

ATELIER « ETHIQUE DE LA RECHERCHE EN SANTE DANS LES PAYS DU SUD »

PARIS 2007

WORKSHOP ON « ETHICS OF HEALTH RESEARCH IN RESOURCE-POOR COUNTRIES »

COMMUNICATIONS

LUNDI 02 AVRIL 2007

SEANCE 1.

**AVANCEES CONCEPTUELLES ET QUESTIONS PRATIQUES AUTOUR DE
LA CHARTE ETHIQUE DE L'ANRS
THEORETICAL ACHIEVEMENTS AND PRATICAL ISSUES ABOUT ANRS
ETHICS CODE**

Les règles applicables aux recherches menées sur le sida dans les pays en développement

Christian Byk, secrétaire général, association internationale droit, éthique et science, membre de la Commission française pour l'UNESCO

Alors que les années 1980 ont connu dans les pays industrialisés un renforcement des règles applicables à la recherche biomédicale chez l'homme, les recherches menées dans les pays en développement se sont largement accrues à partir des années 1990 mais uniquement sur la base de textes internationaux non contraignants ou de pratiques mises en place par les institutions de recherche. Les recherches menées dans le domaine du sida ont été, à cet égard, révélatrices de cette disparité sans pour autant permettre d'aboutir à des solutions qui satisfont tout à la fois à la nécessité de recherches scientifiquement conduites mais aussi à celle d'un encadrement éthique et juridique associant les pays en développement et leurs populations au processus de recherche et à ses résultats.

La Charte d'éthique de l'ANRS sur la recherche dans les pays en développement : démarche, contenu, implications

Brigitte Bazin, Directrice du Service « Recherches dans les Pays en développement » de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS)

L'ANRS (Agence Nationale française de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) finance depuis plus de 20 ans des projets de recherche dans les pays en développement (PED). Compte tenu de l'absence de cadre juridique dans la presque totalité des pays du Sud avec lesquels elle s'est engagée dans la recherche sur le Sida et les hépatites virales, l'ANRS a mené en 2002, en collaboration avec ses partenaires institutionnels, scientifiques, associatifs et politiques du Nord et du Sud une réflexion sur l'éthique de la recherche dans les PED. Au terme de cette consultation, l'ANRS a édité une Charte définissant ses engagements en termes de bonnes pratiques éthiques et scientifiques dans la conduite des recherches qu'elle finance dans les PED. Le document comprend 8 chapitres : 1) principes généraux 2) consultation des comités d'éthique 3) modalités d'expertise des projets soumis à l'ANRS 4) constitution d'un comité indépendant dans toute recherche 5) énoncé des règles de Bonnes

Pratiques 6) engagements réciproques entre patients/Promoteur/chercheurs 7) modalités de prise en charge médicale des patients par l'ANRS. A la Charte est associé un questionnaire destiné aux chercheurs. Il leur permet de proposer des réponses aux questions éthiques posées par leur recherche de façon spécifique et adaptée au contexte. Le Comité d'expertise de l'ANRS (CSS6) reçoit ces documents pour évaluation tant sur le plan éthique que scientifique.

L'évolution de la charte d'éthique de la recherche de l'ANRS

Ingrid Callies, Responsable des affaires juridiques et des questions éthiques à l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

La charte de l'ANRS, adoptée en 2002, a été conçue autour de la recherche clinique et plus particulièrement de la recherche clinique sur le VIH/Sida. Il est apparu nécessaire que cette charte fasse l'objet d'un processus de révision. En effet, les domaines d'action de l'ANRS se sont élargis aux hépatites virales et comprennent par ailleurs les recherches en sciences sociales, en santé publique et en économie de la santé. Par ailleurs, certaines questions doivent être abordées dans le cadre de cette révision : le cas des coinfections ; le fait que l'ANRS ne soit promoteur de recherches que dans des pays ayant un programme national ; le caractère contextuel de l'annexe de la charte ; l'éventualité d'un élargissement à un partenariat associatif ainsi qu'avec les comités d'éthique.

Pour la disparition d'une charte éthique de la recherche « dans les pays en développement »

Xavier Anglaret, Chercheur INSERM, Unité 593, Bordeaux, Coordinateur du site ANRS de Côte d'Ivoire

Il y a dix ans, la rédaction d'une charte éthique de la recherche « dans les pays en développement » était un progrès pour l'ANRS et ses partenaires. On pourrait rêver maintenant d'une charte « universelle », re-écrite en collaboration entre les personnes impliquées dans la recherche « faite au nord et pour le nord » et celles impliquées dans la recherche « faite au sud ». Un tel exercice aurait comme avantages : (i) de confirmer qu'il n'y a pas d'un côté une recherche éthiquement sereine et de l'autre un champs de bataille éthique, mais bien des soucis communs et d'égale difficulté ; (ii) de séparer ce qui relève des principes éthiques (universels) de ce qu'on pourrait appeler leurs décrets d'application ; (iii) de mieux préciser en quoi ces « décrets d'application » pourraient ou devraient être (ou ne pas être) différents au nord et au sud ; (iv) de mesurer en quoi la façon dont on pratique la recherche dans les pays industrialisés (choix des questions, ignorance de la façon dont elles se posent ailleurs) a des répercussions scientifiques mais aussi éthiques sur la recherche et sur les soins dans les pays en développement.

SEANCE 2.

QUEL CONSENTEMENT ECLAIRE ? WHICH INFORMED CONSENT

Ethique, médiation et consentement éclairé

Michèle Guillaume-Hofnung, Professeure des facultés de droit, Présidente de l'Institut de Médiation Guillaume-Hofnung (IMGH),

La question essentielle à se poser à propos de recherche sur une personne dans un pays à ressources limitées me semble incontestablement celle du respect de sa dignité. La question primordiale (de première importance, et préalable) est celle de la RÉALITÉ de son consentement. La médiation joue un rôle qui va se développer pour garantir l'information et la réalité du consentement dans le domaine qui nous réunit aujourd'hui.

L'information le travail en interface, les situations complexes, douloureuses et dans le cas qui nous concerne asymétriques Globalement la médiation se définit comme « un processus de communication éthique reposant sur la responsabilité et l'autonomie des participants, dans lequel un tiers - impartial, indépendant, et neutre (sans pouvoir décisionnel ou consultatif) avec la seule autorité que lui reconnaissent les médiateurs, - favorise par des entretiens confidentiels l'établissement, le rétablissement du lien social, la prévention ou le règlement de la situation en cause. » Michèle GUILLAUME-HOFNUNG, La médiation, PUF, 4^e édition 2007., reprise par le rapport d'information n° 3696 « La médiation un nouvel espace de justice en Europe » présenté par M. Jacques FLOCH député en février 2007, page 16).

La médiation est passeuse de compréhension. Le médiateur, neutre, n'ajoute rien au message de chaque partenaire, il facilite leur ajustement, permet les déplacements nécessaires à la rencontre.

- L'éthique de la communication.

Fondamentalement, la communication suppose la reconnaissance de l'autre. L'émission du message n'a de sens que si l'émetteur reconnaît une valeur symétrique au récepteur. La communication est trop souvent une émission unilatérale efficace, qui ne se préoccupe du récepteur-objet que pour s'assurer d'un enregistrement sans déperdition du message émis, elle l'instrumentalise. L'émetteur en « communicant » ne cherche qu'à accroître sa puissance. La médiation implique la reconnaissance mutuelle et l'autonomie des partenaires. Le médiateur garantit l'éthique de la communication. Alors qu'on peut imposer un jugement à une personne qui nie toute légitimité au juge, et à travers lui aux victimes que le jugement va reconnaître (c'est la posture de la plupart des criminels contre l'humanité), le processus de médiation requiert la reconnaissance de l'autre. Dans la lutte pour la reconnaissance et l'économie du don (Journée de la philosophie à l'UNESCO 21 novembre 2002) Ricoeur permet de mesurer le potentiel de conflictualité de l'absence de reconnaissance mutuelle.

L'éthique de la discussion.

Il peut y avoir médiation sans conflit, par nécessité de dialogue, par humanité. La médiation se réfère à Habermas qui fait une large place à « l'éthique de la discussion » et refuse de l'opposer à l'autorité, car la discussion n'affaiblit pas l'autorité, elle peut même la rendre efficace. La discussion repose sur la reconnaissance de la valeur de l'autre, sans conduire à nier d'éventuelles oppositions, elle ne présume pas non plus l'impossibilité d'aboutir à la découverte de valeur(s) commune(s) que l'absence de dialogue avait enfouie(s). La formule « on ne peut pas discuter » est une des plus désespérantes et une des plus négatives qui soit. Mais pour la dépasser, il faut une médiation qui fait brèche et passerelle.

L'éthique de la délibération, et le consentement éclairé. Qu'on la prenne au sens psychologique ou éthique, la délibération sera toujours complexe. Qu'elle soit la phase de l'acte volontaire qui met en conflit et en examen les éléments psychiques de la décision, ou la mise en balance de ses éléments éthiques (Aristote Éthique à Nicomaque, livre 3, 5), la délibération ne peut se faire que sur la base d'une communication authentique qui requiert une médiation. La médiation peut-elle rendre la délibération moins illusoire que ne le croit Sartre pour qui les jeux sont toujours faits (L'Être et le Néant)? Par essence la médiation permet les déplacements, elle donne du jeu, justement, là où on

pourrait croire que les jeux sont faits.

Que ce soit au titre de l'éthique de la communication ou de la délibération, la médiation est appelée à jouer un rôle décisif : A l'échelle individuelle, pour permettre le consentement éclairé des patients , à l'échelle internationale pour garantir la communication interculturelle.

Consentir à y entrer ? Liberté d'en sortir ! Réflexion pour un changement de paradigme

Marie de Cénival, Sidaction, Responsable du Programme sur l'Éthique de la Recherche, Conception et coordination du programme « Éthique et VIH »

Classiquement, pour qu'un essai clinique soit jugé éthique, les chercheurs doivent s'assurer que les candidats à l'essai consentent à participer à l'essai en toute conscience, notamment en mesurant les bénéfices et risques encourus. Les formulaires de consentement doivent expliquer les risques et les effets secondaires potentiels ; c'est un pré requis ; ils doivent aussi stipuler que le « patient » est libre de quitter l'essai à tout moment sans avoir à se justifier et que cette décision n'aura pas de conséquences négatives ou néfastes sur le suivi qu'il va recevoir maintenant ou dans l'avenir. Ce principe de consentement dit « éclairé » est le plus consensuel qui soit en matière d'éthique de la recherche.

Si le principe est acquis, son application dans les pays en développement ne va pas de soi. Ici ou là, on s'interroge en particulier sur les questions de transparence du consentement, d'exhaustivité, de compréhension des risques par des participants dont l'origine sociale, le niveau d'éducation ou la culture constituerait un handicap sur la voie de « l'éclaircissement ». Le mode de recueil du consentement fait par exemple l'objet de discussions interminables : écrit, oral, avec ou sans témoins... quand atteindrons-nous enfin la perfection ? A lire certaines « Notices d'information du patient » qui couvrent 5 pages en trois langues différentes et sont assorties de mode d'emploi de la notice, on a parfois l'impression que les chercheurs sont atteints d'une sorte de névrose obsessionnelle. Qu'il s'agisse de garantir en une procédure P et un temps T les conditions éternelles de leur honnêteté, de leur rectitude, ou plus cyniquement de protéger l'institution en cas de recours juridique intenté par les participants, le « consentement éclairé » des patients est devenu la tarte à la crème de l'éthique.

Car à la fin, la question n'est pas là. Fondamentalement, lorsqu'on aura résolu tous ces dilemmes d'ordre culturels, sociaux, ou linguistiques, lorsque le patient idéal aura intimement compris la notice d'information la plus pure et consenti de la façon la plus claire à donner son temps et un peu de son corps à la recherche, en sachant pertinemment qu'il est autorisé à interrompre cette collaboration à tout moment, on n'aura pas pour autant garanti qu'il était réellement consentant, maître de sa décision, et libre de partir... Dans un pays pauvre, au système de soins défaillant, aucun bout de papier et aucune procédure ponctuelle ne protégera les patients contre l'aliénation ni les chercheurs contre la mauvaise conscience qui les tarade. La raison en est simple : on ne refuse pas d'entrer dans un essai quand c'est la meilleure chance – voire la seule – que l'on ait de survivre. Et on reste dans un essai quoi qu'il arrive, parce que les soins y sont gratuits.

Vérité triviale, sur laquelle il ne suffit pas de verser une larme. Il est temps qu'à l'hypocrisie vertueuse et au juridisme verbeux qui nous guettent se substitue une démarche plus politique : celle qui consiste à garantir aux participants un accès aux soins équitable à l'intérieur même du cadre de la recherche, pour ceux qui y entrent comme pour ceux qui décideraient un beau jour d'en sortir. Au fait, si le consentement à participer a fait couler beaucoup d'encre, la liberté de sortir, qui est pourtant la condition du consentement à entrer, n'interroge personne.

Consent to enter? Freedom to leave! Thoughts on changing the paradigm

Marie de Cénival, Programme manager in SIDACTION's International Departements

Usually, for a clinical trial to be deemed ethical, researchers must prove that people who consented to participate were fully conscious of what that participation meant, especially in terms of potential risks. Informed consent forms must explain risks and side effects-- this is a prerequisite. They must also stipulate that the "volunteer" is free to leave the trial when he/she wants to without having to justify this decision and that the decision will not impact on healthcare that he/she will receive now or in the future. This principle of "informed" consent has achieved wide consensus in the realm of research ethics. While this principle has been firmly established, putting it into practice in developing countries is not necessarily a given. Many specialists remain particularly concerned with the transparency of consent, thoroughness, understanding of risk by participants whose social origins; level of education, or culture may present obstacles to their being truly "informed."

The process by which consent is obtained is the subject of interminable debates: should consent be written, oral, with or without witnesses... When will we finally attain perfection? When one reads certain patient information forms, which include 5 pages, translated into three different languages and are arranged by order of use, one gets the impression that the researchers are stricken with some kind of neurotic obsession. Whether it is about guaranteeing procedure P and Time T, the eternal conditions of their honesty, their forthrightness or whether it is, more cynically, to protect the institution in case participants sue, the "informed consent" of participants has become the buzz-word in research ethics. In the end, that's not where the problem lies. And even if the cultural, social or linguistic issues have been addressed and resolved, and the ideal patient has thoroughly understood every aspect of the fine print on the most meticulous patient information form and has consented to give his/her time and a little of his/her body to research—even if he/she understands that he/she can interrupt this engagement whenever he/she wants to, we still will not have guaranteed that he//she was truly consenting, master of his/her own decision, and free to leave the trial.

... In a poor country where the healthcare system is in a shambles, no piece of paper, no ad hoc procedure is enough to protect either patients from the reality that they have no options but to be in a trial or the researchers from their consciences. The reason is simple, people opt to participate in trials when it is their best, and maybe their only chance of survival. And people stay in trials no matter what because treatment is free. Shedding tears is not enough. It is time to replace the virtuous hypocrisy and verbose legalese that weighs us down with a more political stance: that which consists of guaranteeing participants access to equitable treatment and care within the research framework itself for those who enter as for those who may decide to leave. While everyone writes and talks about consent to participate, the freedom to leave-- which is the condition of the consent to enter—is not being discussed

SEANCE 3.

PROBLEMATIQUE DES ESSAIS DE PREVENTIONS (VACCINS, MICROBICIDES)

ISSUES ABOUT PREVENTIAL TRIALS (VACCINES, MICROBICIDES)

Quelle éthique pour les essais de prévention ?

Jean-Philippe Chippaux, Médecin, Directeur de recherche UR « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical », IRD, La Paz, Bolivie

Les essais de prévention (visant à prévenir l'infection) ou de prophylaxie (pour empêcher les conséquences de la maladie) se distinguent essentiellement des autres essais cliniques par le fait qu'ils concernent des sujets en bonne santé ou se considérant comme tel : ces derniers ne sont donc pas demandeurs d'intervention et moins encore d'essai. En outre, il s'agit le plus souvent d'une expérimentation qui vise à valider une intervention de santé publique dont le caractère individuel peut apparaître comme secondaire par rapport à l'intérêt collectif. De nombreux outils ou méthodes sont concernées : vaccins et médicaments préventifs ou prophylactiques, préservatifs, moustiquaires imprégnées, etc... Le domaine d'application est large puisque qu'il intéresse les vaccinations de routine, le contrôle à large échelle ou l'éradication d'endémies et la lutte contre les épidémies, pour laquelle la notion de risque individuel est sans doute mieux perçue. Cela comporte des obligations éthiques (bénéfices individuel ou collectif élevés et absence de risque car sans compensation thérapeutique immédiate), des adaptations méthodologiques (en raison d'effectifs souvent très supérieurs aux essais thérapeutiques) et une valorisation plus délicate car s'adressant à une population plus large et ne sollicitant pas *a priori* l'intervention préconisée. Au plan des bénéfices, il faut aussi tenir compte des coûts engagés par rapport à l'efficacité attendue. Les contraintes méthodologiques sont fortes car la démonstration de la sécurité comme celle de l'efficacité requièrent des effectifs considérables avant de pouvoir valider le produit. Il est souvent nécessaire d'utiliser des marqueurs ou indicateurs indirects ou de substitution (titre d'anticorps protecteurs plutôt que protection clinique confirmée) qu'il faut valider au préalable.

Avant de conduire un essai préventif ou prophylactique, il convient donc de bien préciser les objectifs pour s'assurer de bénéfices réels et d'absence de risque aussi bien lors de l'essai lui-même qu'au cours de l'application future du produit testé. L'essai comporte une phase de transfert technologique pour garantir l'application d'un outil validé au bénéfice de la population concernée. A cet égard, si l'essai de prévention est désormais bien codifié au double plan de l'éthique et de la méthode, l'essai prophylactique (contrôle des filarioses par l'ivermectine, des schistosomoses par le praziquantel ou du paludisme par le traitement « préventif » intermittent, par exemple) pose encore de sérieux problèmes à la fois éthiques et méthodologiques.

Preventive trials

Jean-Philippe Chippaux, MD, Director of research UR « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical », IRD, La Paz, Bolivie

Trials for prevention (to prevent infection) or prophylaxis (to avoid consequences of the disease) differ from other clinical trials by the fact that they involve good healthy subjects or regarding themselves as such: the latter do not expect intervention or trial. Moreover, it is generally an experimentation which aims at validate a public health intervention, the individual character of which could be considered as secondary regarding the collective interest. Many tools or methods are concerned: preventive or prophylactic vaccines and drugs, condoms, impregnated bed nets, etc... Applications of preventive trials can interest routine immunization (EPI), large scale control or eradication of endemic diseases or epidemics, for which the concept of individual risk is generally better understood. Preventive trials imply ethical obligations (high individual or collective benefits and absence of risks because there is no immediate therapeutic compensation), methodological adaptations (because of number of subjects

considerably higher than for therapeutic trials) and hard valorization regarding larger population not requesting the recommended intervention. Regarding the benefits, it is also necessary to consider the costs compared to the expected efficacy. The methodological constraints are high because the demonstration of both safety and efficacy require a very high number of subjects to validate the product. It is often necessary to use indirect or substitutive markers and indicators (title of protective antibodies rather than definite clinical protection) that need a preliminary validation.

Before carrying out a preventive or prophylactic trial, it is advisable to specify the objectives to assess actual profits and absence of risks during the trial and future application of the tested product. Preventive trials require a phase of technology transfer to guarantee the application of valid tools for the benefit of concerned people. In this respect, if trials for prevention are now well codified both on ethical and methodological aspects, trials for prophylaxis (filariasis with ivermectin, schistosomiasis with praziquantel or malaria with intermittent “preventive” treatment, for example) still remain difficult both at ethical and methodological levels.

Discussion points on the problems associated with prevention trials

Charles Kaduwa, Sociologist, HIV/AIDS prevention a& care strategist, Program Officer, women fighting AIDS in Kenya (WOFAK)

The quest and challenge to prevent new HIV infections, especially in Africa are real and noble. Preventing new infections is one of the best strategies to combat the spread of the disease. Clinical trials are therefore unavoidable, yet, we must ask ourselves whether in the course of the trials, sufficient information on risks of such trials, will be and have in the past, been discussed with trial subjects.

The case of microbicides and vaccines provide perfect scenarios where risk and insufficient information have been cited. Trials must not only aim at the wider good for the whole humankind, but must also address the fundamental long-term safety and welfare of those who participate and those who may ultimately get infected in the course.

Les essais de prévention : quels enjeux ?

Jean-Marie Talom, Coordonnateur du Réseau Ethique, Droit et Sida (REDS) au Cameroun

Les essais préventifs contre le VIH représentent une opportunité exceptionnelle pour les pays en développement où l'incidence et la prévalence du VIH ont atteint un seuil critique dans la population en générale et chez les femmes et jeunes en particulier. A quelles conditions ces essais doivent être mis en place? Quel est l'enjeu des essais préventifs pour la santé publique ?

La réalisation des études formatives est l'une des conditions de mise en route de ces essais. Ces études permettront de déterminer l'acceptabilité de tels essais et les besoins spécifiques des populations voire même leurs inquiétudes. La publication des résultats de ces études devrait être suivie d'un large débat qui permettrait au pays de déterminer ses priorités dans ce domaine.

La préparation de la communauté est l'autre démarche à faire pour démarrer ces essais. Cette préparation est d'autant plus indispensable pour faire comprendre à la population l'impact du VIH/Sida et l'importance de recourir à des moyens innovants de prévention qui ne se substituent guère aux méthodes traditionnels. Le message faisant appel à la participation des membres de la communauté dans la recherche de ces nouveaux moyens de prévention doit être clairement exprimé. L'information des associations, des autorités traditionnelles et religieuses participe de la volonté de susciter une mobilisation et un soutien à ces essais.

Enfin, la définition d'un cadre éthique et réglementaire encadrant de tels essais est indispensable pour réduire les controverses. Ce cadre devra prendre en compte l'information des participants (cas du

conjoint, cas des prostituées...), l'évaluation des risques et bénéfices, la minimisation des risques (accès aux préservatifs), l'accès aux soins pour les participants qui séroconvertissent, la valeur ajoutée pour la santé publique (formation du personnel, équipement des formations sanitaires, accès aux soins y compris aux produits en expérimentation si les résultats sont probants, amélioration des politiques et pratiques de prévention).

Le développement des essais de prévention constitue un enjeu majeur de santé publique qui permettra de contrôler la propagation des infections sexuellement transmissibles – y compris le VIH – dans les pays du Sud. Le processus de mise en place de ces essais nécessite une réflexion globale de la société sur la sexualité, le rapport de genre, les politiques et pratiques actuelles de prévention du VIH, le partenariat entre le politique, les chercheurs et la communauté, et la définition d'un cadre éthique et légal qui sous-tend la recherche biomédicale. De ce point de vue, ces essais doivent être fortement encouragés dans notre contexte.

Problems of HIV prevention trials

Dr MO Folayan/Morenike Upkong, Department of Child Dental Health, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Osun State, Nigeria

Summary

HIV/AIDS is a global epidemic and there is increasing interest and focus on developing new tools that can increase the range of options individuals have to protect themselves. These tools, devices and technologies would only be developed after clinical trials show that the concept product is safe and effective for use. However, these clinical trials would engage a large number of trial participants – those at low risk for HIV infection in phase I studies and those at high risk of infection in phase III studies. These participants are HIV negative and may get infected during trial.

For HIV prevention trial in developing countries, a lot of ethical issues and dilemmas arise with respect to the conduct of such clinical trials. This includes defining appropriate compensations; ease for therapeutic misconceptions in a region where research literacy is low; defining the appropriate standard of care for clinical trial participants; defining logistics and structures for ensuring long term access to care and support for trial participants who seroconvert. These are all recognised issues have been debated over the years. However, the concept of possible ethical misrecognition in the implementation of prevention trials with little or no community input is a new concept that needs to be explored. The paper discusses this possibility within the context of research conduct in a different environment from that in which trials are planned and trial protocols developed.

Nécessité des essais de prévention : mais avec quelles normes ?

Henriette Meilo, Médecin Dermatologue-Vénérologie, Centre Médical Des Roseaux à Douala, membre fondateur de la Society for Women And Aids in Africa (SWAA) et de la SWAA Cameroun

En 1988 lors de la conférence sur le sida de Stockholm un groupe de femmes scientifiques africaines considérant les us et coutumes prévalant dans leurs diverses communautés présentait l'impact catastrophique de cette nouvelle affection sur notre continent. C'est ainsi que fut créée la SWAA en vue de mettre en place un forum où les femmes d'Afrique puissent mener des actions collectives de lutte contre le SIDA. La SWAA et dont l'objectif majeur était de freiner la propagation du VIH dans la communauté et particulièrement chez les femmes, par des activités de prévention qui prennent en compte les habitudes socioculturelles.

Mais malgré la mobilisation des associations et les divers plans de lutte mis en place par les pays africains, la prévalence de l'affection ne baisse pas et la féminisation de l'épidémie ébranle les communautés.

Dans leurs activités de prévention les membres de la SWAA et d'autres associations sont régulièrement interpellées par des femmes qui disent la difficulté d'introduire l'utilisation du condom

comme méthode de prévention et qui souhaitent disposer de méthode de prévention qu'elles pourraient contrôler : microbicides, vaccin ou autre tout en gardant la possibilité de faire des enfants.

La SWAA s'est ainsi impliquée très tôt dans des plaidoyers visant à mettre au point condom féminin et microbicide ou d'autres méthodes de protection efficace.

Pour cela il est important de mener des recherches sur ces groupes particulièrement vulnérable et tenant compte du contexte de pauvreté, d'analphabétisme et d'environnement sanitaire obsolète ou d'accès réduit aux services de santé.

Dans ces conditions peut-on mener des les recherches préventives, les normes seront 'elles celles des pays développés, quelle place pour les chercheurs nationaux etc.

Problems of Prevention Trials : perspective on the Thai Tenofovir PREP among IDU Study

Paisan Suwannawong, founding Director of the Thai AIDS Treatment Action Group (TTAG) in Bangkok

Until researchers, research funders and pharmaceutical companies actively address the human rights environment and other legal, social, economic and other contexts in which their subjects live and research takes place, and commit to improving those vulnerabilities and circumstances to a reasonable extent in a participatory way as part of the research conceptualization and implementation, we will continue to fail to achieve ethical HIV prevention research and human rights violations may be perpetuated.

The unspoken, fundamental premise that high HIV incidence is necessary for HIV prevention research means that most of it will occur in resource-poor settings among highly marginalized, vulnerable populations. The political context must too be acknowledged: often projects are borne of pre-existing relationships between government institutions and community has no "say" or influence into the collaboration or implementation. There are deep and problematic power inequalities that perpetuate the lack of an equitable community-researcher relationship. How can community be involved and effectively participate, if the fundamental relationship is not frankly explored?

It is not just a "sense" of urgency that we need, it is systemic and structural change. We can start by opening up the dialogue among stakeholders, as this meeting does. Yet how rare is it for someone like me, an HIV-positive former injector and ex-convict to be invited to such a forum! How rare it is that someone like me would feel free to voice my opinion, to be able to freely travel, to have been supported to convey my opinions, to have the confidence to do so? My peers and I suffer from years of stigma, discrimination, abuse, lack of rights, marginalization, poor health, etcetera. Researchers and sponsors must take this into account and do more to even out the gross imbalance of support, resources, and power when working with us and, like the Atelier sponsors here, ensure that the voice of the community is heard.

To constructively address some of the glaring problems we face in achieving ethical HIV prevention research, my organization and I have been involved in several initiatives. One is documenting the experiences and violations that drug users are experiencing in the current Tenofovir PREP trial among IDU in Thailand. Another one, that I encourage you to join, is an international effort under UNAIDS, the AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) and partners to initiate a "Good Participatory Practice (GPP)" input process and document. GPP refers to minimum standards and common principles to guide HIV prevention trials globally and provide systematic ways of evaluating whether an HIV prevention trial has succeeded in effectively engaging community before, during and after a trial is completed. The draft will be posted on a special web site that UNAIDS will establish for a two-month open comment period. At the same time, various community groups and sites will be conducting their own review and input sessions, to get feedback from people for whom on-line contributions are not possible or preferable. Anyone can contribute. Whether you believe prevention trials can be conducted ethically is personal perspective; as someone from a community that has suffered government neglect and systematic abuse, I am not sure it is possible, but I choose to make my voice heard for the benefit of my peers whose rights have been violated in the name of "science."

SEANCE 4.

CHERCHEURS DU SUD ET DU NORD : QUEL PARTENARIAT ? SCIENTIST FROM DEVELOPING AND DEVELOPED COUNTRIES : WHICH PARTENERSHIPS ?

Les médicaments essentiels, le partenariat nord-sud, et l'éthique

Abdelkader Helali, Directeur général du Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière d'Algérie

Résumé

Les recherches menées en partenariat entre les pays du Sud et du Nord posent la question des inégalités entre les uns et les autres et promeut en même temps des débats et mécanismes pour tenter d'y remédier. La question des financements accompagne celle du choix des sujets, de l'élaboration des projets, de la mise en œuvre de ceux-ci et de la valorisation des résultats. Notre intervention tentera d'explorer quelques pistes qui corrigent ou tentent de corriger la dissymétrie entre les deux pôles dans le domaine de la recherche menée dans les PED.

Mots-clés : Recherche – PED – Santé – Sida – Afrique – Pays du Nord

Le choix des médicaments essentiels dépend des maladies prévalentes (de la pertinence en santé publique du choix), des résultats existants sur l'efficacité, l'innocuité, la comparaison coût-efficacité, la disponibilité et la convenance de la forme et du dosage non seulement pour l'adulte mais aussi pour l'enfant. Il est aussi demandé à ce que les médicaments soient à la portée financière du système de santé. Ces critères sont toujours mis en application comme preuves scientifiques par les experts des comités de sélection de l'OMS et dans certains pays émergents au moment de l'établissement de leur liste modèle ou nationale de médicaments essentiels. Malheureusement, les résultats disponibles dans les revues sont éparpillés et en rapport beaucoup plus avec l'efficacité qu'avec l'innocuité et de la comparaison du rapport coût-efficacité. De plus, il est important pour les experts et les utilisateurs de médicaments d'avoir accès à l'information sous forme de revues systématiques et d'analyses des résultats disponibles au moment de la prise de décision. Il est, par conséquent, temps de penser non seulement à mettre en place de bons protocoles d'études, mais aussi à les mettre en adéquation avec les besoins en santé publique tout en faisant œuvre de meilleure information scientifique dans le domaine. Le partenariat dans les essais cliniques, conformément à l'éthique, entre les pays du nord et du sud, est donc instamment recommandé.

Essential medicines, north-south partnership, and the ethic

The choice of essential medicines depends on the disease burden (public health relevance of the choice), on the adequate data on efficacy, safety, comparative cost-effectiveness, availability and the suitability of the dosage forms not only for adults, but also for children. It is suggested also, that the medicines are affordable by the health system. These criteria are always implemented as adequate scientific evidence by the experts of the committee on selection of medicines in W.H.O and in certain emerging countries at the moment when they set up their model list or the national list of essential medicines. Unfortunately, data available in the reviews are scarce and dealing more with efficacy instead of safety or comparative cost-effectiveness. Moreover, it is important for the experts and the end-users of medicines to have better access to information on the basis of the systematic review and analysis of the clinical data available at the moment of decision. It is, therefore, time to consider not only how to carry out the well designed clinical trials according to health need, but also to achieve an adequate scientific and informative issues on the matter. The partnership in clinical trials, according to the ethic, between the north and the south, is therefore earnestly recommended.

SEANCE 5.

L'ETHIQUE DANS LA RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES, HUMAINES ET ECONOMIQUES

ETHICS IN SOCIAL, HUMAN AND ECONOMICAL SCIENCES RESEARCH

Les normes éthiques de la recherche médicale sont-elles inapplicables en sciences sociales ?

Alice Desclaux, Médecin, professeur d'anthropologie à l'Université Paul Cézanne d'Aix-Marseille, Directrice du Centre de Recherche Cultures, Santé, Sociétés (CRcSS)

Les sciences sociales sont concernées concrètement par l'éthique de la recherche médicale dès lors qu'elles s'intéressent à des questions liées à la santé, car soumises aux procédures de validation propres à ce domaine. Si la prise en compte des « ethnoéthiques » fait toujours l'objet de débats entre anthropologues aux approches relativistes ou universalistes, la majorité des chercheurs adhèrent *a priori* aux principes de l'éthique médicale. Cependant, l'expérience montre que l'application des normes éthiques internationales, formalisées dans des textes de références et interprétées par les comités d'éthique, soulève de nombreux problèmes en particulier dans le cas d'études en ethnologie, anthropologie et sociologie. Les points d'achoppement les plus saillants comprennent la soumission d'un protocole de recherche précisément défini à l'avance, l'obtention d'un consentement de la part des participants à la recherche, l'exigence d'une notice d'information, la définition précise du thème, du temps et du territoire de la recherche, et des personnes qui seront concernées, et l'obligation d'anonymat des participants. La première partie de la communication montrera comment, sur ces points, le respect strict des normes éthiques actuellement en vigueur produit un appauvrissement de la recherche, en pervertit le sens, voire limite ou empêche toute recherche.

En amont des difficultés posées par leur application, la pertinence des normes éthiques doit être discutée au regard de leur capacité à protéger les sujets. Dans le cas d'études en sciences sociales, les risques immédiats et différés, les coûts, ainsi que les bénéfices, sont fondamentalement différents de ceux liés à d'autres formes de recherche en matière de santé ; ils seront discutés dans la seconde partie de notre communication.

Faut-il exonérer les recherches en sciences sociales de l'application des normes d'éthique de la recherche médicale, compte tenu des difficultés éprouvées et des caractères particuliers des risques et bénéfices dans ce domaine ? Faut-il revoir les textes de référence ou la composition des comités afin que les questions propres aux sciences sociales soient mieux prises en compte ? Ces difficultés et questionnements ne sont pas spécifiques aux recherches menées dans les pays du Sud, et des chercheurs de pays tels que Canada, USA, Inde, Brésil, en ont récemment fait le constat. L'éthique de la recherche médicale semble s'être développée sans recourir d'aucune manière à la réflexion éthique menée au sein des sciences sociales et plus particulièrement de l'anthropologie. Les jalons historiques de cette réflexion et les enjeux des débats éthiques en anthropologie seront brièvement évoqués au cours de la troisième partie de cette communication, comme autant d'ouvertures pour poursuivre une réflexion en éthique de la recherche dans le domaine de la santé.

Un « ajustement mutuel » entre éthique de la recherche médicale et sciences sociales exigera probablement une reconnaissance de la réflexion éthique menée dans le champ des sciences sociales, la prise en compte d'expressions diverses -en particulier des participants aux recherches- autour de l'éthique, et la production d'analyses de terrain pour mieux comprendre les enjeux et les usages relatifs aux principes et pratiques de l'éthique de la recherche en santé dans divers contextes sociaux.

Are medical research-ethics standards inapplicable for social sciences ?

Social sciences are concretely concerned by the ethics of medical research when they deal with topics related to health, since they are subjected to the procedures of validation specific to this field. Though the consideration due to “ethnoethics” is still the focus of debates between anthropologists that defend either relativistic or universalistic approaches, the majority of researchers adhere *a priori* with the principles of medical ethics. However, experience shows that the application of international ethics standards, formalized in codes and interpreted by institutional review boards or ethics committees, raises many problems in particular for researches in ethnology, anthropology and sociology. The main points of obstacle include the need for a research protocol precisely defined in advance, obtaining a formal consent of the participants, the requirement of a participants information form, the precise definition of the topic, time and place of research, and of the people who will be concerned, and the obligation of anonymity of the participants. The first part of the communication will show how, on these points, the strict respect of the ethical standards currently in use produces an impoverishment of research, perverts its meaning, even limits or hinders any research.

Before the difficulties raised by their application, the relevance of the ethical standards must be discussed, taking into consideration their capacity to protect the participants. In the case of studies in social sciences, the immediate and differed risks, the costs, as well as the benefits, are very different from those related to other kinds of research regarding health; they will be discussed in the second part of our communication.

Is it necessary to exempt social sciences research from the application of medical research ethics, considering the difficulties met and the particular characters of risks and benefits in this field ? Is it necessary to re-think ethics codes or the composition of committees and IRB so that the issues specific to social sciences are considered for the best ? These difficulties and questionings are not specific to research undertaken in developing countries, and have been reported recently by social scientists from countries such as Canada, USA, India and Brasil. The ethics of medical research seems to have developed without resorting in any manner to the reflexion carried out within social sciences and more particularly anthropology. The historical stakes of this reflexion and the stakes of the ethical debates in anthropology will be briefly evoked in the third part of this communication, to provide openings for the reflexion in research-ethics dealing with health.

A “mutual adjustment” between ethics of medical research and social sciences will probably require a recognition of the ethical reflexion carried out in the field of social sciences, the taking into account of various expressions about ethics -particularly from the participants in research-, and the production of field studies and analyses for better understanding the stakes and the uses of principles and practices of medical research ethics in various social contexts.

SEANCE 6.

**LES COMITES D'ETHIQUE DANS LES PAYS A RESSOURCES LIMITEES
ETHICS COMMITTEES IN RESOURCES-POOR COUNTRIES**

Comment tirer profit de l'expérience acquise et des ressources existantes ?

Charles Becker, Anthropologue et historien, enseignant la bioéthique et l'histoire du droit de la santé à l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Cette présentation évoquera un ensemble de questions relatives au fonctionnement des comités d'éthique dans des pays à ressources limitées, en examinant l'histoire et les cheminements d'un Comité d'éthique qui a six ans d'existence.

Elle proposera des réflexions sur la composition et la participation des membres, sur les difficultés de fonctionnement liées aux lacunes dans la formation des membres et aux procédures de financement des activités.

Elle traitera des directions prises pour traiter des questions de l'encadrement juridique des recherches sur les personnes et sur les communautés, en particulier de la préparation d'une loi de bioéthique et d'un décret reconnaissant de nouvelles tâches au Comité d'éthique.

Elle soulignera des avancées réalisées à travers un engagement commun dans les activités ordinaires du Comité (d'évaluation des protocoles, et encore rarement de suivi de la réalisation des recherches) et lors d'activités fortes (d'information, de débats, de formation), qui ont été l'occasion d'échanges et de partages qui ont été bénéfiques et ont assuré à la fois une visibilité et une reconnaissance de cette instance par les chercheurs et la société.

Elle évoquera enfin les ressources existantes et manquantes, en insistant sur l'importance d'un développement des échanges et d'un partage des expériences acquises, qui seraient à réaliser à l'intérieur d'un réseau africain des comités d'éthique dont des ébauches ont été évoquées, mais qui devrait être créé en priorité, en tenant compte des particularités sous-régionales et linguistiques, mais en privilégiant une approche continentale africaine.

Observations issues du comité d'éthique du Sénégal (2003-2006)

Bernard Taverner, Anthropologue, médecin, chargé de recherche à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR 145 « VIH/sida et maladies associées »

Trois années de participation au fonctionnement du Comité d'Ethique du Conseil National de la Recherche en Santé du Sénégal (Ministère de la Santé) ont permis une observation précise de son fonctionnement.

1/ La description et l'analyse des projets de recherche soumis à l'avis du Comité d'Ethique (123 en 42 mois) fournissent un point d'observation privilégié sur l'état de la recherche médicale en cours dans le pays. Le tiers des projets concerne le paludisme, le quart le VIH/sida. Dans le cas des recherches sur le VIH/sida, des différences importantes de fonds, de forme, de pertinence scientifique et de respects des règles éthiques, apparaissent entre les protocoles nationaux et les protocoles internationaux, ces

derniers étant élaborés à travers des partenariats impliquant des équipes de recherches extérieures au pays, le plus souvent du Nord. Cet écart est le reflet de l'état de la recherche médicale dans le pays (faible effectif, compétences rares) en relation avec les faiblesses des ressources économiques et humaines de l'enseignement supérieur et du système de soins. Cet écart traduit aussi la nature asymétrique de la répartition des rôles et activités entre les promoteurs/investigateurs du Nord et les investigateurs du Sud. Les partenariats de recherche apparaissent comme étant la seule voie pour inscrire la recherche locale dans des dynamiques de recherches internationales qui lui garantissent des problématiques en phase avec l'état de la science mondiale et le financement des recherches.

2/ L'évaluation des programmes de recherche par le Comité d'Ethique tente d'apprécier : la pertinence scientifique du sujet, l'adéquation de la méthode avec les objectifs, la faisabilité, le respects des règles éthiques de la recherche (note d'information, formulaire de consentement, mesures garantissant la confidentialité des informations, protection des personnes/assurances, bénéfiques/indemnisation...). Cette évaluation procède d'une démarche empirique, peu systématisée, à l'aune des compétences variables des membres du comité, à la fois sur les thématiques, et les disciplines.

3/ Les décisions du Comité d'Ethique sont soumises à diverses influences : la connaissance de l'acceptation du financement, les arguments d'autorité d'une personnalité médicale du pays, l'engagement de personnalités politiques sans rapport direct avec la santé sur des thèmes médiatiques, les négociations directes entre promoteurs (industriels) et le Ministère de santé... Mais le comité en a une claire perception et tente de s'en dégager, notamment en revendiquant son autonomie et sa liberté de décision face au Ministère de la santé.

L'autorité du Comité d'Ethique est maintenant établie au Sénégal. Les deux principaux écueils qui guette son fonctionnement sont une tendance à la "surprocédurisation" (multiplication des garanties) qu'entraîne la claire perception des responsabilités du comité par rapport à ses décisions, et l'accroissement de la charge de travail due à l'augmentation du nombre de protocoles proposés, alors que tous ne relèvent pas nécessairement d'un avis du Comité.

NEBRA : Une initiative nord-sud de renforcement de l'éthique de la recherche en Afrique

Achille Massougboji, Professeur, Responsable du département de parasitologie-mycologie de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de Cotonou (Bénin)

Devant l'accroissement spectaculaire des essais cliniques et autres études impliquant des sujets humains en Afrique, le manque de structures dédiées à l'évaluation éthique de la recherche a été ressenti par de nombreux chercheurs d'Afrique.

Pour répondre à cette préoccupation, 4 institutions africaines de recherche et/ou de formation associées à 3 institutions européennes et l'OMS ont élaboré et exécuté le projet NEBRA dans 15 pays d'Afrique de l'ouest et centrale.

Financé par la Commission Européenne, NEBRA a, en 21 mois, :

- Réalisé un inventaire des ressources et des besoins en matière d'éthique de la recherche dans la zone d'implantation du projet incluant les aspects normatifs, le mode de fonctionnement des comités, la formation.

- Elaboré en conséquence, une stratégie visant :

- à créer et/ou de renforcer les structures et le processus d'évaluation éthique de la recherche en santé et
- à disséminer les résultats et pérenniser les acquis de NEBRA

Deux comité pour une recherche ?

Bernard Liataud, Praticien Hospitalier du Services des Maladies Infectieuses et Tropicales de Fort de France et Coordonnateur médical de la coopération régionale du CHU sur le Sida

Sera souligné l'apport positif des réglementations éthiques concernant la recherche dans les pays à ressources limitées, et plus particulièrement en Haïti. En même temps l'attention sera attirée sur les difficultés de fonctionnement des comités locaux et le rôle secondaire qui leur est attribué dans les décisions concernant les projets de recherche par rapport aux comités des grandes universités étrangères collaboratrices. On peut également regretter que les préoccupations éthiques s'adressent essentiellement à la validation des projets de recherche et délaissent un travail de fond sur les relations quotidiennes entre soignants et patients qui laissent bien souvent à désirer.

The DART trial presentation summary

Solomon Kapere, Counsellor, Community Trainer a person living with HIV/AIDS and as an HIV/AIDS activist from Uganda

DART is a six year clinical trial of anti-HIV therapy in 3300 patients with advanced HIV disease or AIDS in Uganda and Zimbabwe. The trial aims to investigate two main questions: can anti-HIV drugs be given in the absence of routine laboratory tests, relying on clinical assessments instead; and can anti-HIV drugs be given intermittently rather than continuously to provide a similar level of benefit to patients but with less toxicity. To address the first question all patients will have laboratory tests carried out but half of them (selected at random) do not have their results returned to their doctors throughout the trial, so that the clinical examination alone is used to make health management decisions. For all patients however, doctors are able to request (and see the results of) laboratory tests for side effects if there is a concern that the clinical assessment alone is not sufficient to make a decision. In addition all laboratory test results that are considered as severe (grade 4) are always returned for doctors to see.

For the second question, patients who responded well to initial therapy were randomly assigned to either stay on continuous therapy or move on to cycles of 12 weeks on and 12 weeks off drugs. The outcome of the trial will be assessed in terms of the development of new AIDS-defining illnesses or death. These events will be compared across the different groups.

Since the fall of 2005 however, many ugandan comrades most of whom were on the Dart trial started raising various concerns about the trial among themselves. Their concerns ranged from lack of proper follow up when became very sick and could not reach the trial clinic, increased number of deaths especially to those who were in the Structured Treatment arm, side effects, and many failed to cope with the Treatment Interruption they were randomised to. Since then efforts have been made to get explanations from the trial investigators, funders and international activists.

Problems associated with clinical only monitoring

- (a) Some clients enrolled in the DART trial were out patients at the two best referral hospitals in Uganda (Medical research council (MRC) Entebbe and Joint Clinical research centre in Kampala). These leading hospitals have the capacity to provide laboratory of HIV care to all their clients. The result is a situation where the clients enrolled in the clinical only monitoring arm actually receive inferior quality care inside the research than out side.

To avoid this situation, DART could have chosen instead to set up in rural clinics where laboratory monitoring is not available, and could have improved the quality of care in these rural clinics and the increased general access to laboratory monitoring in the country.

(b) DART trial tests a hypothesis for patients on ARVs which is highly disputed by the scientific community ; Clinical monitoring only will result in similar outcomes to laboratory plus clinical monitoring in terms of progression of clinical HIV disease or death (see protocol page 21) . Ethics require scientists to be especially cautious when testing a hypothesis that pertains to death under treatment and even more cautious when their hypothesis happens to be disputed. Caution dictated that the DART trial test its highly disputed hypothesis on a limited number of patients at first or at least with very tight monitoring by the DSMB. Instead, the trial went ahead and directly exposed 1600 patients to clinical monitoring only (page 12 of the protocol)

(c) Participants whose health is deteriorating within the trial can only access their laboratory results if they suffer a grade 4 event (see page 46 of the protocol), knowing that grade 5 is death. To ensure the safety of participants randomised into clinical monitoring only arm , unblinding of laboratory results needs to be triggered much earlier , especially since the protocol schedules only two unblinding review sessions per year .

Concerns about structured treatment interruption

The DART trial tested treatment interruptions on a population of patients for whom it was well known at that time to be dangerous.

In 2000, H.Hatano and S.Bonhoeffer , published two separate studies in the medical journal of AIDS, respectively titled « Pre HAART HIV burden approximates post HAART viral levels following interruption of therapy » and « Risks and benefits of structured antiviral therapy interruptions.

In 2002 , medical recommendations in France and other countries interpreted these studies as meaning that « Treatment Interruptions may only be contemplated for patients with undetectable viral load, CD4 count superior to 400 and CD4 nadir superior to 350.

Yet 2003 DART started testing treatment interruptions on patients with 200 CD4 and an average CD4 nadir 84 instead of above 350. Treatment interruption was known to be dangerous to those patients at that time. Since 2002 , several studies have confirmed that low nadir is associated with worse outcomes in patients on treatment interruptions.

It can be necessary to assess the consequences of Structured Treatment Interruptions given that patients in Africa are some times forced to interrupt their treatment due to various economic, and social problems. This assessment however should nonetheless be strictly monitored and enforced so as to be as little risky as possible for patients involved in the treatment.

Double jeopardy of treatment interruptions and no laboratory monitoring

Dart trial exposed some participants to a combination of two non-validated care standards ; treatment interruptions and clinical monitoring only. Yet the 2002 recommendations warned specifically against such a combination ; « upon initiation of treatment interruption, it is indispensable to monitor CD4 count and percentage on a monthly or bi monthly basis » as stated by French research agency written by Jean Francois Delfraissy . This combination put participants in a double jeopardy. Instead both approaches should have been evaluated separately well before they were studied in combination.

Standard information of participants

The consent form gives the potential participants no information whatsoever on the increased risks associated with clinical only monitoring (see consent form pages 68 -70 of the protocol) ; Yet these are serious risks. Clinical monitoring only can lead to suboptimal treatment and avoidable drug resistance, as well as avoidable toxicity which biological markers can help be detected earlier.

The consent form (pag 68-70) makes no mention of the fact that patients who voluntarily withdraw from the trial can expect nothing more in terms of care than what the national health system provides. While this information is not mentioned in consent form given to potential participants, it is explicitly mentioned in the protocol given to clinicians (page 31 of the protocol)

Potential ways to improve safety and information for dart participants

Every participant whose health or sensitivity to ARVs has suffered while on the Treatment Interruption arm (which has been discontinued) needs to have access, if she or he wishes, to laboratory monitoring HIV care. They should be switched to a follow up study open as well to the people who voluntarily withdrew from DART.

As for participants in the clinical monitoring arm, clear criteria must be established for lifting the blind on laboratory results before patients encounter grade 4 event. The DSMB must be able to monitor in real time (not twice a year) the individual laboratory results of participants in the laboratory – blinded arm, so as to be able to react swiftly when someone meets the alert criteria for lifting the blind on laboratory results.

Ideally, participants who feel the need to withdraw from the trial should be able to continue receiving at least the life saving drugs that they have commenced inside the trial, in order to avoid a situation where their need to remain on the drugs bars them from leaving.

Investigators must publish intermediate results on the whole study with intent to treat data and

SEANCE 7.

QUELS STANDARDS DE SOINS ? WHICH STANDARD OF CARE

Quels principes retenir pour établir des standards de soins en recherche dans les pays à ressources limitées ?

Christine Tonéatti, Parasitologue de formation, Coordinatrice du Suivi des Affaires Réglementaires en recherche biomédicale auprès de la Direction Médicale de l'Institut Pasteur et ingénieur épidémiologiste au sein du Centre de Ressources en Bio statistiques et Pharmaco épidémiologie (CeRBEP).

En préambule, il me semble utile de préciser que mon expérience des standards de soins applicables dans les pays à ressources limitées s'appuie :

- *d'une part sur l'accompagnement et l'évaluation des projets de recherche issus du réseau international des 30 Instituts Pasteur souvent situés dans les pays à ressources limitées. Les thématiques de recherche de ces projets de santé publique portent principalement sur l'évaluation de recommandations vaccinales ou de l'accès aux soins dans différents contextes de santé ou l'analyse de l'impact infectieux de modifications environnementales majeures ou le développement d'outils diagnostiques adaptés aux moyens locaux et à la survenue de pathologies émergentes.*
- *d'autre part sur ma double expérience industrielle puis institutionnelle qui m'a amenée à réfléchir aux solutions alternatives à mettre en oeuvre pour maintenir un haut niveau d'exigence en matière d'éthique et de standards de qualité des soins avec des moyens humains et matériels limités.*

Dans ce contexte les principes que je vais vous livrer ont pour objectif d'alimenter la réflexion ou de prolonger des pratiques déjà en application dans certaines structures de recherche pour établir un point de vue consensuel sur les standards de soins à mettre en place dans les pays à ressources limitées.

Standards de soins, Qualité en recherche : Pour quels besoins ? Avec quels référentiels ?

La qualité en recherche chez l'homme est universellement applicable et requise même s'il est nécessaire d'en dégager les éléments spécifiques à sa mise en pratique dans les pays à ressources limitées. Sa vocation première est d'offrir des moyens pour obtenir des résultats crédibles tout en garantissant la meilleure protection possible des personnes qui participent à la Recherche. Lorsque le cadre réglementaire régissant la réalisation des Recherches Biomédicales chez l'homme existe localement, il convient d'en cerner les exigences et de s'y conformer. En son absence, comme cela est fréquent dans les pays à ressources limitées, quels référentiels choisir ?

Les référentiels internationaux apportant des éléments de réponse restent pour l'essentiel la Déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques-ICH (BPC-ICH).

La déclaration d'Helsinki, ensemble de recommandations relevant de l'éthique médicale, a été établie par l'Assemblée Médicale Mondiale en 1964 dans le but « d'assurer l'indépendance des médecins et d'atteindre les plus hautes normes en matière d'éthique et de soins de santé. »

Bien que sans valeur juridique, les principes qui y sont énoncés sont repris et développés dans toutes les réglementations nationales et internationales en vigueur en Recherche Clinique.

Deux situations y sont individualisées, d'une part les expérimentations effectuées au cours des actes de soins ayant une finalité thérapeutique, d'autre part les expérimentations non thérapeutiques dont les finalités sont purement scientifiques.

Les principes fondamentaux établis comme critères de légitimité de l'expérimentation et applicables à toute forme de recherche sont les suivants :

- La recherche s'inscrit dans la politique de santé publique du pays, sa méthodologie est adaptée au contexte local de soins, le ratio des bénéfices attendus en regard des risques encourus est favorable tant pour le sujet participant que pour la société, l'accès aux soins évalués est envisageable pour les populations locales des lors qu'ils en ont tiré bénéfice,
- La recherche présente des garanties scientifiques préalables, suffisantes et attestées dans un protocole,
- La recherche est conduite par des expérimentateurs qualifiés,
- La recherche a été évaluée et approuvée par un comité d'éthique indépendant de toute forme d'influence indue.
- Les droits du patient sont respectés avec, à minima, l'obligation de l'informer et de recueillir son consentement de participation préalablement à la réalisation de la Recherche,
- Les auteurs et les éditeurs garantissent l'exactitude des résultats publiés.

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC-ICH), texte à visée normative internationale, conçu comme un guide de travail, constituent un ensemble de règles pour la réalisation des essais cliniques portant sur le médicament. L'Europe a légalisé leur application avec la parution de la Directive 2005/28/CE. L'objectif est d'être en mesure de fournir aux partenaires indépendants du projet et plus largement à la Communauté Scientifique et des patients, des preuves de la crédibilité des résultats obtenus.

Les points clés développés dans les BPC-ICH portent sur :

- Des définitions standardisées des partenaires, supports et livrables du projet de recherche,
- Des responsabilités des partenaires principaux de la recherche, clairement identifiées et préalablement énoncées,
- Des plans-types du protocole et de la brochure investigateur adaptés aux exigences des dossiers d'enregistrement du médicament,
- La liste des éléments de preuve à conserver, exigibles en cas d'inspection.

Si les principes de ces deux référentiels complémentaires sont universellement reconnus, l'expérience montre que leur mise en œuvre n'est pas aisée en pratique et parfois même peu adaptée des lors que :

- les moyens dévolus à la recherche sont limités,
- le contexte local de santé, et d'accès aux soins est difficile,
- les réglementations locales ne sont pas ou peu définies,
- le projet n'a pas pour objectif l'enregistrement d'un médicament mais s'inscrit plus largement dans l'évaluation de santé publique,

Standards de soins, Qualité en recherche : Quels principes adopter en recherche dans les pays à ressources limitées ?

Si l'on reprend les principes énoncés dans ces deux référentiels et les solutions alternatives déjà développées par certaines structures de recherche confrontées aux difficultés de leur mise en œuvre dans certains contextes, les éléments essentiels peuvent être dégagés :

1. Garantir la légitimité scientifique et éthique de la recherche dans le contexte de santé dans lequel elle s'inscrit : en amont du projet de recherche, cette légitimité pourra être explorée et trouver des éléments de réponse si la participation des pays à ressources limitées est justifiée au même titre que celle des autres pays, (voire essentielle pour répondre aux objectifs de recherche). Elle pourra alors être argumentée dans le protocole en tenant compte de la culture locale et du niveau d'instruction, du meilleur intérêt pour les participants, des modalités adaptées de l'information et du consentement, du partage des retombées scientifiques et de santé, et de l'utilisation des ressources locales. Dans cette optique le rapport des bénéfices attendus en regard des risques encourus sera évalué et argumenté en termes d'impact scientifique mais aussi en termes de droits de l'homme et d'enjeux sociétaux.
2. Identifier les responsabilités et attester de la qualification des participants :

Une des difficultés récurrentes rencontrées lors de l'organisation d'une Recherche est la méconnaissance par les participants de leurs responsabilités mutuelles et l'absence de formation qui conduisent au mieux à l'absence de motivation et au pire à l'apparition de déviations dans la réalisation de l'étude.

Quels que soient les appellations adoptées il est essentiel de définir au préalable les fonctions et responsabilités de chaque *acteur* du projet.

Les éléments de réponse fournis par les BPC-ICH sont strictement adaptés aux projets de recherche visant à enregistrer un médicament : néanmoins, ils permettent de dégager des fonctions et responsabilités indispensables à la réalisation de tout projet de recherche :

- Responsable fonctionnel en charge des obligations administratives, financières et scientifiques (communément dénommé promoteur pour les recherches sur le médicament)
- Responsable fonctionnel, médecin, déontologiquement et éthiquement responsable des sujets qu'il choisit d'inclure dans la recherche, en charge d'obligations scientifiques, et réglementaires, (communément dénommé investigateur)
- Responsable fonctionnel en charge du contrôle qualité régulier des données et résultats du projet pour preuve de leur crédibilité finale (communément dénommé moniteur)
- Destinataires et Partie de la recherche : Personne se prêtant à la recherche, directement impliquée, ou par le biais de l'usage qui est fait des éléments et produits du corps humain ou des données personnelles de santé. Associations des patients de plus en plus fréquemment impliquées en amont des recherches dès leur conception.
- Responsable fonctionnel en charge de l'évaluation indépendante du projet et garantissant sa valeur éthique, scientifique, et la crédibilité des résultats (Communément, Comité d'éthique, Editeur, Autorités de santé)

3. Organiser un contrôle qualité régulier des données pour preuve de la crédibilité des résultats:

L'objectif de cette démarche est de prouver l'exactitude des résultats obtenus grâce à la mise en place d'une organisation et d'outils qui assurent la traçabilité et la validité des résultats.

Sa réalisation pratique s'appuie sur :

- Les éléments écrits en référence du travail effectué et notamment :

Le *protocole*, pièce maîtresse des échanges et du travail au quotidien, il doit être rédigé et compris comme la référence scientifique de chaque partenaire mais aussi comme un engagement (contrat) signé que l'on ne peut pas modifier unilatéralement. Il doit rester conforme à la réalisation réelle de la recherche ce qui suppose que toute modification soit identifiée qualitativement et quantitativement et donne lieu si nécessaire à un amendement.

En pratique, un plan détaillé des éléments attendus dans un protocole de Recherche pour enregistrement d'un médicament existe dans les BPC-ICH, et peut être pris comme référence rédactionnelle initiale et adapté au projet considéré. Par ailleurs, des plans types mieux adaptés à la réalisation des études de santé publique en épidémiologie, physiopathologie, génétique humaine ont été mis en place par les institutions publiques dont l'AP-HP, l'INSERM ou l'Institut Pasteur et sont disponibles sur leurs sites internet.

Le second élément permettant d'assurer la traçabilité de la réalisation de la recherche est la rédaction de *procédures* de travail. Une procédure est un document écrit et validé qui définit à l'avance qui ?, fait quoi ?, quand ?, et comment ? et qui sert de référence à chaque acteur du projet pour remplir ses obligations.

Plutôt qu'un appareillage fastidieux et artificiel de règles au final non applicables ou non appliquées, les procédures doivent être réfléchies comme un moyen préventif d'éviter les erreurs, de capitaliser les connaissances et limiter la variabilité inter-individuelle. Elles constituent dans l'idéal un réel support de réalisation et de contrôle de la qualité du projet.

- Le Contrôle qualité de la réalisation de la Recherche et des résultats :

Différents moyens ont été développés pour contrôler la qualité des recherches initialement sur la base des recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques-ICH. Tous s'appuient sur la vérification régulière des données issues de la Recherche et ont pour objectif de prouver la qualité du travail conduit et la production de données exactes, complètes et vérifiables à l'issue du projet.

Dans les pays à ressources limitées, il est particulièrement important de fixer des priorités pour contrôler la qualité des projets car les ressources nationales consacrées à la Recherche même avec l'appui de partenaires internationaux restent limitées.

Le choix des modalités et du périmètre de contrôle des données est fondé sur les moyens humains et techniques dévolus au projet ; il fait l'objet d'un accord préalable entre les partenaires formalisé dans le protocole.

Son principe est de confronter les données recueillies et exploitées avec les données « source » préalablement identifiées de chaque patient afin de détecter les anomalies de suffisance (donnée manquante), de cohérence (logique globale des données recueillies pour un patient) et de pertinence (évolution des données attendues dans des bornes médicalement prédéfinies).

Etant donné les coûts engendrés par le contrôle systématique des données sur site, des solutions alternatives ont été proposées et mises en place par des institutions comme l'AP-HP (Délégation à la Recherche Clinique), le Medical Research Council, ou sont en discussion pour application communautaire (European guidelines for the specific modalities of GCP implementation for academic research). Toutes sont fondées sur une approche graduelle du contrôle ajusté sur le niveau de risque lié aux caractéristiques de la recherche (population, toxicité du médicament, dangers engendrés par les interventions de la recherche, etc...) et les enjeux liés à l'impact des résultats de la recherche (économiques, pratiques thérapeutiques, duplication de l'essai difficile voire impossible etc...).

D'autres solutions alternatives développées notamment par les industriels pour les études de Phase IV et par certains institutionnels (INSERM) sont basées sur l'usage de moyens électroniques centralisés (electronic data capture) ou le choix d'un contrôle réfléchi sur un pourcentage des données (à 100% pour une variable considérée comme donnée-clé ou sur un échantillon représentatif pour d'autres), ou le choix d'un contrôle par sondage.

Dans tous les cas, l'expérience montre que plus ce contrôle est organisé en temps réel, c'est-à-dire dans un délai court après le recueil des données, plus il est facile de corriger toute déviation constatée et qu'à minima, il est essentiel de contrôler les éléments venant à l'appui de la protection des personnes comme le recueil d'un consentement pour chaque patient et la survenue des événements indésirables graves.

Un moyen supplémentaire de contrôler la qualité du déroulement d'un projet est la mise en place de comités *indépendants de surveillance de l'essai*.

L'objectif est d'examiner globalement pour l'ensemble des patients et à intervalles réguliers, le maintien d'un ratio bénéfices/risques éthiquement acceptable.

En Conclusion

En conclusion, on peut souligner que l'établissement de standards de soins doit être compris comme un élément à intégrer dès la conception du projet, et nécessairement adapté au contexte local social, culturel, économique et de Santé Publique, aux objectifs scientifiques et à l'exploitation prévue des résultats du projet.

Le choix d'une ligne de conduite et de procédures propres à chaque projet incombent aux partenaires impliqués mais doit être documentée afin de pouvoir être reconnue. Ce choix va conditionner, à la fois la planification (délais administratifs de mise en place), les moyens nécessaires (humains et techniques) et l'organisation du projet, mais aussi l'exploitation de ses résultats.

Experiences with clinical trials in sub-Saharan Africa, a perspective from the pharmaceutical industry

Donald de Korte, MSD (Merck) Access Programs

Since 1994, MSD (Merck & Co Inc) has been involved directly in more than hundred Phase II, III, and IV clinical trials with newly developed vaccines and new or existing drugs in South Africa. MSD has established a Clinical Research unit in South Africa, that coordinates these efforts and collaborates closely with stakeholders at national, regional, and local level, including government authorities, investigators, patient associations, non-government organizations, and communities. South Africa has a good infrastructure for data collection and processing, excellent clinical expertise, and relevant patient populations. The quality of clinical research is competitive from a global perspective. MSD complies with the national ethical guidelines and legal regulations of the Medicines Control Council (MCC), and adheres to the Helsinki Declaration (World Medical Association), and the CIOMS guidelines.

Clinical trial activities of MSD in other countries in sub-Saharan Africa started more recently with Phase IV studies with STOCRIN (efavirenz) in Senegal in 1999, in partnership with the ANRS, and a health-economy study with the provision of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in the workplace environment in Cameroon. In February 2007, MSD initiated a clinical efficacy trial at two sites in Kenya and Ghana with ROTATEQ, a live, oral, pentavalent vaccine to protect against rotavirus gastroenteritis. In addition, selected treatment centers in sub-Saharan Africa were offered to participate to a global expanded access program with ISENTRESS (raltegravir), the first integrase inhibitor in the treatment of HIV/AIDS. Several problems were encountered. There is a great variety in ethical review practices and legal regulations on data collection, enrollment of participants, importation of study medication, and exportation of biological specimens. Access to diagnostic centers for selection and enrollment of participants is not continuously assured. Obtaining and documenting informed consent is critical but is complicated by cultural diversity, illiteracy, and language barriers. Data collection requires reinforcement of existing structures, and necessitates the establishment of dedicated communication channels. Lastly, training of local investigators and quality assurance require more resources compared to other geographical locations. Clinical trials of treatments of chronic diseases have the additional challenge of continuity of supply of trial medication beyond the study period.

Several steps are suggested as way forward: (1) Harmonization of ethical review processes and importation and exportation procedures for clinical research; (2) Capacity building in clinical trial management, data collection, and ethical review processes, and training of local authorities, investigators, community representatives and other stakeholders; (3) Ensuring continuous clinical care of study participants by national programs, beyond the completion of the research.

Expérience d'études cliniques en Afrique sub-saharienne, point de vue de l'industrie pharmaceutique

Depuis 1994, MSD (Merck & Co Inc) s'est impliqué directement dans plus d'une centaine d'études cliniques de Phase II, III, et IV avec des vaccins nouvellement développés, des médicaments récents ou déjà existants en Afrique du Sud. MSD a créé une unité de recherche clinique en Afrique du Sud qui coordonne ces efforts et collabore étroitement avec des protagonistes au niveau national, régional et local, y compris avec les autorités gouvernementales, les investigateurs, les associations de patients, les organisations non-gouvernementales et les communautés. L'Afrique du Sud jouit d'une bonne infrastructure pour la collecte et le traitement de données, d'une excellente compétence clinique et de populations appropriées de patients. La qualité de sa recherche clinique est globalement compétitive. MSD respecte les recommandations nationales d'éthique et les dispositions juridiques du Conseil de Contrôle des Médicaments (Medicines Control Council - MCC), et adhère à la Déclaration d'Helsinki

(World Medical Association – Association Médicale Mondiale), ainsi qu'aux recommandations du CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences).

Les activités d'essais cliniques conduites par MSD dans les autres pays d'Afrique sub-saharienne ont commencé plus récemment avec des études de Phase IV centrées sur STOCRIN (efavirenz) au Sénégal en 1999, menées en partenariat avec l'ANRS, et avec une étude médico-économique sur la mise à disposition de Thérapies Antirétrovirales Hautement Actives (HAART) en entreprise, au Cameroun. En février 2007, MSD a lancé une étude clinique sur l'efficacité de ROTATEQ dans deux sites au Kenya et au Ghana. ROTATEQ est un vaccin vivant, oral, pentavalent visant à se protéger de la gastro-entérite à rotavirus. De plus, des centres de traitements sélectionnés en Afrique sub-saharienne se sont vus offrir la possibilité de participer au programme mondial d'amélioration d'accès à ISENTRESS (raltegravir), le premier inhibiteur d'intégrase dans le traitement du VIH/SIDA. On rencontre de nombreux problèmes. Il existe une grande variété de pratiques de revue d'éthique et de réglementations juridiques sur la collecte des données, l'inclusion des participants, l'importation des médicaments de l'étude et l'exportation de prélèvements biologiques. L'accès aux centres de diagnostic n'est pas continuellement assuré. L'obtention et la justification du consentement éclairé sont critiques mais souvent compliquées à cause de la diversité culturelle, l'illettrisme et les barrières linguistiques. La collecte des données implique le renforcement des structures existantes, et nécessite l'établissement de circuits particuliers de communication. Enfin, la formation des investigateurs locaux et l'assurance de qualité exigent plus de ressources que dans d'autres régions géographiques. Les études cliniques sur les traitements de maladies chroniques doivent relever le défi supplémentaire de la pérennisation du traitement, après la période d'étude.

De nombreuses étapes sont proposées pour aller de l'avant : (1) Harmonisation des méthodes de revue d'éthique et des procédures d'importation et d'exportation pour la recherche clinique; (2) Renforcement des compétences en gestion d'essai clinique, collecte de données, procédure de revue d'éthique et formation des autorités locales, des investigateurs, des représentants des communautés et autres protagonistes; (3) Prise en charge par les programmes nationaux des soins cliniques, sans interruption pour les participants à l'étude, au-delà de la date de fin de recherche.

SEANCE 8.

RECHERCHE CLINIQUE ET MEDECINE TRADITIONNELLE CLINICAL RESEARCH AND TRADITIONAL MEDICINE

Ethique et médecine traditionnelle : expérience dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH au Burkina Faso

Pascal Niamba, Professeur, dermatologue-vénérologue au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, président du CICDoc à Ouagadougou - Burkina Faso

Le recours aux thérapeutiques traditionnelles est une pratique courante dans les pays à ressources limitées compte tenu des influences socioculturelles et du difficile accès aux services médicaux. Ainsi, faute de mieux, la plupart des états encourage implicitement le recours à ces pratiques.

En effet, l'on se trouve face à un dilemme où d'une part l'état ne peut ignorer une frange non négligeable de la population pour qui cette voie est la seule possible (et la meilleure !) et d'autre part doit tenir compte des possibles (et fréquentes) dérives de ce système parallèle de soins encore mal structuré.

Dans ce contexte de population majoritairement sous informée et socio-économiquement vulnérable où la promotion de la médecine traditionnelle reste un atout majeur pour la lutte pour un accès aux soins, les principes du respect des règles de l'éthique de la recherche ne sont pas perçues comme prioritaires.

Recherche clinique et médecine traditionnelle – télescope épistémologique et reproduction de l'ordre social

Bernard Taverne, Anthropologue, médecin, chargé de recherche à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), UMR 145 « VIH/sida et maladies associées ».

Dans les pays du Sud, la recherche clinique se décline d'une manière spécifique et particulière dans le domaine des médecines traditionnelles du fait de l'histoire des rencontres entre les différentes traditions médicales, des stratégies de santé publique soutenues par l'OMS depuis les années 70, et des politiques nationales soucieuses de « valoriser » les médecines traditionnelles.

La demande de validation de la médecine traditionnelle à travers des processus de recherche clinique est une préoccupation récente (année 1970) qui a connu ces dernières années un fort accroissement. Cet accroissement est contemporain de l'épidémie à VIH/sida – sans toutefois lui être totalement imputable –, et de la situation de globalisation des échanges, notamment de l'information.

Des observations ethnographiques réalisées au Sénégal, dans le domaine de l'infection à VIH, serviront de base pour décrire et analyser la rencontre entre recherche clinique et médecine traditionnelle, afin de préciser comment la recherche clinique (en tant qu'outil et institution sociale), définie dans le cadre de la biomédecine, est utilisée (parfois réappropriée) dans le domaine de la médecine traditionnelle.

Aucun des guérisseurs rencontrés proposant des thérapies contre le sida ne doute de l'efficacité thérapeutique de ses médicaments. Pour eux, la preuve de l'efficacité est inscrite dans les modalités de leur pratique thérapeutique, et les sources de leur savoir, toujours en relation avec le divin. La recherche clinique est conçue uniquement comme un moyen de faire constater l'efficacité du médicament par l'institution biomédicale. La demande auprès des professionnels de santé est une demande patients malades (des « cobayes »), en dehors de toutes prises en compte des principes méthodologiques et éthiques de la recherche clinique qui leur sont inconnus. La mise en relation entre guérisseurs et malades est parfois organisée par certains services hospitaliers, elle se fait aussi souvent de manière informelle à travers des réseaux sociaux qui permettent une « entrée » dans les services de santé. Certains porte-paroles et promoteurs de la médecine traditionnelle, en situation d'opposition et de conflit avec les institutions médicales, mettent en place leur propre processus de recherche clinique,

se réappropriant tout ou partie des concepts de la recherche clinique, mais sans en respecter les principes de transparence. Enfin, de nombreux professionnels de santé, parfois à la demande de responsables politiques, relaient directement la demande de guérisseurs, en proposant de tester auprès de quelques patients différents produits selon une démarche empirique en dehors de toute méthode.

Le Comité d'Ethique propose de se référer au seul document produit par l'OMS sur le sujet (*Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle* (WHO/ED/TRM/2000.1)). Ce document ancien est imprécis, les informations qu'il propose sont parfois contradictoires et sources d'interprétations divergentes.

La recherche clinique dans le domaine de la médecine traditionnelle se déroule actuellement à la marge du dispositif sanitaire et des règles de méthode et d'éthique. Ces règles sont considérées par les promoteurs de la médecine traditionnelle comme des arguties mises en avant par les professionnels de santé pour les exclure de toute reconnaissance sociale.

SEANCE 9.

REGARD ET PLACE DES COMMUNAUTES DANS LA RECHERHCE PERCEPTION AND ROLE OF COMMUNITIES IN RESEARCH

Regard et places des communautés dans la recherche Importance and place of the community in research

Dr MO Folayan/ Morenike Uggong, Department of Child Dental Health, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Osun State, Nigeria

Summary

Community engagement in clinical trials and research has long been a issue with recognised advantages. One key advantage such engagement brings to research is the relevance and uptake/use of research outcomes and products. Despite the acknowledged advantages, research efforts continue to overlook the place of community engagement in research. For research of public interest, such oversights have damning consequences including early trial closures and wasting of vast resources and investments.

The paper identifies defines the community from the perspective of public interest. While there is the immediate community of trial/research participants, there is also the immediate community of friends and family, surrounding community, and the national and international community who are defined as stakeholders in a research of public interest. The paper equally defines why and the ways in engaging the community in research and clinical trials of public interest. The focus of such engagement efforts should be at ensuring partnership – co-ownership of a research agenda. As such, the community must be engaged and helped to make input into any research agenda as early as the protocol development stage. Their engagement should continue throughout protocol implementation as well as research monitoring efforts.

Facilitating community engagement efforts in research is an ongoing efforts which entails a lot of dialogue. Platforms should therefore be created to facilitate such dialogue as well as room made for modification of research agendas which takes cognisance of community expressed concerns in any research.

Key words: community; research; clinical trials; partnership

Perception and Role of Communities in Research

Paisan Suwannawong, Thai AIDS Treatment Action Group (TTAG), Thai Drug Users' Network (TDN)

Until researchers, research funders and pharmaceutical companies actively address the human rights environment and other legal, social, economic and other contexts in which their subjects live and research takes place, and commit to improving those vulnerabilities and circumstances to a reasonable extent in a participatory way as part of the research conceptualization and implementation, we will continue to fail to achieve ethical HIV prevention research and human rights violations may be perpetuated.

The unspoken, fundamental premise that high HIV incidence is necessary for HIV prevention research means that most of it will occur in resource-poor settings among highly marginalized, vulnerable populations. The political context must too be acknowledged: often projects are borne of pre-existing relationships between government institutions and community has no “say” or influence into the collaboration or implementation. There are deep and problematic power inequalities that perpetuate

the lack of an equitable community-researcher relationship. How can community be involved and effectively participate, if the fundamental relationship is not frankly explored?

It is not just a “sense” of urgency that we need, it is systemic and structural change. We can start by opening up the dialogue among stakeholders, as this meeting does. Yet how rare is it for someone like me, an HIV-positive former injector and ex-convict to be invited to such a forum! How rare it is that someone like me would feel free to voice my opinion, to be able to freely travel, to have been supported to convey my opinions, to have the confidence to do so? My peers and I suffer from years of stigma, discrimination, abuse, lack of rights, marginalization, poor health, etcetera. Researchers and sponsors must take this into account and do more to even out the gross imbalance of support, resources, and power when working with us and, like the Atelier sponsors here, ensure that the voice of the community is heard.

To constructively address some of the glaring problems we face in achieving ethical HIV prevention research, my organization and I have been involved in several initiatives. One is documenting the experiences and violations that drug users are experiencing in the current Tenofovir PREP trial among IDU in Thailand. Another one, that I encourage you to join, is an international effort under UNAIDS, the AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) and partners to initiate a “Good Participatory Practice (GPP)” input process and document. GPP refers to minimum standards and common principles to guide HIV prevention trials globally and provide systematic ways of evaluating whether an HIV prevention trial has succeeded in effectively engaging community before, during and after a trial is completed. The draft will be posted on a special web site that UNAIDS will establish for a two-month open comment period. At the same time, various community groups and sites will be conducting their own review and input sessions, to get feedback from people for whom on-line contributions are not possible or preferable. Anyone can contribute. Whether you believe prevention trials can be conducted ethically is personal perspective; as someone from a community that has suffered government neglect and systematic abuse, I am not sure it is possible, but I choose to make my voice heard for the benefit of my peers whose rights have been violated in the name of “science.”

Regard et place de la communauté bobolaise dans les essais cliniques (Burkina Faso)

Berthé Abdramane, Sociologue, coordinateur de Recherche de l'unité Sciences de l'Homme pour l'Aide à la Décision, à l'action et à l'Evaluation des Interventions (SHADEI), Centre Muraz à Bobo-Dioulasso

Qu'est-ce que la recherche pour une communauté ? Comment traduire certains termes comme *'recherche, enquête, étude, étude ou essai clinique* dans les langues locales, face à une communauté à majorité non-instruite ?

Au Burkina Faso, la perception de la recherche est fonction du niveau d'instruction des membres de la communauté, du degré de la quali-quantité de participation de cette communauté aux recherches. La communauté est sous informée au sujet des essais cliniques dans le monde, au Burkina Faso, ou à Bobo-Dioulasso. Les communautés ou sous communautés sont diversement sollicités par les chercheurs. Ce qui explique l'épuisement, la réticence de certaines.

La pertinence que la communauté accorde à un esai influence son degré d'adhésion à cette recherche. Cette adhésion est aussi influencée par la perception que la communauté a des chercheurs et/ou de leur structure de recherche.

Toutes les communautés perçoivent la recherche comme une activité indispensable au progrès social. Cependant, la recherche fondamentale est de moins en moins approuvée par les communautés qui préfèrent la recherche appliquée.

Les membres de la communauté se souviennent des recherches auxquelles ils ont participé même si le plus souvent ils méconnaissent leurs objectifs, résultats, finalités.

Selon la communauté, les études ou essais cliniques conduits à Bobo-Dioulasso ont connu des forces et des faiblesses qui se résument comme suit.

Points forts	Points faibles
<ul style="list-style-type: none"> ▪ la sensibilisation sur les IST et le VIH/SIDA des participants aux études par des conseillers ; ▪ la motivation du personnel conduisant ces études (bonne qualité d'accueil, bon temps d'étude des participants, etc.) ; ▪ la prise en charge biomédicale, psychologique des participants aux essais, le remboursement de leurs frais de transport et du temps passé à la clinique. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ l'abandon précoce des essais par certains participants pour diverses raisons (voyages, grossesse, déni du statut de séropositive, etc.); ▪ le long temps d'attente à la clinique durant certains essais; ▪ l'inobservance des recommandations des chercheurs par certains participants aux essais ; ▪ la défaillance du système d'anonymat et/ou de confidentialité au cours des premiers essais cliniques

Les communautés sont aptes à jouer leur partition dans la recherche si celle-ci est bien définie. Le plus souvent elles se contentent de jouer le rôle qui leur est assigné par les chercheurs. De nos jours, en fonction de leurs compétences, les organisations communautaires revendiquent des rôles parfois spécifiques.

Selon les interviewés de l'étude de faisabilité de l'essai clinique microbicide, « *pour tout futur essai à Bobo-Dioulasso, les différentes parties prenantes notamment la communauté doit être fortement impliquée à tout le processus de l'essai, informée de l'après essai et qu'une véritable communication permanente doit être établie entre les parties prenantes* ». Autrement dit, la communauté demande une implication en tant que co-conductrice des essais.

Certes, il est difficile d'impliquer la communauté à toutes les étapes d'une recherche et au degré que les chercheurs. Le degré d'implication de la communauté est fonction du type de recherche. Des méthodes de recherche telle que l'analyse en groupe avec les bénéficiaires d'une recherche facilite l'implication de la communauté.

The DART trial presentation summary

Solomon Kapere, Counsellor, Community Trainer a person living with HIV/AIDS and as an HIV/AIDS activist from Uganda

DART is a six year clinical trial of anti-HIV therapy in 3300 patients with advanced HIV disease or AIDS in Uganda and Zimbabwe. The trial aims to investigate two main questions: can anti-HIV drugs be given in the absence of routine laboratory tests, relying on clinical assessments instead; and can anti-HIV drugs be given intermittently rather than continuously to provide a similar level of benefit to patients but with less toxicity.

To address the first question all patients will have laboratory tests carried out but half of them (selected at random) do not have their results returned to their doctors throughout the trial, so that the clinical examination alone is used to make health management decisions. For all patients however, doctors are able to request (and see the results of) laboratory tests for side effects if there is a concern that the clinical assessment alone is not sufficient to make a decision. In addition all laboratory test results that are considered as severe (grade 4) are always returned for doctors to see.

For the second question, patients who responded well to initial therapy were randomly assigned to either stay on continuous therapy or move on to cycles of 12 weeks on and 12 weeks off drugs.

The outcome of the trial will be assessed in terms of the development of new AIDS-defining illnesses or death. These events will be compared across the different groups.

Since the fall of 2005 however, many ugandan comrades most of whom were on the Dart trial started raising various concerns about the trial among themselves. Their concerns ranged from lack

of proper follow up when became very sick and could not reach the trial clinic, increased number of deaths especially to those who were in the Structured Treatment arm, side effects, and many failed to cope with the Treatment Interruption they were randomised to. Since then efforts have been made to get explanations from the trial investigators, funders and international activists .

Problems associated with clinical only monitoring

(a) Some clients enrolled in the DART trial were out patients at the two best referral hospitals in Uganda (Medical research council (MRC) Entebbe and Joint Clinical research centre in Kampala). These leading hospitals have the capacity to provide laboratory of HIV care to all their clients. The result is a situation where the clients enrolled in the clinical only monitoring arm actually receive inferior quality care inside the research than out side.

To avoid this situation , DART could have chosen instead to set up in rural clinics where laboratory monitoring is not available, and could have improved the quality of care in these rural clinics and the increased general access to laboratory monitoring in the country.

(b) DART trial tests a hypothesis for patients on ARVs which is highly disputed by the scientific community ; Clinical monitoring only will result in similar outcomes to laboratory plus clinical monitoring in terms of progression of clinical HIV disease or death (see protocol page 21) . Ethics require scientists to be especially cautious when testing a hypothesis that pertains to death under treatment and even more cautious when their hypothesis happens to be disputed. Caution dictated that the DART trial test its highly disputed hypothesis on a limited number of patients at first or at least with very tight monitoring by the DSMB.

Instead, the trial went ahead and directly exposed 1600 patients to clinical monitoring only (page 12 of the protocol)

(c) Participants whose health is deteriorating within the trial can only access their laboratory results if they suffer a grade 4 event (see page 46 of the protocol), knowing that grade 5 is death. To ensure the safety of participants randomised into clinical monitoring only arm , unblinding of laboratory results needs to be triggered much earlier , especially since the protocol schedules only two unblinding review sessions per year .

Concerns about structured treatment interruption .

The DART trial tested treatment interruptions on a population of patients for whom it was well known at that time to be dangerous.

In 2000, H.Hatano and S.Bonhoeffer , published two separate studies in the medical journal of AIDS, respectively titled « Pre HAART HIV burden approximates post HAART viral levels following interruption of therapy » and « Risks and benefits of structured antiviral therapy interruptions.

In 2002 , medical recommendations in France and other countries interpreted these studies as meaning that « Treatment Interruptions may only be contemplated for patients with undetectable viral load, CD4 count superior to 400 and CD4 nadir superior to 350.

Yet 2003 DART started testing treatment interruptions on patients with 200 CD4 and an average CD4 nadir 84 instead of above 350. Treatment interruption was known to be dangerous to those patients at that time.

Since 2002 , several studies have confirmed that low nadir is associated with worse outcomes in patients on treatment interruptions.

It can be necessary to assess the consequences of Structured Treatment Interruptions given that patients in Africa are some times forced to interrupt their treatment due to various economic, and social problems. This assessment however should nonetheless be strictly monitored and enforced so as to be as little risky as possible for patients involved in the treatment.

Double jeopardy of treatment interruptions and no laboratory monitoring .

Dart trial exposed some participants to a combination of two non-validated care standards ; treatment interruptions and clinical monitoring only. Yet the 2002 recommendations warned specifically against such a combination ; « upon initiation of treatment interruption, it is indispensable to monitor CD4 count and percentage on a monthly or bi monthly basis » as stated by French research agency written by

Jean Francois Delfraissy . This combination put participants in a double jeopardy. Instead both approaches should have been evaluated separately well before they were studied in combination.

Standard information of participants

The consent form gives the potential participants no information whatsoever on the increased risks associated with clinical only monitoring (see consent form pages 68 -70 of the protocol) ; Yet these are serious risks. Clinical monitoring only can lead to suboptimal treatment and avoidable drug resistance, as well as avoidable toxicity which biological markers can help be detected earlier.

The consent form (pag 68-70) makes no mention of the fact that patients who voluntarily withdraw from the trial can expect nothing more in terms of care than what the national health system provides. While this information is not mentioned in consent form given to potential participants, it is explicitly mentioned in the protocol given to clinicians (page 31 of the protocol)

Potential ways to improve safety and information for DART participants

Every participant whose health or sensitivity to ARVs has suffered while on the Treatment Interruption arm (which has been discontinued) needs to have access, if she or he wishes, to laboratory monitoring HIV care. They should be switched to a follow up study open as well to the people who voluntarily withdrew from DART.

As for participants in the clinical monitoring arm, clear criteria must be established for lifting the blind on laboratory results before patients encounter grade 4 event. The DSMB must be able to monitor in real time (not twice a year) the individual laboratory results of participants in the laboratory – blinded arm, so as to be able to react swiftly when someone meets the alert criteria for lifting the blind on laboratory results.

Ideally, participants who feel the need to withdraw from the trial should be able to continue receiving at least the life saving drugs that they have commenced inside the trial, in order to avoid a situation where their need to remain on the drugs bars them from leaving.

Investigators must publish intermediate results on the whole study with intent to treat data and

SEANCE 10.

ENJEUX POLITIQUES DES RECHERCHES MENEES DANS LES PAYS A RESSOURCES LIMITEES

POLITICAL ISSUES AND RESEARCH IN RESOURCES-POOR SETTINGS

Enjeux politiques des recherches menées dans les pays du sud

Marc Dixneuf, Rapporteur au Conseil National du Sida (CNS), Docteur en science politique, il est chercheur associé au CERAPS (Université Lille II),

La recherche dans les pays à ressources limitées fait l'objet de débats récurrents sur les enjeux éthiques que soulignent des études multicentriques, conduites avec des populations et dans des pays différents. Les modalités du recueil du consentement ou le standard de soins retenu sont des points régulièrement discutés. Cependant, les débats sur l'éthique de la recherche dans les PED croisent d'autres enjeux que ceux du respect des personnes. Les essais, et ceux qui les discutent, s'inscrivent dans des configurations sociales dont les tensions alimentent tout autant les débats que l'enjeu éthique lui-même. Cela a au moins deux conséquences. En premier lieu, cela trouble les discussions sur l'application des principes éthiques, suscitant des interpellations biaisées ou des répliques gênant les discussions sur le fond. En second lieu, les issues retenues pour mettre fin aux controverses restent insatisfaisantes car elles consistent plus souvent à résoudre les enjeux autres que les problèmes éthiques. Pour être pleinement comprises, les controverses sur l'éthique des essais doivent donc être lues avec la grille des principes éthiques, mais aussi en prenant en compte les différentes configurations qui les alimentent. En s'appuyant sur les controverses relatives à des essais dans le domaine de l'infection à VIH, l'intervention se propose de montrer comment l'éthique croise le politique.

Après un bref rappel sur le sens donné à " politique " et à " configuration " quand ils sont utilisés dans le domaine de la sociologie politique, l'intervention précisera en quoi les discussions sur l'éthique de la recherche révèlent des tensions politiques et comment l'éthique est instrumentalisée pour ces mêmes raisons.