

## **Synthèse du mémoire**

Master 2 de Recherche en éthique médicale et biologique

Vanessa Demontoux

### **Introduction - Problématique**

Malgré de très nombreux progrès tant thérapeutiques que fondamentaux réalisés dans le domaine du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) / Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise (SIDA), l'épidémie mondiale du VIH/SIDA n'a jamais régressé depuis son émergence. Les chiffres récents fournis par le Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) montrent que plus de 3 millions de personnes sont décédées l'année dernière dans le monde de cette infection. Environ 39 millions de personnes sont porteuses du virus et 5 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués par an.

Différentes stratégies de recherche scientifique ont été initiées très tôt dans ce domaine et aujourd'hui la recherche qui n'est plus seulement scientifique - clinique ou fondamentale - revêt aussi des aspects sociaux, politiques ou encore économiques.

La prise en charge de l'infection par le VIH/SIDA s'inscrit dorénavant dans le cadre d'une maladie chronique avec un traitement au long cours passant par une vraie stratégie thérapeutique pluridisciplinaire. Le taux de survie des patients infectés a été amélioré de manière significative avec les trithérapies antirétrovirales ; cependant le pronostic de la maladie n'en reste pas moins réservé et cela d'autant plus si la personne infectée n'a pas accès à ces traitements, efficaces mais relativement onéreux.

L'accès aux soins, aux traitements et à la recherche est une nécessité absolue et constitue une des clés de succès de l'éradication de l'épidémie.

Ce sont dans les pays en développement (PED) - pays à faibles et moyens revenus, en opposition aux pays industrialisés - que l'on compte la majeure partie des personnes vivant avec le VIH/SIDA, avec près de 31 millions de personnes infectées. Dans ces pays, l'accès aux soins en général et ainsi aux traitements antirétroviraux demeure extrêmement limité du fait d'une organisation du système de santé encore parfois fragile et des coûts élevés de ces thérapeutiques. En décembre 2003, l'ONUSIDA estimait que le nombre des personnes dans les PED qui recevaient un traitement anti-VIH ne dépassait pas 400 000 sur les 5 à 6 millions de personnes urgemment concernées.

Les infections par les virus des hépatites B et C (VHB et VHC) constituent aussi avec l'infection par le VIH/SIDA un véritable problème de santé publique dans le monde, du fait entre autre de leurs modes communs de transmission. Les données épidémiologiques sur ces infections - quand elles sont disponibles - montrent que plusieurs millions de personnes dans le monde sont co-infectées par le VIH, VHC et VHB et particulièrement les populations de la plupart des pays en développement pour lesquels les traitements contre ces infections sont aussi trop coûteux.

Devant ces constats, l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et sur les Hépatites Virales (ANRS), institution publique mise en place en 1992 centralisant toutes les recherches françaises menées contre le SIDA, puis plus récemment contre les hépatites B et C, a très vite intégré dans ses priorités les recherches dans les pays en développement sur ces trois infections.

Soucieuse du respect inconditionnel des principes fondamentaux de l'éthique biomédicale dans les recherches, et consciente de l'inadéquation de nos processus de décisions éthiques dans le cadre d'essais menés au sud, l'ANRS a élaboré en 2002, en concertation avec ses partenaires dans les PED, deux documents : la Charte d'Éthique de la Recherche dans les Pays en Développement, et le questionnaire éthique lié à cette charte. Les travaux engagés par l'ANRS dans les PED doivent s'inscrire dans le plein respect de ces documents.

La charte « énonce les principes et les engagements qui s'imposent dans tous les champs de recherches nord-sud menées sur l'homme soutenues par l'ANRS ». Le questionnaire éthique a pour but de « transmettre à l'agence les modalités pratiques que le chercheur compte adopter dans sa

recherche pour la mise en œuvre des principes de la charte ».

Par ces deux documents, l'agence a élaboré un outil à deux volets qui affiche des valeurs fortes sur l'éthique des recherches menées en partenariat entre le Nord et le Sud et les promeut auprès des chercheurs. Mais comment ces valeurs ont-elles été comprises et interprétées ? Les chercheurs y ont-ils adhéré ? Pourquoi et comment l'agence a-t-elle élaboré cet « outil éthique » ? Quel était son but véritable ? A-t-il été atteint ? L'agence s'est-elle donné les moyens - suffisants, adaptés et efficaces ? - pour y parvenir ? Et si oui, les recherches menées dans ce contexte « nord-sud » ont-elles alors amélioré leur contenu éthique ? En effet, on peut aussi s'interroger sur la puissance de cette initiative théorique. Permet-elle en pratique au respect et à la valorisation de normes éthiques ? La production de textes de référence suffit-elle à faire respecter les principes qu'ils énoncent quand la responsabilité des actions dépend inéluctablement de comportements humains individuels ?

Et enfin plus largement, une institution publique, comme une agence nationale présentant peut-être des conflits d'intérêts, doit-elle produire de l'éthique ? Et le peut-elle ? Quelle est alors la place d'une telle institution dans la résolution des problèmes éthiques ? Quelle est la place de l'éthique dans une institution ? De quel éthique parle-t-on alors dans ce contexte spécifique de recherche « nord-sud » ? Comment peut-on prendre en compte des cultures différentes, des problématiques différentes et construire de nouveaux systèmes de valeurs en gardant une coopération équilibrée permettant de favoriser recherche et science de qualité dans les pays du Sud ? A-t-on le droit d'imposer à d'autres peuples, appartenant à d'autres cultures et ayant d'autres niveaux de développement, des standards admis paraissant évidents au Nord ? Et de manière pratique, comment partager les projets, leur mise en œuvre, leurs résultats et leurs bénéfices ?

Afin d'essayer d'apporter des éléments de réponse, un travail d'analyse des deux documents - à la fois conceptuelle et fonctionnelle - a été réalisé dans une démarche d'évaluation des pratiques, engagée par l'ANRS, réalisé par un enquêteur externe à l'agence.

L'objectif principal du travail est de mettre en évidence l'impact et l'application de ces deux documents, au sein des projets de recherche proposés à l'agence, afin de savoir comment les principes énoncés dans la charte ont été intégrés par les chercheurs et comment ils les mettent en pratique. Ainsi, faire évoluer si nécessaire les documents ou en proposer une actualisation, marquent la volonté de produire un « outil éthique » puissant, actuel, plus performant, énonçant des principes compris, applicables et garantis pour les populations. Une amélioration de l'appréhension et de la prise en charge des considérations éthiques rencontrées dans ce type de recherche serait alors effectuée. Ce travail pourrait ainsi permettre un suivi plus adapté des projets de recherche pendant leur réalisation sur le terrain et dans le retour des informations en vue d'une évolution des procédures de suivi et une amélioration des pratiques.

### **Méthodologies**

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à comprendre au sein de quelle structure et dans quel contexte les documents étaient nés et avaient évolués. Une analyse théorique des deux documents « vierges » a été réalisée afin de percevoir leur genèse et leur conception, d'en comprendre au mieux leur contenu et d'en approcher ainsi leur applications pratiques potentielles. Pour cela après une intégration physique au sein de l'ANRS et des discussions informelles avec différents membres de l'agence, un entretien semi-directif a été mené avec l'un des auteurs de la charte, Monsieur Emmanuel Hirsch. De même, une comparaison des documents aux textes fondateurs des principes éthiques de la recherche a été réalisée. Ainsi, un premier niveau de validation « conceptuelle » des documents a été établi.

La compréhension et l'adhésion des documents par les chercheurs ont été étudiées par une analyse des projets de recherche soumis par les chercheurs à l'ANRS pour l'obtention d'un financement. Une étude rétrospective a été menée à partir des 85 dossiers d'appels d'offres spécifiques des recherches

menées dans les pays en développement, soumis au premier appel d'offre 2003 (date à laquelle la charte et le questionnaire ont été mis en place dans le service PED) et aux 4 appels d'offres suivants. Les dossiers ont été analysés à partir de l'intégralité du projet de recherche détaillé, des rapports des experts de l'instance d'expertise de l'ANRS en charge de l'étude des dossiers, des leurs comptes-rendus ainsi que de ceux du service PED et des avis des comités d'éthiques nationaux. Les projets ont été étudiés selon des critères administratifs, en fonction de critères correspondant à certains des principes de la charte, de critères représentant la qualité scientifique des projets ainsi que leur qualité « éthique ». Enfin, les réponses aux questionnaires éthiques ont été analysées de manière approfondie, questionnaire par questionnaire puis question par question. L'étude des dossiers s'est appuyée sur les appréciations, remarques et critiques en lien avec ces critères, commentaires restitués essentiellement dans les rapports d'experts.

Ainsi, l'aide apportée par documents aux chercheurs pour aborder et répondre à leurs problèmes éthiques de recherche sera mise en évidence.

Enfin, une étude prospective réalisée par entretiens semi-directifs a été menée auprès de treize personnes impliquées directement ou indirectement dans la conception de la charte et du questionnaire, dans leur utilisation ou dans l'application concrète de leurs principes. Ainsi, ce sont des chercheurs du nord et du sud ayant déjà collaboré avec l'ANRS, responsables de projets de recherche, des représentants associatifs et des représentants institutionnels de différentes structures de l'agence qui ont été interrogées. Les résultats de cette partie du travail sont en cours d'analyse.

## **Principaux résultats**

### Contexte de travail

L'ANRS, groupement d'intérêt public qui permet de réunir dans une même unité l'ensemble des moyens humains, intellectuels, financiers et matériels d'origine publique ou privée nécessaires pour la conduite de recherches scientifiques menées dans le domaine du VIH/SIDA et des hépatites virales B et C est composée de 7 services dont 5 scientifiques. C'est au sein d'un service spécifique « Recherches dans les pays en développement » que la charte d'éthique et le questionnaire sont utilisés, par les équipes de chercheurs souhaitant mener des projets de recherche sur le VIH/SIDA et sur les hépatites B et C, dans les PED et en collaboration avec eux.

Le Comité scientifique sectoriel n°6 (CSS6), structure interne de l'ANRS, est l'instance d'expertise qui instruit les dossiers d'AO dédiés aux recherches dans les PED soumises à l'agence biannuellement. Il est composé d'une vingtaine de membres de compétences diverses (représentants du Ministère des Affaires Etrangères et de l'OMS, associatifs et chercheurs du nord et du sud, médecins ou non, méthodologistes, économistes, immunologistes, anthropologues, épidémiologistes, virologues, démographes). Des rapporteurs - membres du CSS6 et non membres - désignés selon leur compétence par le service PED et le président du CSS6 évaluent scientifiquement, stratégiquement, financièrement et éthiquement et sans conflit d'intérêt le ou les projets qui leur sont confiés. Par débat ouvert, volontaire et confidentiel, entre tous les membres du CSS6 et selon les rapports des experts, puis par un vote (à bulletin secret), les projets sont évalués et notés en fonction de leurs qualités scientifique, méthodologique et éthique, des objectifs recherchés et du budget demandé. Les réponses au questionnaire éthique ne sont pas beaucoup discutées, si le projet ne semble pas poser de « problèmes éthiques majeurs ». Le « palmarès » des projets est alors transmis au directeur de l'ANRS qui arrête une décision de financement en fonction des priorités scientifiques de l'agence et des capacités budgétaires ; ses choix reflètent l'orientation scientifique qu'il souhaite donner à l'agence. Ainsi certains des projets approuvés conceptuellement et scientifiquement par le CSS6 ne seront finalement pas financés, mais seront cependant encouragés à être reformulés lors d'un prochain appel d'offres en y apportant des modifications, des précisions ou des améliorations. Les projets ayant obtenus un accord de financement feront tous l'objet d'un travail collaboratif entre les services de l'agence et les équipes de chercheurs, sous forme d'action coordonnée ou de groupe de travail mis en place au sein de l'ANRS à cet effet, pour une amélioration effective de la recherche soutenue.

### Cadre conceptuel

Dès le Moyen-Âge, et jusqu'à maintenant, les progrès de la médecine ont toujours été liés à une certaine dose d'expérimentation ; « la nouvelle médecine sera expérimentale ou ne sera pas », comme le disait Claude Bernard au début du 19<sup>e</sup> siècle.

Les essais cliniques ont enregistré ces dernières années un formidable développement partout dans le monde, à la fois par une volonté et un besoin d'améliorer sans cesse nos connaissances, face à la gravité de certaines situations et devant une réussite globale et encourageante de ces entreprises. L'urgence du progrès scientifique a autorisé des essais cliniques en tous genres, lancés parfois sans garde-fou. Dans ce contexte, la notion d'éthique médicale, qui tente de concilier le droit et la liberté de la recherche d'une part, le respect et la protection de l'autonomie de la personne d'autre part est un processus dynamique de réflexion et de débat.

La prise de conscience de dérives manifestes dans certains programmes de recherche médicale a exigé la proposition de codes de bonne conduite, ou « codes éthiques », figure de réglementations universelles, générales et spécifiques guidant les chercheurs pour la protection et le respect de la personne et de sa liberté et devant progressivement s'imposer au niveau international comme des standards incontournables. Le Code de Nuremberg de 1947, la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme de 1948, la Déclaration d'Helsinki de 1964 et le rapport Belmont de 1978 en sont quatre représentants incontournables.

Mais cette progression reste confrontée encore aujourd'hui aux chocs des cultures, aux règles du pouvoir et de l'argent. En effet, les principes éthiques et moraux forgés principalement par une culture occidentale et enracinés dans celle-ci ne peuvent sans doute pas répondre de manière suffisamment acceptable aux particularités des recherches menées dans d'autres cultures et avec d'autres besoins, notamment comme au sud. Les règles édictées valables a priori pour tous ne sont pas toujours faciles à respecter et à appliquer dans un autre contexte. La conférence de Manille de 1981 replace en effet les principes du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki en fonction des besoins dans les pays en développement, démontrant ainsi leur spécificité ; elle s'attèle notamment à la question de la protection imparfaite de certaines communautés vulnérables et des limites du consentement éclairé. En France, le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé, créé en 1983, rend un avis en 1993 sur « la recherche clinique dans les pays en voie de développement ». La loi Huriot-Sérusclat de 1988 crée les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale et qui présentent encore à ce jour des limites dans ce domaine, puisque la plupart d'entre eux se déclarent incompetents à instruire des projets de recherches qui concernent des régions hors du territoire français. Les institutions françaises, telles que l'ANRS, initiant des recherches dans les pays du sud sont alors confrontées, dans ce cas, à un vide juridique. Les comités d'éthique font aussi partie du processus d'autorégulation que ces codes de bonne conduite cherchent à créer. Ainsi, et partout ailleurs, le même genre de dispositif se met en place. On pourrait citer les comités de lecture institutionnels anglo-saxons - Institutional Reviews Board - aux Etats-Unis, ainsi que d'autres comités d'éthique dans certains pays du Sud. Le Conseil des Organisations Internationales des Sciences médicales, actualise ses « lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains » en 2002 sur la recherche dans les PED. En 2003, le Groupe Européen d'Éthique des sciences et des nouvelles technologies publie son avis sur les « aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement ». La National Bioethics Advisory Commission (NBAC) en 2001 rend un rapport sur « les essais cliniques dans les pays en développement » et un an plus tard, c'est le Nuffield Council on Bioethics. En France le Conseil National du SIDA a donné son avis en mars 2003 sur les « problèmes éthiques posés par la recherche clinique dans les pays en développement. L'Initiative PanAfricaine de Bioéthique (PABIN) sur les bonnes pratiques en recherche en santé en Afrique, s'intéresse aussi à cette problématique.

Dans ce mouvement, la recherche « nord-sud » et particulièrement la recherche dans le VIH/SIDA prend toute sa place dans un contexte international de recherche sur une maladie à échelle mondiale, où les populations du sud largement touchées, constituant un véritable « bassin humain » sans accès

réel - mais pourtant urgent - aux médicaments, sont exposées aux pays du nord, commanditaires et financeurs des recherches. Le contexte à la fois politique, juridique, social et culturel dans les pays du sud est très différent de celui des pays industrialisés. Les enjeux économique, scientifique et humain se voient souvent déséquilibrés du fait de ces différences. Les pays du sud, considérés comme des pays « en développement » appartiennent à des populations vulnérables à l'égard du monde occidental, malgré des ressources en moyens et en compétences souvent insoupçonnées. Pour les pays du sud, les représentations véhiculées par le monde occidental sont souvent significatives de méfiance, d'incompréhension et de subjugation à l'égard du nord et ce, encore plus dans le domaine médical. L'importance des médecines traditionnelles dans les PED face au concept innovant de la biomédecine au nord, d'une part et d'autre part un droit à la santé encore complexe et relatif au sud face à une surconsommation du système de soins dans les pays riches, ne doivent cependant pas entraver l'élan indispensable des recherches à mener, marquant parfois la seule possibilité d'accès aux soins. Devant ces constats, rien ne doit pourtant compromettre le caractère éthique des recherches engagées sur les personnes humaines. Mais quelles normes scientifiques et éthiques de recherche adopter, quand les principes, recommandations et avis énoncés dans les textes de référence ne sont pas toujours applicables d'un pays à l'autre ?

Dans tous ces débats, deux approches s'opposent sur les modalités de déroulement des essais cliniques dans les PED et sur leur éventuelle régulation. D'un côté, les tenants d'une éthique « universelle » jugent les pratiques condamnables et les textes existants insuffisants, susceptibles de favoriser l'exploitation de populations vulnérables et de pays pauvres. D'un autre côté, les partisans d'une éthique pragmatique et contextuelle considèrent que les inégalités sanitaires et économiques entre les pays justifient des différences dans la conception et la conduite des essais. Il leur paraît plus raisonnable de s'adapter à ces conditions en proposant des recherches dont les bénéficiaires ont une chance d'être réellement accessibles. Et de manière consensuelle, dans le cas de « non existence de normes éthiques » ou existence de normes éthiques « inférieures » dans le pays en développement par rapport aux pays investigateurs, tous s'accordent sur le fait qu'il faut obligatoirement imposer les normes les plus respectueuses de la personne et de sa liberté.

C'est dans ce contexte de recherche « nord-sud » menée par des chercheurs français, investigateurs de la recherche, dans un pays en développement que s'inscrit la démarche de l'ANRS, qui se place en tant que promoteur institutionnel. L'agence s'est interrogée sur l'applicabilité effective des standards éthiques adoptés au nord dans les pays du sud ; elle organise dès 1999 des rencontres menées avec ces partenaires dans les différents pays afin de comprendre et d'entendre leurs difficultés pratiques. Lors de ces débats publics, une analyse des réalités du terrain est donc conduite et les contraintes liées au contexte spécifique de ce type de recherche sont mises en évidence. En 2002, l'ANRS affiche des valeurs éthiques fortes en publiant alors la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement et met en place le questionnaire éthique.

#### La charte et le questionnaire – Présentation et comparaison aux principes éthiques fondamentaux

Ces documents sont utilisés comme référentiel interne, outils didactiques et opérationnels, édictant principes et règles à respecter pour toute recherche « nord-sud » menée en collaboration avec l'ANRS dans un PED. Susciter une démarche pédagogique de réflexion et sensibiliser les chercheurs aux problèmes éthiques de la recherche semblent en être les objectifs principaux.

La charte est composée d'un préambule, de six chapitres et d'une annexe.

Le préambule replace l'élaboration de la charte dans son contexte et définit le domaine dans lequel elle s'applique, la recherche biomédicale et en sciences humaines et sociales dans le domaine du VIH/SIDA.

Les chapitres se présentent sous les titres de Principes généraux, Instance d'expertise, Instance d'éthique, Comité Indépendant, Bonnes pratiques et Engagements.

L'annexe de la charte définit les modalités pratiques de prise en charge des patients infectés inclus à la recherche pour lesquelles l'ANRS s'engage.

Le premier résultat important de ce travail montre qu'à la lecture de la charte, ce sont à la fois les principes fondamentaux du respect de la personne et de sa liberté et les responsabilités de l'agence à l'égard des participants de la recherche, des chercheurs et des pays hôtes qui prédominent. Un certain nombre des valeurs qui y sont énoncées prend incontestablement source dans les grands textes internationaux et nationaux de référence en matière d'éthique de la recherche. On y retrouve toutes les notions importantes : le bénéfice de la personne - et/ou de sa communauté -, l'information adaptée, le consentement éclairé, le choix libre de décider. La charte insiste particulièrement sur l'engagement fort d'un partenariat véritable entre chercheurs du nord et du sud ainsi que des objectifs intégrés à des programmes nationaux de santé publique, avec des retombées thérapeutiques ou scientifiques à long terme pour les populations locales. La prise en compte des spécificités du contexte est une notion fondamentale. Les résultats de la recherche doivent pouvoir perdurer grâce à un relais organisé entre tous les chercheurs et assuré par les autorités locales compétentes. Une évaluation scientifique (par le CSS6) et un avis éthique local (par un comité d'éthique national) sont aussi exigés. Enfin, la constitution d'une instance de suivi éthique autonome, compétent et indépendant est recommandée (sous la forme d'un comité dit indépendant) en amont de la recherche et actif pendant toute sa durée ; celle-ci devra assurer la protection des participants dans le respect des valeurs éthiques, dans un climat de confiance et de confidentialité, et sans risquer une quelconque discrimination.

Deux commentaires peuvent être faits. D'une part, la notion de priorité dans toutes ses valeurs n'apparaît pas. Cela présente sans doute des avantages, liés au caractère égalitaire de tous les principes énoncés mais aucun des principes ne semble alors apparaître comme le plus fondamental. D'autre part, la charte est datée, marquant nécessairement une volonté d'évolutivité dans le temps tout en gardant par sa nature même de charte un caractère d'universalité.

Pour sa part, le questionnaire semble être la partie fonctionnelle de l'outil éthique ; il doit permettre de transmettre les modalités pratiques d'application des principes de la charte. Il est composé d'un préambule et de seize questions reprenant les points importants de la charte (sauf la notion de communication ou « divulgation » des résultats en fin de recherche qui n'apparaît pas sous forme de questions). Les trois premières questions sont consacrées à la soumission de la recherche envisagée par les équipes de chercheurs à des autorités nationales, à la soumission du protocole de recherche à une instance d'éthique du pays et à la constitution du comité indépendant. Puis les treize questions suivantes sont consacrées aux chapitres sur les bonnes pratiques et sur les engagements. Elles requièrent (par leur formulation) une réponse libre sans justification obligatoire ; ainsi elles ne semblent pas servir à savoir comment la notion abordée va être envisagée mais tout simplement si elle l'est. Cela peut laisser perplexe quant à la qualité attendue des réponses, et à la réalité du rôle du questionnaire. On peut interpréter cela par une volonté non pas prescriptive du questionnaire mais informative et pédagogique. L'outil doit ainsi inciter le chercheur à réfléchir sans qu'il n'y trouve obligatoirement dès à présent de réponse pratique.

Enfin, une réponse toute faite (« Cette question ne concerne pas la recherche ») est proposée pour chacune des questions ; cette modalité de réponse permet au chercheur de ne pas répondre à la question s'il estime que la notion abordée dans la question ne concerne pas sa recherche.

#### Travail rétrospectif – Etude des 85 dossiers d'appels d'offres

##### · Critères administratifs

Cette série de résultats permet non seulement de connaître les propositions faites à l'agence sur ces 2.5 dernières années en termes de recherche dans les PED mais aussi d'avoir une idée précise de l'orientation scientifique du service PED, au regard des projets soutenus financièrement.

Sur les 85 dossiers présentés, moins d'un quart des projets a été financé par l'ANRS lors des 5 appels d'offres étudiés, ce qui correspond à 26 projets financés; plus des trois quarts n'ont donc pas été financés mais près d'un tiers avait quand même obtenu une « validation scientifique » du CSS6. 30% des 85 projets sont des projets qui, dans leurs objectifs de recherche, font suite à un projet déjà financé par l'agence. Ils ont pour but de compléter une étude en cours ou terminée. Plus de la moitié

de ces projets « suite » seront financés sur les appels d'offres étudiés. Enfin, 20% des projets totaux présentés sont des projets qui ont déjà été soumis une fois lors de précédents appels d'offres (projets « reformulés » car encouragés à se représenter). Un quart seulement de ces projets « reformulés » a été finalement financé lors des appels d'offres étudiés et plus de 50% sont incités à une nouvelle présentation. Il a été remarqué une amélioration effective de la qualité générale des projets reformulés dans 40% des cas, pas d'amélioration dans 40% et une diminution de la qualité dans 20%.

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

Plus de la moitié des 85 projets s'inscrivent dans une recherche clinique, un tiers dans la recherche en sciences humaines et sociales (28%) et en recherche économie de la santé (8%), le reste concernant la recherche fondamentale. On retrouve environ les mêmes valeurs ajustées sur les projets ayant obtenus un accord pour financement (projets appelés projets financés par la suite).

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

La recherche de l'ANRS dans les PED s'axe donc particulièrement sur l'infection par le VIH, surtout en recherche clinique et en sciences humaines et sociales. Les projets financés correspondent aux priorités de l'agence, souhaitant soutenir des recherches qui ont le plus d'impact direct sur la santé publique. On peut noter que les recherches sur les hépatites virales n'ont été que récemment intégrées au service PED, les projets financés pendant la période étudiée ne reflètent donc probablement pas l'activité prochaine de l'agence dans ce domaine. Si on veut mettre ces données en parallèle à la charte d'éthique, plus spécifiquement dédiée aux recherches cliniques sur le VIH, on voit qu'il y a donc une bonne corrélation entre l'activité principale du service et la « destination » première de la charte.

· Critères correspondant à certains principes généraux de la charte

Dans 88% des projets, les rapporteurs n'avaient pas émis de réserve sur l'équipe investigatrice du projet. Dans plus d'un tiers des cas, les chercheurs postulants ont déjà une expérience de demande de financement. Ces valeurs contribuent à faire penser que les équipes demandeuses sont compétentes et expérimentées tant dans la conception des projets que dans l'adéquation qu'elles forment avec les projets.

Dans 62% des projets, les rapporteurs notent un engagement partenarial fort entre l'équipe du nord et celle du sud, alors que c'est une valeur forte énoncée de la charte. Dans 85% des cas, le projet s'inscrit effectivement dans un objectif de santé publique locale.

Dans un tiers des cas, les rapporteurs n'ont pas émis de réserve sur l'impact de la recherche pour les populations locales, soit en terme de retombées thérapeutiques ou de bénéfice thérapeutique direct à court ou à moyen terme, soit en terme de retombées scientifiques ou d'amélioration des connaissances fondamentales, humaines ou sociales.

L'évaluation du rapport bénéfice-risque a été jugée favorable dans seulement 38% des recherches.

Enfin, les pré-requis nécessaires (du type bibliographie adaptée, concept théorique validé, données sur l'animal, ou données intermédiaires sur l'homme validant les hypothèses avancées dans le projet) sont décrits comme suffisants ou adéquates dans 34% des projets seulement.

Les valeurs ajustées sur les projets financés sont supérieures, ce qui permet de dire que ces projets sont globalement mieux rédigés et mieux préparés que l'ensemble des projets présentés.

· Critères évaluant la qualité scientifique des projets

La qualité rédactionnelle amenant à une bonne compréhension scientifique du projet n'a pas été critiquée dans 80% des projets.

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

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

Enfin, dans seulement 30% des projets, les méthodologies présentées dans le contexte du projet n'ont pas été commentées négativement. Les commentaires les plus fréquents concernaient le manque de validité, un défaut de réalisme et l'inadéquation de la méthode envisagée avec les objectifs, par exemple. Il convient de souligner devant ces constats que la méthodologie est peut-être le critère le plus facilement discutable selon l'approche que l'on a du projet, fonction de sa compétence.

Les projets financés ont été en moyenne moins critiqués par rapport aux projets totaux soumis sur les 4 critères scientifiques étudiés.

#### · Autres critères « éthiques » des projets

Dans 54% des projets présentés (et 46% des projets financés), il a été rapporté la présence d'un ou de plusieurs problèmes relevant de l'éthique de la recherche engagée. Les notions les plus problématiques étaient le suivi et la prise en charge pendant la recherche, la notion de bénéfice, la notion de retombée à plus long terme et de pérennisation, le suivi et la prise en charge post recherche, le recueil d'un consentement adapté, la notion de confidentialité, l'information donnée au participant de la recherche et le rendu des résultats.

Ensuite dans 52% des projets, un chapitre ou un paragraphe appelé éthique était rédigé (dans un quart des cas, ce chapitre est dénommé « réglementation »). Quatre notions ont été le plus souvent abordées dans ce chapitre : la confidentialité, le consentement, la soumission à un comité d'éthique local ou national et la prise en charge du patient pendant la recherche. Il est intéressant de constater que ces quatre items sont considérés comme des notions élémentaires ou fondamentales d'éthique, communément admises et fréquemment citées comme règles éthiques. Aucun projet de recherche en économie de la santé ne présentait de chapitre éthique. Deux tiers des projets en recherche clinique en avaient un et moins de 40% des projets en sciences humaines et sociales et en recherche fondamentale. On retrouve les mêmes chiffres pour les projets financés.

Enfin, 32% des projets (totaux et financés) fournissaient dans le dossier d'appel d'offre une notice d'information et/ou un formulaire de consentement ; dans deux tiers des cas, ces deux documents semblaient vraiment difficiles à comprendre, non complets et inadaptés en regard des populations pour lesquels ils étaient destinés. Seulement 40% des projets en recherche clinique en présentaient alors que ce sont les types de recherche pour lesquels ces documents semblent le plus obligatoire; 35% des projets en recherche fondamentale et 25% en sciences humaines et sociales en présentaient aussi.

#### · Analyse des réponses aux questionnaires éthiques

14% des projets totaux (et 20% des projets financés) n'avaient pas de questionnaire éthique dans le dossier d'appel d'offre. 74 questionnaires et 962 réponses ont ainsi été analysés.

La première question abordant la soumission du projet à une autorité de santé du pays concerné, recueille 97% de réponses. La question sur le comité d'éthique national en recueille 91%. Les nature des réponses données pour les autorités nationales et pour les comités d'éthiques semblent correspondre effectivement à des instances existantes, compétentes et adéquates au type de recherche engagée, au vu de la dénomination citée de l'instance. La constitution d'un comité indépendant n'est prévue effectivement que dans 29% des cas. Dans 39% des projets, elle semble envisagée mais sa composition n'est pas précisée. Enfin, 32% des chercheurs répondent qu'il n'y

aura pas de comité indépendant et 12% se justifient. Dans les quelques justifications données, la notion de comité indépendant apparaît alors comme confuse et prête à des interprétations différentes. Pour les 13 questions suivantes, le taux de réponse global est de 98%. Il y avait donc 2% de questions sans aucune réponse.

Dans 57% des cas, une réponse justifiée avait été rédigée et pour 48% de ces cas, la réponse pouvait être qualifiée de correcte, pertinente, cohérente ou apportant des informations supplémentaires par rapport au projet.

Dans 2% des cas, les réponses données n'étaient pas justifiées.

5% des réponses ont été qualifiées de « réponse ininterprétable », réponses non exploitables car totalement inadaptées à la question posée.

34% des questions ont reçues comme réponse la formule « cette question ne concerne pas la recherche » mais, dans près de deux tiers des cas, cette réponse a été qualifiée d'irrecevable car la problématique du projet semblait être en fait concernée par la notion abordée dans la question.

Enfin, dans près d'un tiers des réponses analysées, le questionnaire n'a pas semblé susciter une réflexion valable de la part du chercheur, bien que la problématique de la recherche aurait dû le conduire à le faire.

Enfin, les réponses ont été étudiées en fonction de chaque question. Ainsi, les questions sur la confidentialité et les modalités de réalisation de la sérologie VIH font partie des questions qui ont le plus de réponses correctes (plus de 80%) et qui ont le moins de réponses cochées « non concerné » ; on peut donc dire que ce sont celles qui apportent le plus par rapport au projet. Les questions ayant de 60 à 80% de réponses correctes portent sur : la mise à disposition des traitements efficaces ; le recueil des effets indésirables ; le médecin référent ; les moyens mis en œuvre pour une communication adaptée du consentement ; le retrait d'une personne participant à la recherche ; et la prise en charge post recherche. Seules les questions sur le médecin référent et les moyens mis en œuvre pour une communication adaptée du consentement apportent vraiment des informations supplémentaires (moins de 30% de réponses cochées « non concerné »). Enfin, les questions sur l'adhésion, l'information sur la prise en charge, les critères d'éligibilité, l'accompagnement contre les discriminations et la soumission de la notice d'information/du consentement à des personnes compétentes ont autant de réponses correctes qu'incorrectes.

Les questions ayant le plus de réponses cochées « non concerné » de manière adaptée sont celles sur la mise à disposition des traitements efficaces (près de 90% de réponses « non concerné »), sur le retrait, puis celles sur le recueil des effets indésirables et sur la sérologie VIH.

Les questions où les réponses ont été les plus non justifiées sont celles abordant les critères d'éligibilité et la soumission de la notice d'information/du consentement à des personnes compétentes. La question recueillant le moins de réponse est celle sur le médecin référent.

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

· Analyse des projets en fonction de la date d'appel d'offres :

Il n'a pas été observé de changement typologique des projets en fonction des dates d'appels d'offres, ni de changement significatif dans la façon dont les chercheurs avaient répondu au questionnaire éthique. Il n'apparaît donc ni progression, ni « essoufflement » visibles de l'intégration des documents au sein des dossiers d'appel d'offres soumis par les chercheurs.

## **Discussion - Conclusions**

D'un point de vue purement théorique, la charte et le questionnaire rassemblent les valeurs fondamentales de l'éthique des recherches bienveillant au respect de la personne et offrent un outil qui doit permettre de faire réfléchir à leurs mises en applications pratiques au sein des recherches. Si ces valeurs sont comprises par les chercheurs, et s'ils y adhèrent, ils doivent alors les intégrer au

sein de leur projet leur garantissant ainsi une recherche éthique. Cet outil éthique a-t-il vraiment permis cette intégration ? C'est au regard des résultats obtenus dans le travail rétrospectif, que l'on peut (peut-être) répondre à cette question, tout en discutant la méthodologie utilisée ; en effet, les résultats ont été obtenus à partir de données analysées, certes le plus objectivement possible mais issues de la construction de critères, définis par un enquêteur et relevés à partir de l'expertise de rapporteurs concernant des dossiers d'appels d'offres écrits par des chercheurs. Ainsi, ce sont trois « niveaux de langage » qui ont été analysés, source d'interprétation potentiellement subjective même dans un respect avéré d'objectivité. Cela dit, l'adhésion des chercheurs aux principes énoncés dans la charte semble effective mais elle ne permet pas suffisamment l'intégration de ces considérations éthiques dans les projets de recherche. En effet, selon l'étude des principes généraux de la charte et de la qualité scientifique des projets en référence aux bonnes pratiques de la charte, on constate que les grands principes et les bonnes pratiques énoncés dans la charte sont repris et intégrés par les chercheurs au sein des projets qu'ils soumettent à l'agence dans environ deux tiers des cas. L'intégration du projet à un objectif de santé publique apparaît comme la notion la mieux intégrée par les chercheurs. Le partenariat et l'impact de la recherche sont des notions présentes mais qui doivent encore être mûries. L'évaluation bénéfice-risque ne semble pas assez favorable dans la plupart des cas. Enfin, pour l'évaluation scientifique, c'est d'un point de vue méthodologique que les projets ont été les plus critiqués ; cela rejoint le manque de pré-requis apparent soulevé par les rapporteurs. Dans l'étude des problèmes éthiques rencontrés dans les projets, on constate que la charte envisage l'ensemble des « problèmes éthiques », au sein de certains principes énoncés et surtout dans les chapitres Bonnes Pratiques et Engagements. Cela dit, le fait que la charte aborde ces notions ne semble pas suffire pour faire « disparaître » ces problématiques puisqu'elles transparaissent à la lecture des projets. On peut dire ici que la charte sans vouloir être prescriptive ne permet pas d'apporter toutes les solutions pratiques devant des certaines considérations éthiques. Les problèmes éthiques relevés dans cette analyse sont-ils en pratique les plus difficiles à résoudre ? Et leurs modalités de résolution sont-elles complexes à mettre en pratique ? Si c'est le cas, l'outil théorique, que nous avons étudié ici, ne permet pas alors à lui seul de les solutionner. Dans ce travail, aucune des études proposées ne permet de savoir si depuis la mise en place de la charte, la nature des problèmes éthiques a changé. On pourrait effectivement se demander si certains problèmes persistent et si d'autres ont émergé.

L'obtention du consentement et l'adaptation de l'information semblent encore être des notions difficiles à prendre en compte contextuellement. Dans deux tiers des cas, la notice et le formulaire de consentement, qui constituent une garantie fondamentale du respect et de la liberté de la personne, ne sont pas fournis. Quand les documents sont fournis, c'est la prise en compte du contexte spécifique qui semble poser le plus de problèmes, au vu de l'inadéquation des documents par rapport à la vulnérabilité des populations auxquelles ils s'adressent (souvent ce sont des projets envisagés en milieu rural, un taux d'alphabétisation faible, une population féminine incluse où l'importance de la parole de l'homme reste prédominante).

L'analyse des réponses au questionnaire montre qu'il ne permet pas, sous cette forme, d'apporter suffisamment de réponses pertinentes ; il ne semble pas fournir l'aide que l'on pourrait lui accorder en tant que pièce pédagogique et opérationnelle. Certaines notions, comme la soumission du projet de recherche aux autorités nationales et à un comité d'éthique du pays, semblent être acquises ; mais d'autres, comme la constitution du comité indépendant, ne reflètent pas une intégration marquée de ce concept par les chercheurs. Pour les autres questions, le manque de qualité dans les réponses, leur rédaction et leur justification, laissent penser qu'il semble nécessaire de revoir un certain nombre de questions, soit dans la formulation, soit dans l'intention. De même, vu le nombre important de réponses cochées « non concerné » de façon inappropriée, on peut se demander si le chercheur « botte en touche » par cette réponse, ou s'il ne sait pas répondre. Enfin, cette analyse ayant révélé des taux de réponses satisfaisantes faibles, on pourrait se demander si les chercheurs ont cependant amorcé une réflexion sur les notions abordées. Les documents ont-ils incité à cette réflexion ? Le questionnaire ne pourrait-il pas aussi être vécu comme un travail « en double » par rapport à la rédaction déjà détaillée du projet ? Même si une réponse directe à cette question semble difficile, il a été constaté après vérification auprès des chercheurs que les questionnaires étaient remplis en

dernier, lors de la constitution du dossier d'appel d'offres. Cela laisse donc penser que le questionnaire, et par extension la charte, ne servent pas suffisamment aux chercheurs pour réfléchir sur les principes et engagements énoncés.

Malgré cela, face à la rédaction d'un chapitre éthique présent dans la moitié des projets et en regard des items abordés dans ce chapitre, on constate une volonté marquée de la part des chercheurs à adhérer à ces principes. C'est leur mise en application réelle qui semble être difficile.

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

Le questionnaire, s'il est l'apport pédagogique et opérationnel de l'outil, doit offrir en miroir de la charte et en corrélation avec elle, non seulement une vision interrogative des principes énoncés dans la charte mais aussi une vision applicative de ces principes. Le questionnaire pose des questions sur ces principes et teste l'adhésion et la compréhension du chercheur. Le chercheur devrait ainsi, en répondant aux questions, montrer qu'il a réfléchi aux principes énoncés par des propositions détaillées sur leurs modalités d'application. Mais est-il aussi envisageable qu'il n'y ait pas nécessairement de « bonnes » réponses aux questions posées, seulement des réponses auxquelles les chercheurs doivent avoir réfléchi ? Le questionnaire ne semble pas permettre de répondre à la mise en application pratique des principes promulgués dans la charte. Pourtant, ne doit-il pas le faire ? Est-ce par incompréhension des chercheurs, par mauvaise interprétation, par manque d'adhésion ou de volonté, par insuffisance de réflexion anticipée, ou encore par réelle absence de solution ? Et c'est peut-être là le fond du problème.

Les documents constituent-ils alors le meilleur outil pour permettre d'accompagner au mieux le chercheur dans sa quête éthique ? Si la charte semble remplir sa mission didactique, le questionnaire apparaît alors être la partie de l'outil qu'il semble falloir le plus faire évoluer.

Soucieuse d'apporter des éléments de réponse à certaines questions soulevées, et après avoir fait émerger des questions éthiques liées à une recherche, l'agence a donné un sens fort aux valeurs auxquelles elle est attachée. L'outil éthique ainsi produit, objet principal de ce travail que sont les deux documents, la charte et le questionnaire, constitue le socle d'une démarche éthique.

A la question de savoir si une institution est capable de produire de l'éthique, une partie de la réponse peut prendre en considération cette dynamique d'évaluation. L'agence, capable ou non de produire de l'éthique, semble être apte à approfondir, avec un certain recul, son action, en permettant d'analyser les outils et les moyens qu'elle a mis en oeuvre. Elle s'inscrit là dans une résolution effective d'évaluation de ses pratiques en vue de leur amélioration éventuelle.

Ce travail a permis de montrer l'apport théorique de deux documents. La démarche initiée par l'agence doit se poursuivre par une stratégie plus dynamique, ancrée au sein de la réalité pratique du terrain. Pour être pleinement légitime dans cette démarche, l'approche pratique des chercheurs confrontés aux problèmes éthiques réels des recherches doit incontestablement être étudiée. Le travail prospectif mené auprès des chercheurs en est un des pendants. Il semblerait alors intéressant et nécessaire d'explorer par une étude sur le terrain auprès des professionnels et des participants à la recherche la mise en pratique de règles édictées de manière théorique dans un texte au sein des pratiques. Ainsi, par cette proposition d'extension du travail au-delà des frontières, l'ANRS pourrait répondre encore mieux aux attentes des chercheurs devant les problèmes éthiques qu'ils rencontrent. En quoi la pensée des élites améliore-t-elle la vie des populations, si elle ne prend pas en effet source au cœur de celle-ci ?