

L'éthique en recherche à la croisée des chemins?

Peter Kleist

C'est en toute discrétion que l'association médicale mondiale a approuvé en octobre 2008 une version révisée de la Déclaration d'Helsinki [1]. En tant que directive fondamentale en matière d'éthique dans le domaine de la recherche sur l'être humain, elle influence indirectement le destin de millions de participants à des essais cliniques à travers le monde; il vaut donc la peine de jeter un regard sur les principales modifications apportées au texte original.

Le nouveau paragraphe 19 exige de manière parfaitement explicite que toute étude soit inscrite dans un registre public avant l'inclusion du premier sujet. Aucune différenciation n'est faite concernant les phases des études; autrement dit, cet enregistrement vaut aussi pour les essais de phase I, et la question de la protection de la propriété intellectuelle n'est pas abordée. On devra par conséquent attendre encore quelque temps avant de savoir si la vieille controverse à propos de cette obligation d'enregistrement des études va être relancée, ou si cette exigence radicale stipulée dans le paragraphe 19 sera tout simplement ignorée.

Les clarifications proposées dans les années 2002 et 2004 ont trouvé leur place dans la Déclaration d'Helsinki sous la forme des paragraphes 32 et 33. Ces deux paragraphes traitent de l'utilisation de placebo dans les essais cliniques et du suivi médical des patients après la fin de l'étude. Il existait déjà des réglementations dans des versions antérieures de la déclaration, mais celles-ci s'étaient régulièrement heurtées à de vigoureuses résistances. L'autorité américaine de contrôle des médicaments, la FDA, a toujours défendu le principe que la preuve de l'efficacité des nouveaux médicaments devait être établie au moyen d'une comparaison avec le placebo; l'industrie pharmaceutique voyait dans la nécessité de poursuivre le traitement après la fin de l'étude un frein à la recherche. L'association médicale mondiale s'est donc vue contrainte d'apporter certains éclaircissements pour tenter de concilier ces deux conceptions opposées. Cette démarche a, à son tour, suscité une controverse sur la question de savoir si la Déclaration d'Helsinki allait désormais renoncer au moins partiellement à la protection de l'individu, au profit de l'intérêt scientifique et social de la recherche et de son financement.

Concernant le paragraphe 33, on peut effectivement penser qu'il y a un peu de cela. L'attribution du mandat éthique de responsabilité de la santé des participants après la fin des études est une simple affaire d'équité: il ne serait pas juste que les nouvelles thérapies soient testées sur les pauvres de ce monde, et que les progrès de la médecine ne profitent ensuite qu'aux riches de la planète – un problème central dans le transfert

de plus en plus fréquent de la recherche clinique globale vers les pays émergents. Il est vrai que le paragraphe 33 exige que les participants à une étude soient tenus informés des résultats de cette dernière et qu'ils puissent ensuite profiter des bénéfices cliniques éventuellement apportés par les nouveaux traitements; cela pourrait cependant se faire aussi par d'autres mesures thérapeutiques appropriées, resp. bénéfiques».

Ici, la marge d'interprétation est grande, mais les coûts associés à un traitement éventuellement à vie sont eux aussi importants. Même des représentants indépendants de l'industrie redoutent un frein au développement de nouveaux médicaments si une telle exigence était maintenue – surtout dans le cas de maladies touchant principalement les pays pauvres [2].

Le nouveau paragraphe 32 offre en revanche peu de place aux compromis: les comparaisons médicament versus placebo ne sont autorisées que lorsqu'il n'existe aucun traitement efficace connu. Les exceptions ne sont admises que lorsque des motifs méthodologiques incontournables et scientifiquement justifiés requièrent l'utilisation du placebo, et que les patients ne sont pas exposés à des risques sérieux ou à des dangers de dommages irréversibles. Ce paragraphe se termine de la manière suivante: «des mesures de protection maximale doivent être prises pour éviter tout abus éventuel».

La FDA n'a jamais voulu d'une limitation des essais contrôlés par placebo et a, par conséquent, cessé de reconnaître les différentes versions de la Déclaration d'Helsinki publiées depuis 1996. Bien au contraire: la FDA a publié à la fin du mois d'avril 2008 sa propre nouvelle réglementation en la matière: les études réalisées hors des Etats-Unis et qui ne seraient pas conformes au Droit américain, mais qui seraient ensuite soumises à son autorité pour demander l'admission d'un médicament, ne pourront désormais être réalisées que moyennant le contournement de la Déclaration d'Helsinki [3]. Cette réglementation est également entrée en vigueur en octobre 2008. Jusque-là, toutes les études étrangères devaient être conformes soit aux dispositions légales locales, soit à la Déclaration, en fonction des dispositions offrant les meilleures garanties de protection pour les participants. On considère aujourd'hui que les standards pour la bonne pratique clinique (GCP) de la FDA sont suffisants.

Le discrédit jeté ainsi sur la Déclaration d'Helsinki à travers le monde ouvre maintenant encore davantage de portes à la FDA pour demander des essais contrôlés par placebo. Ce qui est certain, c'est que la FDA ne veut donner suite ni à un renforcement des principes éthiques, ni aux dispositions internationales correspondantes [4]. La

FDA dément vivement toute volonté de réduction de la protection des sujets d'études; il ne s'agirait que de supprimer certaines inconsistances avec la législation américaine. Aux Etats-Unis même, le problème est en effet relativement mineur, puisqu'il y existe un système de contre-régulation efficace grâce à des lois extrêmement strictes en matière de garantie des droits de la personne et à des moyens de surveillance qui ont fait leurs preuves. On peut néanmoins déplorer que le transfert de la recherche clinique dans des parties du monde ne disposant pas de standards éthiques (ou de standards insuffisamment contrôlables) capables de contrebalancer des intérêts économiques énormes soit encouragé par cette autorité. Les standards de GCP actuellement reconnus dans le monde entier [5] auxquels se réfère la

FDA et qui tirent explicitement leur origine de la Déclaration d'Helsinki, émettent principalement des recommandations d'ordre technique pour la protection des sujets des tests et pour l'assurance qualité des données; les GCP ne formulent en revanche aucun principe éthique. Cette tâche revient fondamentalement à des directives éthiques, Déclaration d'Helsinki en tête. Ces dernières complétaient donc jusqu'ici avantageusement les réglementations les plus importantes régissant l'expérimentation clinique. Les derniers développements dans ce domaine font penser que la recherche pharmaceutique pourrait commencer à suivre une voie moins équilibrée, et que les chemins suivis par les standards de GCP et les principes éthiques pourraient dorénavant diverger.

Références

- 1 World Medical Association Declaration of Helsinki. Sixth revision at the 59th WMA General Assembly in Seoul, October 2008.
[http://infomed.mdsev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/\\$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf](http://infomed.mdsev.de/sindbad.nsf/e5dd8ac4f4c857f8c12571e700442be2/75521880dcc4739dc12574ee00376317/$FILE/DoH_6Rev_SEOUL_2008-10.pdf).
- 2 Normile D. Clinical trials guidelines at odds with U.S. policy. *Science*. 2008;322:516.
- 3 Federal Register, 21 CFR Part 312. Final Rule der Food and Drug Administration vom 28. April 2008.
- 4 Lurie P, Greco DB. US exceptionalism comes to research ethics. *Lancet*. 2005;365:1117-9.
- 5 International Conference on Harmonisation (ICH). E6 Guideline for Good Clinical Practice, June 1996. www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf.

Correspondance:
Dr Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
CH-3053 Münchenbuchsee
peter.m.kleist@gsk.com