie ou la qualité de vie des sujets souffrant de maladies ou d'états précis.
- Les essais cliniques de phase 4, également appelés études de surveillance suivant la mise en marché, permettent surtout d'examiner la toxicité et l'efficacité à long terme des médicaments déjà commercialisés.

Il convient de noter que les essais cliniques de phase 1 font de plus en plus souvent appel à des personnes souffrant de maladies précises, pour lesquelles les traitements conventionnels ont échoué (cancéreux en phase terminale, sidéens, etc.). Ces études sont souvent appelées essais cliniques de phase 1, mais elles devraient en fait être appelées essais cliniques de phases 1 et 2 combinées, ou essais cliniques de phase 2.

#### Règle 7.1

**Les essais cliniques non thérapeutiques de phase 1 seront évalués et suivis de façon stricte et continue par un CÉR indépendant du commanditaire.**

Les essais cliniques conventionnels de phase 1 font généralement appel à des sujets sains, payés par les commanditaires des nouveaux médicaments. Ces questions soulèvent des interrogations éthiques ayant trait au choix et au recrutement des sujets, au processus et à la valeur du consentement libre et éclairé, à la composition des CÉR et à la pertinence de leurs procédures (lorsqu'il y en a), et aux devoirs des organismes de réglementation fédéraux.

Sur le plan éthique, le développement d'une foule de nouveaux médicaments et le caractère privé des essais cliniques de phase 1 invitent à une grande vigilance. Étant donné que ces essais se pratiquent de plus en plus dans le secteur universitaire, les CÉR universitaires doivent soigneusement en contrôler tous les aspects et tenir compte des conséquences néfastes imprévisibles -- par exemple, toxicité imprévue d'un médicament. Toutes ces questions constituent des sujets constants de préoccupation.

#### Règle 7.2

**Les chercheurs et les CÉR examineront soigneusement l'intégrité du processus de consentement libre et éclairé dans le cas des essais cliniques de phases 1 et 2 combinées. Le cas échéant, les CÉR peuvent exiger la mise en place d'une méthode indépendante de**

## **surveillance.**

Les essais cliniques de phases 1 et 2 combinées soulèvent des préoccupations d'ordre éthique très importantes car ils sont souvent menés avec des populations désespérées, pour lesquelles il n'existe plus de traitement possible (par exemple, cancéreux en phase terminale ou sidéens). En pareil cas, il arrive que les sujets, les familles et même les chercheurs évaluent mal les avantages et les inconvénients raisonnables de la recherche. Cette mauvaise perception s'applique, d'une part, au processus de consentement libre et éclairé, mais elle influence également la clarté et l'importance des procédures d'arrêt ou de retrait. Il est donc essentiel que les chercheurs et les CÉR collaborent et se consultent pendant toute la durée des essais de phases 1 et 2 combinées.

Contrairement aux essais de phases 1 et 2 combinées, les essais cliniques de phases 2 et 3 entraînent souvent l'administration de placebos destinés à détecter et à quantifier la toxicité aiguë et l'efficacité des médicaments expérimentaux. Dans de tels essais, et outre les autres craintes d'ordre éthique soulevées par les essais cliniques de phases 1 et 2 combinées, l'administration de placebos peut aussi intensifier le devoir des chercheurs de maximiser les avantages des essais et d'en minimiser les inconvénients (voir ci-dessous).

Les essais cliniques de phase 4 sont habituellement appelés études de surveillance suivant la mise en marché. Toutefois, il s'agit souvent de campagnes publicitaires menées en pratique privée une fois le produit commercialisé. Ainsi, des commanditaires peuvent verser à des médecins une somme forfaitaire pour chaque patient utilisateur afin d'évaluer les effets secondaires et le degré de tolérance d'un médicament déjà mis en marché. Ces essais cliniques de phase 4 peuvent nuire à l'intégrité professionnelle des médecins en raison des commissions à des intermédiaires, des pratiques de facturation, de l'utilisation des fonds publics et des risques de conflits d'intérêts. Les chercheurs et les CÉR doivent étudier toutes les conséquences scientifiques et d'ordre éthique des essais cliniques de phase 4 avec la même rigueur que celle qu'ils accordent aux autres phases des essais cliniques.

## **Études nécessitant l'administration de placebos**

**D'une façon générale, l'administration de placebos dans un essai clinique est inacceptable lorsqu'il existe des interventions ou des traitements couramment dispensés à des populations particulières de sujets.**

L'équilibre clinique est généralement vu comme le fondement moral des essais randomisés. Il doit être présent au début de l'essai pour que celui-ci puisse se dérouler de façon éthique (voir section A de ce chapitre). La conformité à ce principe explique qu'il soit possible d'administrer un placebo en tant que traitement contrôlé dans un essai clinique dans les cas suivants :

- a. il n'existe pas de traitement normalisé,
- b. il a été démontré que le traitement normalisé ne valait pas mieux que le placebo,
- c. certaines preuves ont sérieusement remis en question les avantages thérapeutiques nets du traitement normalisé,
- d. il n'est pas possible d'offrir aux sujets un traitement efficace pour des raisons de coûts ou d'approvisionnement (cet argument peut uniquement être invoqué lorsque des conditions fondamentales de justice caractérisent le système de soins de santé en question -- par exemple, on ne peut autoriser un essai nécessitant l'administration de placebos lorsque l'on propose un traitement efficace, mais coûteux, aux sujets plus riches, mais non aux sujets plus pauvres ou aux sujets non assurés),

- e. lorsque la population de sujets est réfractaire au traitement normalisé et qu'il n'existe aucun traitement normalisé de seconde ligne,
- f. l'ajout d'un nouveau traitement à la thérapie conventionnelle quand tous les sujets de l'essai reçoivent les traitements qui leur seraient normalement dispensés,
- g. les sujets ont transmis un refus libre et éclairé concernant le traitement normalisé d'une maladie bénigne pour laquelle les patients refusent généralement d'être traités, et que la remise à plus tard de ce traitement ne provoquera ni souffrance excessive, ni risque d'inconvénients irréversibles -- quelle qu'en soit l'importance.

Lorsqu'un essai clinique entraînant l'administration de placebos est autorisé, les chercheurs et les CÉR doivent s'assurer que les sujets ou les tiers autorisés disposent de tous les renseignements concernant tous les traitements qui seront supprimés ou suspendus à cause 1) de la recherche, 2) des conséquences anticipées du retrait ou de la suspension de la thérapie, 3) des motifs ayant incité les chercheurs à estimer qu'il était nécessaire de procéder à ce type d'essai (voir aussi la règle 2.4).

## **Feuille de renseignements de Santé Canada sur les essais cliniques.**

source : [http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2000/2000\\_11fbk1.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2000/2000_11fbk1.htm)

### **Qu'est-ce qu'un essai clinique?**

Quand un fabricant de produits pharmaceutiques soumet une présentation de drogue nouvelle aux fins de l'approbation de sa vente au Canada, il doit fournir des preuves scientifiques que ce médicament est efficace, sans danger et de qualité pour les humains. Bien que les effets d'un nouveau médicament sur les personnes puissent être mesurés d'autres façons, notamment par des observations astucieuses ou des évidences anecdotiques, un essai clinique reste la meilleure approche scientifique afin de fournir des données claires et fiables. Plus précisément, un essai clinique sert à déterminer si un médicament est sans danger et efficace, quelle est la meilleure dose et quels effets secondaires ce médicament pourrait causer chez les humains. Lors d'un essai clinique contrôlé, des groupes de personnes comparables reçoivent différentes formes de traitements. Un groupe peut recevoir le médicament à l'étude, et un autre, recevoir un traitement qu'on sait déjà efficace, ou un placebo (une substance neutre qui ressemble au médicament testé). Une fois l'essai complété, les résultats des différents groupes sont comparés et analysés pour en déterminer les effets.

### **Qui réglemente les essais cliniques? Qui les dirige?**

Au Canada, les essais cliniques sont plus souvent des projets coopératifs entrepris par plusieurs intervenants, dont l'industrie pharmaceutique, des conseils de subventions à la recherche, la communauté médicale, la communauté d'éthique et le gouvernement fédéral. Quand un promoteur -- généralement une entreprise pharmaceutique -- veut effectuer un essai clinique au Canada, il doit faire une demande auprès de Santé Canada. Dans sa demande, il doit présenter un «protocole» qui donne un aperçu des objectifs, des méthodes et des règles qui dicteront sa conduite durant l'essai. Il doit aussi justifier que les risques potentiels liés au médicament valent la peine d'un essai clinique et que les patients ne seront pas exposés à des risques injustifiés. Santé Canada examine la demande pour s'assurer que toutes les composantes nécessaires sont incluses dans l'essai et que les méthodes scientifiques sont valables. La demande est aussi examinée par un comité d'éthique de la recherche indépendant, tel qu'un comité d'étude hospitalier, qui examine les protocoles.

Une fois approuvée, des chercheurs cliniques expérimentés faisant partie de la communauté médicale amorcent l'étude sous la supervision d'un comité de révision déontologique et avec le financement d'un promoteur. À l'intérieur du processus des essais cliniques, Santé Canada régularise la science -- en s'assurant que l'élaboration de l'essai clinique est appropriée. De leur côté, le promoteur, les experts cliniques et les comités d'éthique de la recherche surveillent le déroulement des essais cliniques, en s'assurant que tous les protocoles sont suivis. Il incombe aux experts cliniques de se conformer aux protocoles et de recueillir les données.

### **Est-ce que les médicaments sont testés avant de passer au stade des essais cliniques?**

Avant qu'un nouveau médicament passe au stade des essais cliniques, il doit être testé en laboratoire afin d'analyser sa composition et d'étudier ses effets sur les animaux de laboratoire. La possibilité d'un essai clinique ne sera prise en considération que si les études préliminaires montrent des avantages éventuels et ne présentent aucun risque de danger.

### **Qu'est-ce qu'un protocole?**

Chaque essai clinique doit commencer avec un ensemble de protocoles. Les protocoles sont des ensembles de procédures garantissant que les objectifs de recherche peuvent être réalisés et que d'autres auront la possibilité de reproduire l'étude. Bien qu'un ensemble de protocoles soit établi spécifiquement pour un médicament, il existe des pratiques courantes pour chaque essai.

## **Existe-t-il différents types d'essais cliniques?**

Les essais cliniques se font normalement en quatre phases, chaque phase comportant un plus grand nombre de personnes que la précédente. La première phase, souvent appelée « premières études sur les humains », se penche surtout sur l'évaluation de la sécurité du médicament. Les tests sont généralement faits sur un petit groupe de volontaires en bonne santé, habituellement rémunérés pour participer à l'étude. On peut procéder aux essais de la première phase sur des patients lorsque l'administration du médicament à des volontaires en bonne santé n'est pas déontologique. Une fois prouvé que le médicament est sans danger, il est alors testé pour son efficacité dans la deuxième phase. Plusieurs centaines de patients participent aux essais de la deuxième phase. On sépare habituellement les patients en deux groupes, choisis au hasard afin que les deux groupes soient les plus identiques possible pour ce qui est de l'âge, de la répartition des sexes et des antécédents médicaux. Un groupe de patients reçoit ensuite le médicament expérimental, alors que le deuxième groupe « témoin » reçoit un traitement standard ou un placebo. Souvent, ce sont des essais à l'insu, le patient ne sait pas quel traitement on lui administre. Des études à double insu signifient que ni le patient, ni les experts cliniques ne savent qui reçoit le traitement. Cela garantit que les données recueillies ne seront pas influencées par la partialité du patient ou de l'expert clinique.

Une fois démontré qu'un médicament est efficace et sans danger, il est alors testé à plus grande échelle dans la troisième phase de l'étude (de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients), pour permettre aux experts cliniques de mieux comprendre l'efficacité du médicament, ses avantages et l'ensemble de réactions négatives possibles. La plupart des études en troisième phase sont faites au hasard et à l'insu, et elles s'étendent sur plusieurs années. Après avoir complété la troisième phase avec succès, le médicament est alors prêt à être examiné en vue d'une approbation. La quatrième phase des essais se fait après l'introduction du médicament sur le marché. Ces essais se rapportent aux indications d'emploi approuvées pour le médicament et sont importantes pour optimiser l'utilisation du médicament.

## **De quelle façon les patients sont-ils protégés durant les essais cliniques?**

Les intérêts et les droits des patients et des autres participants aux essais cliniques sont protégés de différentes façons et par différents intervenants au processus d'essai. Les normes de déontologie exigent que les participants à un essai clinique soient pleinement informés des risques potentiels et des avantages éventuels associés à ce médicament ainsi que des autres traitements disponibles. Ce processus, connu sous le nom de consentement éclairé, fait en sorte que les participants connaissent leurs droits ainsi que leurs responsabilités face à l'étude. Pour un essai fiable, les participants doivent suivre de façon stricte les règles de l'étude. Cependant, personne n'est pénalisé s'il décline sa participation ou abandonne l'étude.

Chaque établissement dirigeant des recherches médicales comprend un comité d'éthique de la recherche, composé de scientifiques, de médecins et de membres du public qui s'assurent de la protection des intérêts et des droits des participants.

## **Qu'arrive-t-il aux résultats des essais cliniques après leur achèvement?**

Une fois un essai clinique terminé, les résultats des recherches sont analysés et souvent soumis à une « évaluation par les pairs ». Ce contrôle assure l'évaluation de la recherche par des spécialistes dans un domaine particulier avant d'être publiée et acceptée par la communauté scientifique en tant que recherche valable. Les résultats des essais cliniques servent aussi à appuyer une demande faite par un fabricant de produits pharmaceutiques en vue d'une approbation de la mise en marché du médicament.

## **Explications complémentaires sur les essais cliniques extraites du site web d'Act Up Paris**

### **Essai thérapeutique** (<http://www.actupparis.org/mot363.html>)

Méthode d'étude d'un nouveau traitement par comparaison avec un traitement classique de référence ou par comparaison avec un placebo (ce dernier est souvent remis en cause pour des raisons éthiques). Les études chez l'homme sont divisées en quatre phases :

- **Phase I** : Etude des tolérances biologique et clinique, de la toxicité, à différentes doses.
- **Phase II** : Etude d'efficacité thérapeutique et recherche des doses optimales.
- **Phase III** : Correspond souvent à plusieurs essais comparatifs pour apprécier l'effet thérapeutique et les effets indésirables à moyen terme. Cette phase débouche éventuellement sur une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- **Phase IV** : Etude permettant d'affiner les connaissances sur un médicament, de mieux préciser les modalités de son utilisation, de recueillir le plus d'informations possible sur la tolérance du produit, l'apparition d'une toxicité ou d'effets indésirables non identifiés préalablement. C'est la phase dite de pharmacovigilance, elle correspond aux conditions habituelles de prescription.

### **Essai clinique** (<http://www.actupparis.org/mot490.html>)

Essai thérapeutique où les critères pour évaluer l'efficacité d'un traitement sont le maintien ou l'amélioration de l'état de santé des patients, c'est-à-dire que ce sont des critères dits « cliniques » et non des critères immunologiques ou virologiques.

### **Phase I : le produit est-il sûr ?** (<http://www.actupparis.org/article1524.html>)

Un essai de phase I correspond à la première utilisation d'un nouveau médicament chez des êtres humains. Un tel essai vise à montrer comment se comporte ce produit dans le corps humain, après que des expérimentations chez l'animal ont donné le feu vert pour l'étudier chez l'homme et la femme. Comme on ne sait pas exactement à quelle dose l'utiliser à ce stade de développement, les volontaires sont souvent répartis entre plusieurs groupes (ou bras) recevant différentes doses de produit. Les bras recevant des doses sub-optimales (insuffisantes) posent le délicat problème de la sélection de souches résistantes. Recevoir un antirétroviral à une dose trop faible risque de rendre ce produit définitivement inefficace. Des essais conçus plus intelligemment devraient permettre d'éviter ce danger.

Les effets d'un médicament étudié en phase I sont peu connus. Cette phase est la plus risquée du point de vue des effets inconnus, et parfois dangereux, occasionnés par un nouveau produit. C'est pourquoi les essais de phase I ne recrutent qu'un faible effectif pendant une courte période (de 2 à 3 mois). On y apprend également comment le produit se comporte dans l'organisme (à quelle vitesse il est absorbé par l'intestin, distribué dans le sang, éliminé par les reins ou le foie etc., c'est la pharmacocinétique) et ce qui se passe quand on ingère plusieurs doses (accumulation du produit dans l'organisme etc., c'est la pharmacodynamique).

### **Phase II : le produit sert-il à quelque chose ?** (<http://www.actupparis.org/article1525.html>)

Si une phase I complète conclut à une bonne tolérance du produit, alors on peut aller un peu plus loin dans son exploration. La phase II étudie à la fois si le produit est actif et ses effets secondaires sur un plus grand effectif. L'activité ne doit pas être confondue avec l'efficacité : on a ainsi montré que l'AZT est actif dans le sens où il diminue la quantité de virus dans l'organisme, mais cette diminution est trop faible pour rendre le produit vraiment efficace s'il est utilisé seul. Une phase II inclut plusieurs centaines de personnes, elle peut durer de quelques mois à quelques années.

### **Phase III : que se passe-t-il quand on traite un grand nombre de personnes avec ce médicament ?** (<http://www.actupparis.org/article1526.html>)

Dès que l'on sait que le produit en question est actif, on cherche alors à déterminer dans quelles conditions il est le plus efficace (associé à quels autres médicaments par exemple.)

Plusieurs milliers de personnes sont incluses dans des essais de phase III. Ceux-ci permettent également de détecter des effets secondaires plus rares et éventuellement passés inaperçus au

cours des essais de phase II. Si les essais de phase III concluent à une efficacité intéressante d'un produit donné, et dans de bonnes conditions de tolérance, il peut être enregistré puis commercialisé.

#### **Pourquoi des essais cliniques de phase IV ?** (<http://www.actupparis.org/article196.html>)

Les multithérapies maintiennent les malades du sida en vie, elles ne parviennent pourtant pas à les guérir. Une des explications de cet échec réside dans la présence, quelque part dans l'organisme, de certaines cellules qui sont soustraites à l'action du traitement et demeurent infectées. En effet, les multithérapies antirétrovirales, qui agissent pour réduire la production du VIH dans les cellules T (cellules de l'immunité), sont moins efficaces sur les macrophages qui, de par leur action de phagocytose, capturent le virus. Ces cellules font ainsi office de réservoirs viraux, ce qui rend impossible l'élimination du VIH. C'est la raison pour laquelle les traitements antirétroviraux sont actuellement prescrits à vie.

Or, les difficultés pour les malades du sida à suivre un traitement au long cours, tout comme la survenue d'effets secondaires, n'ont jamais été mesurés et pris en compte correctement. De fait, l'évaluation de la sécurité et de la tolérance de ces molécules dans les essais de phase II et III n'a pas été conduite de façon suffisamment précise et les données actuellement disponibles sur le sujet sont insuffisantes. Ceci est principalement dû à la courte durée des essais (48 semaines en général), mais également au fait que le système de pharmacovigilance de l'industrie est conçu comme un système d'alerte et non comme un système prospectif. Ainsi, l'industriel reste passif et attend que le professionnel de santé notifie les éventuels problèmes. Un tel système ne permet pas d'apprécier la difficulté des personnes à vivre avec leurs traitements, d'anticiper les problèmes et d'y apporter des réponses satisfaisantes. C'est pourquoi il est aujourd'hui impératif que des essais de phase IV soient obligatoirement entrepris dès la sortie de nouveaux médicaments.

Une étude, publiée le 19 octobre 2001 dans le *Lancet*, souligne la prévalence importante des effets toxiques engendrés par les antirétroviraux et conclut que les données actuelles sur la tolérance aux traitements ne sont pas suffisamment mises à jour et ne permettent pas une bonne gestion des différents traitements possibles. Elle estime également qu'une large étude épidémiologique s'impose.

En effet, les prescriptions d'antirétroviraux sont globalement « unisexes » et « taille unique », ils ne tiennent pas compte des spécificités physiologiques et biologiques de chaque patient. Nous savons pourtant que les ajustements de posologie devraient se faire en fonction du poids. De même qu'il serait essentiel de tenir compte du métabolisme hépatique propre à chaque individu, du cycle hormonal pour les femmes, ainsi que des interactions médicamenteuses propres à chaque association de produits (antirétroviraux ou autres médicaments). Cette variabilité n'a pas pu être évaluée dans le cadre d'essais de développement (phases II et III) puisque l'objectif des phases III n'est que de juger de l'efficacité. Il appartient donc aux essais de phase IV d'affiner l'évaluation de la tolérance sur le long cours tout en améliorant les connaissances du rapport concentration / effets secondaires.

Si certains effets secondaires (diarrhées, nausées, maux de tête, troubles du système nerveux central, troubles de la libido, fatigue, fourmillements, etc.) ne sont considérés que comme gênants pour des prises de traitements de courte durée, ils deviennent autrement handicapants dans le cadre d'un traitement à vie. Ainsi, tous les effets secondaires de grade 1 et 2, recensés dans le cadre d'essai de phase III, donc sur de courtes périodes, devraient être réévalués dans ce contexte de prise de traitement des années durant. Il ne s'agit pas simplement d'une question de confort. Leur incidence sur le vieillissement biologique des organes doit être répertoriée et évaluée dans le cadre d'essais de phase IV qui permettront de redéfinir la gravité qui doit être attribuée à chaque effet secondaire.

Par ailleurs, nous savons que les séropositifs traités dans le cadre d'un essai de développement, où les conditions de prise en charge sont optimales, ont plus de chances d'atteindre des seuils d'indéfectabilité que ceux traités et suivis hors essai. Ici encore seules des cohortes sur le long cours dans le cadre des essais de phase IV permettraient d'évaluer les raisons des écarts d'efficacité constatés