

Comité d'éthique Inserm

GT Recherche au Sud

(Corinne Sébastiani, Isabelle Rémy-Jouet, Flavie Mathieu, Mylène Botbol-Baum, Christine Lemaitre, François Eisinger, Pierre Lombrail, François Hirsch avec l'assistance de François Bompert (DnDi)

Note intermédiaire (avril 2020)

Réflexion sur l'implication des volontaires sains vulnérables dans la recherche biomédicale.

Depuis l'adoption de cette thématique par le Comité d'éthique de l'Inserm et la réunion de lancement de mai 2019, le GT a réalisé plusieurs auditions qui lui ont permis de mieux comprendre cette problématique complexe. A ce jour, nous avons échangé avec l'équipe de l'essai Prevac (Partnership for Research on Ebola Vaccinations), avec des représentants d'Epicentre, de la plateforme ICAREB, et du labex VRI (Vaccine Research Institute).

L'essai **Prevac-up** vise à déterminer la sécurité à long terme, ainsi que la durabilité des réponses immunitaires de schémas vaccinaux contre le virus Ebola testés auparavant par le consortium, jusqu'à 5 ans après la vaccination. Au sein de l'équipe, des chercheurs en socio-anthropologie et une ONG locale, ALIMA, participent à cette étude.

Quelques conclusions :

- * les Communautés impliquées dans l'essai, ne sont pas que des bénéficiaires potentiels mais également et surtout des acteurs. Une collaboration entre tous les partenaires est un impératif moral, de plus instaurer une confiance mutuelle apporte de la sérénité lors de la réalisation d'études cliniques ;
- * plusieurs modalités de coopération ont été décrites. Il doit en exister sans doute autant que de protocoles et la construction de ces coopérations apparaît aussi importante que la construction scientifique ;
- * des « champions », leaders reconnus par les communautés ont facilité la mise sur pied et le bon déroulement de l'essai ;
- * l'offre de suivi à long terme de participants souvent sans accès à des soins primaires, a grandement facilité les inclusions et a permis un taux d'adhésion très élevé.

Epicentre est le « bras armé » épidémiologique de MSF avec trois sites principaux France, Ouganda, Niger. Ce sont ~450 personnes qui opèrent pour Epicentre. Les équipes Epicentre ont en général une souplesse d'organisation de leurs recherches, notamment grâce aux financements structurels provenant de MSF. Les thématiques déployées sont orientées vers la malnutrition, les maladies infectieuses, les maladies mentales, l'antibiorésistance et les pathologies liées aux morsures d'animaux sauvages.

Les études menées n'induisent en général pas les risques biologiques liés aux recherches biomédicales (exemple, l'étude du portage du pneumocoque en Ouganda dans un camp de réfugiés congolais), mais sont à l'origine d'autres types de risques aussi importants et délétères pour les participants (stress psychologiques, discrimination...).

Quelques conclusions :

- * Les études cliniques menées par Epicentre avec des « volontaires sains » (par opposition à des études impliquant des personnes malades) concernent des essais vaccinaux et des études épidémiologiques sans intervention. La notion de volontaire sain suivant la définition de l'ANSM¹ n'est pas appropriée dans les pays à économie faible en raison d'une population exposée à de nombreux problèmes de santé dont les plus fréquents sont des infections dentaires, dermatologiques, ophtalmologiques, maladies nutritionnelles...

Les compensations offertes pour la participation à ces études, ne sont parfois pas si négligeables (exemple dans le cas d'un suivi médical de populations qui peut durer pendant plusieurs mois voire années). Dans ces situations, le taux de refus de participation est bien entendu infime.

- * le terme de « volontaire » n'est pas approprié dans la mesure où les personnes recrutées dans ces études n'ont pas toujours la « possibilité » de refuser, refus qui n'est peut-être que formel ; le terme de « participant » serait plus approprié.

- * la notion de placebo : est-ce légitime de le proposer dans certaines études comme par exemple lors de campagne de vaccination ?

ICAReB (Investigation Clinique et Accès aux Ressources Biologiques) est une plateforme créée en 2008 et hébergée à l'Institut Pasteur. Elle comporte une file active d'environ 300 volontaires sains, d'une moyenne d'âge 45 ans et de profil urbain. ICAReB gère également des biobanques patrimoniales données à l'Institut Pasteur. Les échantillons peuvent être cédés sous réserve d'un avis favorable du conseil scientifique de la plateforme.

Les volontaires qui l'ont accepté, peuvent être contactés pour participer en tant que comparateurs sains à des études biomédicales ou en sciences humaines et sociales.

Les volontaires peuvent être également invités à participer aux études de « challenge vaccinal ² ». Bien entendu le degré d'exposition et les risques sont d'ordres différents lors du don d'un échantillon biologique que lors du test d'un vaccin.

Pour rappel, deux exemples emblématiques ont mis à jour les risques que subissent des volontaires sains vivant dans des pays industrialisés, il s'agit de l'essai conduit par TeGenero³ au Royaume Uni en 2006 et plus proche de nous, l'essai réalisé par Biotrial⁴ à Rennes en 2016.

Ces volontaires auraient une certaine vision héroïque de la recherche à laquelle ils participent.

¹ Personne en bonne santé acceptant de participer à une étude clinique pour des motifs autres que médicaux, qui ne retire pas de bénéfice de sa participation pour sa propre santé.

² le challenge vaccinal consiste à provoquer chez des volontaires sains une maladie atténuée pour tester un nouveau vaccin dont l'activité protectrice a été démontrée lors d'études pré-cliniques, notamment chez l'animal.

³ <https://www.apmnews.com/freestory/10/163717/les-graves-complications-de-l-essai-clinique-de-tegenero-seraient-dues-a-un-effet-imprevu-de-l-anticorps-tgn1412-sur-les-lymphocytes-t>

⁴ https://www.lemonde.fr/sante/article/2016/10/11/essai-clinique-de-rennes-un-drame-en-cinq-questions_5011900_1651302.html

Labex VRI Au sein de e-Labex a été réalisée une recherche socio-anthropologique qui est une enquête observationnelle en immersion durant la phase de recrutement de l'étude ANRSVRI-01, essai de phase 1 d'un vaccin contre l'infection VIH, impliquant des personnes en bonne santé. Cette enquête devait évaluer le dispositif de recrutement d'un réseau de volontaires basé sur des entretiens et des lettres de candidature. Une campagne médiatique a été lancée pour recruter 92 participants jeunes (50 hommes, 42 femmes non particulièrement exposés au risque de contracter le VIH) par street marketing, annonces sur journaux gratuits, sur le campus universitaire de Créteil sur le site internet du labex). Les volontaires devaient appeler le n° vert SIDA infoservice qui faisait la première sélection (1er filtre). A l'issue de cette 1ère sélection les participants ont été vus par les investigateurs de l'étude pour l'inclusion finale.

Questions

Recherche de la logique sociale et individuelle de l'engagement pendant la phase de recrutement de jeunes individus ? Motifs d'engagement de jeunes personnes en bonne santé dans un essai de vaccin contre VIH ? Accès à l'information et perception de la campagne d'information ?

Méthodologie

Les volontaires ont participé à des entretiens semi directifs pour essayer de les faire sortir des récits classiques et leur faire exprimer des justifications moins socialement acceptées.

Résultats

Motifs d'engagement :

- Engagement au nom de la recherche scientifique pour acquérir une certaine proximité des chercheurs ;
- Solidarité, parfois réaction à la maladie affectant des proches ;
- Engagement politique en continuité d'un engagement communautaire dans des associations liées parfois au VIH/SIDA ;
- Bénéfices personnels : mise à l'épreuve de sa bonne santé ou de son corps, meilleure prise en charge, émancipation de figures parentales, indemnisation financière.

Motifs de refus :

- Motif pragmatique : pouvoir se rendre disponible pour un essai long impliquant des contraintes à respecter ;
- Craintes liées aux effets secondaires annoncés ;
- Craintes d'avoir à informer son entourage de cette participation à un essai lié au SIDA.

Un Bilan (intermédiaire) : nous pouvons déduire de ces exemples que la prise de décision de participer à une étude clinique ne repose pas systématiquement sur une décision individuelle mais parfois communautaire. Même à titre individuel, il existerait alors un mélange d'utilité attendue et de dimension symbolique ou psychologique.

Les volontaires ont-ils le choix ? Il apparaît alors nécessaire de questionner le terme « volontaire ». Cette problématique rejoint celle du consentement développée dans la note (« Du consentement éclairé au consentement négocié : une approche de la recherche entre pays au développement inégal ? » -<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02111121v1>)), et rend compte de l'asymétrie entre les études cliniques développées pour la recherche et les besoins vitaux de certains « volontaires ». Suite à ces remarques il semble incomplet (ou réducteur et parcellaire) de parler de volontaires et nous pourrions adopter ici le terme de **participants**.

Des Questions

Faut-il recruter des participants alors que ces derniers sont dans un contexte de vulnérabilité, la vulnérabilité pouvant être liée à de nombreux facteurs socio-économiques ; ou faut-il condamner toutes études cliniques dès lors que le contexte de vulnérabilité est criant ?

Sinon, faut-il préalablement à toutes études cliniques, évaluer précisément le contexte de vulnérabilité et mettre en place des mesures pour le réduire ? Mais qui serait en mesure de définir les bornes de la vulnérabilité, alors que parallèlement les ressources associées à l'étude clinique contribuent à un certain degré à réduire cette situation de vulnérabilité.

Ces questions éthiques divisent.

Nos futures actions

Compléter notre étude de cas par un échange autour du **challenge vaccinal** prévu en mai avec les équipes de l'Institut Pasteur impliquées.

Elaboration d'un **guide des pratiques éthiques** afin d'aider les investigateurs dans la conduite des recherches sur participants « sains ».

Ce guide sera soumis à validation lors d'un **séminaire international**⁵ d'une journée et demi prévu début 2021, vraisemblablement dans les locaux de Biopark. La première matinée sera consacrée à l'exposé d'expériences de terrain et l'après-midi sera consacré au travail en sous-groupes pour discuter le guide. La matinée du lendemain sera l'occasion de finaliser le contenu du guide en plénière.

⁵ Concernant ce séminaire qui pourrait se tenir dans les locaux d'Aviesan, à ce jour plusieurs partenaires internationaux ont montré leur intérêt : l'OMS et EDCTP.

Côté financeurs potentiels, outre la dotation du Comité d'éthique de l'Inserm, le Service de la formation de l'Inserm a accepté de considérer une demande de soutien. Les ambassades de France des pays des participants pourraient être sollicitées pour obtenir des bourses de voyage.