

Comment mener des recherches cliniques dans les pays en voie de développement ? Quelles recommandations ?

Coordinateur : Muriel Vray Modérateurs : François Simon, François Bompard

La recherche clinique dans les Pays en développement (PED) devant impérativement bénéficier aux populations locales, cette table ronde s'est fixée comme objectif de revoir les conditions dans lesquelles les études sont actuellement menées en PED et de proposer des recommandations pour garantir à la fois leur validité scientifique et le respect des règles d'éthique universelles.

Les motivations conduisant à mener des investigations cliniques en PED peuvent se résumer à trois grandes catégories :

- les études cliniques pré- ou post-AMM concernant des pathologies spécifiques aux PED (ex. paludisme, bilharziose) ou ubiquitaires (par ex. diabète, hypertension)
- l'évaluation de stratégies thérapeutiques déjà évaluées dans des pays développés
- les études sur des maladies ubiquitaires qui ne sont pas réalisables dans les pays développés pour des raisons de prévalence (ex. VIH et allaitement chez les femmes enceintes)

Les principales recommandations ont porté sur les points suivants :

- Les Standards « de bonne pratique » applicables aux recherches cliniques en PED :
 - de nombreuses recommandations concernent la conduite d'essais cliniques. L'essentiel des guidelines (type ICH) est « non négociable » et doit s'appliquer au Sud aussi bien qu'au Nord. Certains points de procédures pourraient cependant être allégés pour tenir compte des réalités des PED.
- Le Consentement éclairé du patient:
 - Quelles que soient les spécificités culturelles pouvant amener à des adaptations des procédures du recueil, le principe d'un consentement individuel, éclairé et « traçable » est fondamental et doit être respecté en toutes circonstances.
- Les Comités d'éthique pour les projets menés en PED, dont le promoteur provient d'un pays industrialisé: La revue par 2 comités d'éthique, du « Sud » et du « Nord », indépendants de la recherche et du promoteur, pluridisciplinaires et correctement formés doit s'appliquer aux études menées par des promoteurs « Nord ». Tous les comités d'éthique doivent disposer d'un règlement intérieur écrit et consultable. La conduite d'un essai clinique dans un pays où il n'existe pas de comité d'éthique est déconseillée à moins que la mise en place de l'étude ne soit à l'origine de sa création.
- Le Reporting des Evénements Indésirables Graves (EIG): la déclaration d'EIG dans les essais cliniques menés en PED est très souvent insuffisante. La notification spontanée d'EIG pour des produits commercialisés est la plupart du temps inexistante dans les PED,
 - o : il est important de sensibiliser et de former les investigateurs au recueil et à la déclaration d'EIG, et d'encourager les patients à signaler les événements indésirables.
 - o Dans le cas de médicaments post-AMM, la mise en place d'études type « cohortes » doit être encouragée pour évaluer la tolérance des médicaments à moyen et à long terme, dans les conditions réelles d'utilisation.
- La Prise en charge des EIG liés à l'essai : au-delà de la prise en charge médicale et de son soutien financier devant être prévus lors de la mise en place de l'étude, se pose la question de la réparation en cas de préjudice. Les polices d'assurance des promoteurs français devraient couvrir l'ensemble des participants à l'étude, dans l'ensemble des pays concernés.
- La Déclaration des EIG aux autorités : les EIG survenant lors d'essais menés en PED sont exceptionnellement déclarés aux autorités du « Sud », faute de système de recueil dédié. Le promoteur doit mobiliser activement les autorités sanitaires existantes dans les PED où l'essai est mené (Ministère de la Santé/Direction de la

Pharmacie et du Médicament,) pour les alerter sur cette question et identifier la structure administrative existante adaptée pour recevoir et traiter ces déclarations.

- Les Comités de suivi des études: la mise en place d'une part d'un Comité Scientifique et d'autre part d'un Comité Indépendant de Suivi pour les essais cliniques menés en PED est hautement recommandée:
 - o Le Comité Scientifique a pour mission de coordonner l'essai et d'en assurer la validité scientifique et le bon déroulement, de sa phase de conception à sa réalisation et à l'exploitation des données.
 - o Le Comité Indépendant de Suivi (ou Data and Safety Monitoring Board, DSMB) est une protection pour les malades traités. Il optimise la performance de l'essai en évitant les biais et garantit le respect de l'éthique de l'essai. Ce DSMB doit être composé de personnes indépendantes du promoteur et de l'équipe menant la recherche. En cas de problème, le DSMB alerte le Comité Scientifique et peut lui recommander l'arrêt prématuré de l'étude.
- Les Engagements «post-essai»: Tout essai mené en PED doit bénéficier aux patients impliqués, mais également si possible plus largement à la communauté par la mise en place de structures pérennes, de matériel laissé en place ou de stratégies conseillées aux autorités. Le protocole de l'étude doit décrire les principes qui engageront le promoteur vis-à-vis du PED à la fin de l'étude. Les termes de l'engagement varieront selon le rapport bénéfice-risque démontré par le traitement étudié, le caractère aigu ou chronique de la maladie étudiée (nécessitant soit des traitements ponctuels, soit des traitements longs voire à vie). Dans tous les cas, les patients impliqués dans l'étude et la communauté devront être informés des conclusions de l'étude.
- Médicaments pour l'essai: le promoteur doit garantir la qualité des médicaments utilisés lors de l'étude par le fabricant. Si des médicaments sont achetés localement, il sera important de faire contrôler leur qualité par un laboratoire indépendant.
- Le stockage et les prélèvements biologiques:
 - o Les conditions dans lesquelles les échantillons pourraient éventuellement être utilisés après la conclusion de l'étude doivent être encadrées par le protocole et énoncées dans le consentement éclairé. L'accord du patient sur l'obtention de nouvelles données le concernant doit être clairement obtenu, et les garanties encadrant l'utilisation de ces données devront être spécifiées.
 - o Les patients concernés et la communauté devront être informés, en règle générale de façon non-nominative, des résultats de ces nouvelles recherches.

- La recherche clinique en pédiatrie dans les PED: les enfants sont concernés, parfois au premier chef, par de nombreuses maladies dans les PED. La conduite d'essais cliniques en pédiatrie fait l'objet de nombreuses réglementations et de lignes directrices dans les pays industrialisés. Des standards adaptés aux essais cliniques en pédiatrie devraient être proposés pour les PED afin de garantir des résultats scientifiquement crédibles et le respect des exigences éthiques.

Participants à la Table Ronde :

Umberto d'Alessandro, Chantal Belorgey , Pascal Bilbault, François Bompard, Yves Champey, Philippe Deloron, Jean Paul Demarez, Alain Dessein, Christian Funck-Bruntano, Marta Gersberg, François Hirsch, Victor Kandé, Solomon Kapere, Catherine Lassale, Jean Lemerle, Fabrice Pilorgé, Gilles Riveau, Thierry de Rochegonde, François Simon, Daniel Ter-Minassian, Muriel Vray