



CATALYSER LA RECHERCHE ÉTHIQUE DANS LES SITUATIONS D'URGENCE

Orientations en matière d'éthique, enseignements tirés
de la pandémie de COVID-19 et programme en cours

OPS



Organisation
panaméricaine
de la Santé



Organisation
mondiale de la Santé
BUREAU RÉGIONAL DES
Amériques

CATALYSER LA RECHERCHE ÉTHIQUE DANS LES SITUATIONS D'URGENCE

Orientations en matière d'éthique, enseignements tirés de la pandémie
de COVID-19 et programme en cours

Washington, D.C., 2022

Catalyser la recherche éthique dans les situations d'urgence. Orientations en matière d'éthique, enseignements tirés de la pandémie de COVID-19 et programme en cours

OPS/HSS/BIO/COVID-19/22-0019

© **Organisation panaméricaine de la Santé, 2022**

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO. ([CC BY NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/))

Aux termes de cette licence, cette œuvre peut être copiée, distribuée et adaptée à des fins non commerciales, pour autant que la nouvelle œuvre soit rendue disponible sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente et qu'elle soit citée de manière appropriée. Quelle que soit l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, il ne devra pas être suggéré que l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) approuve une organisation, un produit ou un service particulier. L'utilisation de l'emblème de l'OPS est interdite.

L'OPS a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OPS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	v
Introduction	1
CHAPITRE 1. Enseignements tirés de l'épidémie de virus Zika et défis à relever pendant la pandémie de COVID-19.....	3
CHAPITRE 2. Comment renforcer la confiance dans les recherches menées en situation d'urgence ? Transparence et engagement du public.....	11
2.1. Actions pour les autorités nationales	13
2.2. Actions pour les chercheurs.....	15
2.3. Actions pour les comités d'éthique de la recherche	16
2.4. Actions pour les organismes de financement de la recherche	16
CHAPITRE 3. Comment faire en sorte que l'évaluation et le suivi de l'éthique de la recherche par les comités d'éthique de la recherche soient souples et rigoureux en situation d'urgence ?.....	17
3.1. Stratégies organisationnelles	17
3.2. Procédures de fonctionnement des comités d'éthique de la recherche	21
3.2.1. Organisation interne du comité d'éthique de la recherche.....	21
3.2.2. Processus d'évaluation éthique.....	22
3.2.3. Suivi éthique	23
CHAPITRE 4. Comment assurer l'acceptabilité éthique de la recherche en réponse aux nouvelles données probantes ?.....	24
4.1 Recommandations opérationnelles pour le suivi éthique.....	25
4.2 Analyse éthique lors du suivi de la recherche	27
CHAPITRE 5. Comment garantir l'utilisation éthique d'interventions non prouvées en dehors de la recherche dans les situations d'urgence sanitaire ?	30
5.1. Guide éthique pour l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche : quatre critères éthiques.....	31
5.1.1. Justification.....	31
5.1.2. Surveillance éthique et réglementaire.....	32
5.1.3. Processus de consentement éclairé	32
5.1.4. Contribution à la production de données probantes	33
5.2. Recommandations pour l'utilisation éthique d'interventions non prouvées en dehors de la recherche dans les situations d'urgence	34
5.2.1. Recommandations générales.....	34
5.2.2. Recommandations opérationnelles.....	35

CHAPITRE 6. Comment s’assurer que les données et les échantillons sont partagés de manière éthique pour la conduite de recherches futures ?	38
6.1. Processus de consentement éclairé général pour le recueil d’échantillons ou de données en vue de recherches futures	39
6.2. Stockage, transfert et utilisation future des échantillons et des données pour la recherche.....	42
CHAPITRE 7. Recommandations finales.....	44
7.1. Recommandations de mesures à prendre	45
7.1.1. Pour les urgences sanitaires.....	45
7.1.2. Pour les situations ordinaires, y compris les urgences sanitaires	45
7.2. Recommandations concernant la conceptualisation.....	47
7.2.1. Pour les urgences sanitaires.....	47
7.2.2. Pour les situations ordinaires, y compris les urgences sanitaires.....	47
Références	48
Annexes	52
Annexe 1. Modèle de procédures opérationnelles normalisées pour la surveillance éthique de la recherche liée aux urgences sanitaires	52
Annexe 2. Questions directrices pour faciliter l’évaluation éthique de l’utilisation en urgence d’interventions non prouvées en dehors de la recherche	59

REMERCIEMENTS

Cette publication a été préparée par le Programme régional de bioéthique, qui fait partie du Département des systèmes et services de santé de l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS), sous la coordination générale de Carla Saenz. Sarah Carracedo, Ana Palmero et Carla Saenz ont été chargées de la rédaction.

L'OPS remercie la contribution de tous les participants aux séances de dialogue régional, dont les réflexions et les suggestions constituent un élément clé de ce travail. L'OPS reconnaît et remercie également les conseils du groupe d'experts composé de Bernardo Aguilera, Florencia Luna, Sofia Salas, Sergio Surugi de Siqueira, Hans Vasquez et Argentina Ying. Au début, Ricardo Palacios faisait également partie du groupe. La publication a bénéficié de la révision et de la contribution technique de Ludovic Reveiz, Marcie Neil, Lionel Gresh et Ian Stein.

Cette publication a été élaborée par l'OPS avec le soutien financier de la subvention 220028/Z/19/Z du Wellcome Trust.

INTRODUCTION

La recherche en santé a attiré plus que jamais l'attention pendant la pandémie de COVID-19. En effet, la pandémie a clairement montré que la recherche est une composante essentielle de la préparation et de la réponse aux urgences sanitaires. Pour cette raison, il est urgent de catalyser une recherche capable de produire des interventions sûres et efficaces ciblant la COVID-19 et de générer les connaissances nécessaires pour répondre à l'urgence. L'urgence de mener des recherches ne donne toutefois pas le droit de s'écarter des normes éthiques. Au contraire, toutes les recherches liées aux urgences sanitaires doivent respecter les *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche sur la santé impliquant des êtres humains*, préparées par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) (1), qui incluent la rigueur scientifique indispensable pour que la recherche produise des connaissances et atteigne les objectifs proposés.

Veiller à ce que toutes les recherches soient menées dans le respect de l'éthique est fondamental pour susciter la confiance de la population dans la recherche et ses résultats, ainsi qu'à l'égard des professionnels de la santé et des autorités de santé publique. En cas d'urgence sanitaire, cette confiance est essentielle, parce que la conformité de la population aux mesures de santé publique en dépend dans une large mesure, et que la conformité est indispensable pour atteindre les objectifs de santé publique. En outre, la pandémie de COVID-19 a révélé que la confiance dans les interventions de santé publique dépend dans de nombreux cas de la confiance dans la recherche qui a prouvé la sécurité et l'efficacité de ces interventions. C'était le cas des vaccins, par exemple.

Le Programme régional de bioéthique de l'OPS a élaboré des documents d'orientation en matière d'éthique pour la recherche dans le contexte de la pandémie de COVID-19 (2, 3, 4, 5, 6, 7), en s'appuyant sur l'expérience acquise lors de précédentes situations d'urgence - notamment l'épidémie de virus Zika, pour laquelle l'OPS a également élaboré des orientations en matière d'éthique (8) - et sur l'engagement des États membres de l'OPS à renforcer la préparation en matière d'éthique dans les situations d'urgence (9). Ces documents d'orientation ont été mis en œuvre rapidement (10) et ont généré un processus d'apprentissage régional encouragé par de nombreuses séances de dialogue faisant intervenir les autorités sanitaires, les comités d'éthique de la recherche (CER) et les chercheurs d'Amérique latine et des Caraïbes (encadré 1). Ces séances de dialogue sont devenues un forum de réflexion régionale sur les mesures qui ont fonctionné et sur les aspects qui continuent à poser des problèmes, sur ce qui devrait être fait différemment, tant dans les situations ordinaires que dans les situations d'urgence, et sur les questions qui font partie de notre programme régional en vue des futures urgences.

Dans ce contexte, l'objectif de cette publication est d'offrir une version révisée et intégrée des documents d'orientation précédemment élaborés par l'OPS sur l'éthique de la recherche dans les situations d'urgence, et de les compléter par les leçons apprises dans la Région pendant la pandémie de COVID-19. Elle propose également des recommandations générales issues des dialogues régionaux, dans le but ultime de catalyser la recherche éthique pour les urgences sanitaires qui pourraient survenir à l'avenir.

Encadré 1. Séances de dialogue régionales d'Amérique latine et des Caraïbes organisées par l'Organisation panaméricaine de la Santé

Défis et leçons à tirer en Amérique latine et dans les Caraïbes : Dialogues régionaux sur l'éthique de la recherche pendant la pandémie

- Strategies for ethics review and oversight of research during the pandemic [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://youtu.be/QEreUcS96t4>
- REC Procedures [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=WupmvjesdDQ> (en espagnol)
- Social and scientific value, and informed consent [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://youtu.be/za5KGvx0nlg>
- The perspective of researchers [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : https://youtu.be/vD_V37yDw6A
- The risk-benefit assessment of studies [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://youtu.be/HYQ7AJvUIDc>
- What have we learned so far? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://youtu.be/f3TY3vkWE9g>

Indicateurs pour le renforcement des systèmes nationaux d'éthique de la recherche : Série de séances régionales

- PAHO's indicators for strengthening national research ethics systems [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=-k5L3wHnmKO>
- Regional assessment using the indicators: Achievements and pending challenges [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=rszaSOCY63M>
- Regional assessment of the indicator on research in emergencies: Progress during the pandemic [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=86Essklfc_c

Catalyser la recherche éthique dans les situations d'urgence : Dialogues régionaux sur les leçons tirées de la pandémie de COVID-19 et programme en cours

- Reflection and discussion on the preliminary recommendations [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2022. Disponible sur : <https://youtu.be/t0s7z-BHsMI>
- Presentation of the revised recommendations and pending agenda [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2022. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=j2QOQJaoZjQ>

CER : comité d'éthique de la recherche

CHAPITRE 1.

ENSEIGNEMENTS TIRÉS DE L'ÉPIDÉMIE DE VIRUS ZIKA ET DÉFIS À RELEVER PENDANT LA PANDÉMIE DE COVID-19

En 2016, la Région des Amériques a connu une urgence de santé publique de portée internationale : l'épidémie de virus Zika. Cette urgence a posé des défis semblables à ceux rencontrés lors des urgences précédentes en raison du manque de clarté des normes éthiques qui guident la recherche dans les situations d'urgence. Des questions ont été soulevées pour savoir s'il était éthiquement acceptable de mener des recherches en situation d'urgence, s'il convenait d'ignorer les normes éthiques habituelles (telles que l'obtention d'une évaluation éthique avant le lancement d'une étude ou la conduite d'un processus de consentement éclairé), ou s'il était acceptable de modifier les processus d'évaluation éthique dans le but d'accélérer l'évaluation. L'élaboration de lignes directrices axées sur l'éthique (8) et le renforcement des capacités régionales ont permis d'aborder ces questions, qui n'ont pas fait l'objet de discussions pendant la pandémie de COVID-19.

Les enseignements tirés de l'épidémie de virus Zika ont permis de dégager les points de consensus suivants :

- la recherche est une composante essentielle de la réponse aux urgences sanitaires ;
- la recherche menée en situation d'urgence doit respecter les normes éthiques internationales, notamment l'approbation éthique préalable par un CER et le consentement éclairé des participants ;
- les processus d'évaluation de l'éthique doivent être modifiés dans les situations d'urgence afin de garantir un examen rapide et rigoureux de la recherche.

Cet apprentissage a également été encouragé par la publication de divers documents d'orientation traitant des questions éthiques qui se posent lors de la réalisation de recherches pendant des urgences de santé publique (1, 11, 12, 13). Une réflexion régionale ultérieure a conduit les États membres de l'OPS à s'engager à améliorer leur préparation en matière d'éthique pour les urgences futures (9), y compris les épidémies et les catastrophes naturelles. À cette fin, les indicateurs d'éthique de la recherche de l'OPS comprenaient un indicateur mesurant le nombre de pays ayant mis en place des procédures d'évaluation éthique accélérée et approfondie de la recherche en situation d'urgence (14, 15). En 2018, lorsque l'OPS et les États membres ont commencé le travail de description et de formalisation de ces procédures, il n'y avait aucune clarté au niveau mondial sur la définition exacte de ces processus d'évaluation éthique rapide (1). Des orientations détaillées et précises en matière d'éthique étaient nécessaires pour adapter les règlements pertinents. En conséquence, les mesures prises dans la Région pour faciliter l'évaluation rapide de la recherche dans les situations d'urgence avant la pandémie de COVID-19 étaient encore essentiellement de nature générale (16).

Lorsque le SRAS-CoV-2 a commencé à se propager, la Région des Amériques était nettement mieux préparée que lors de l'épidémie de virus Zika. Il était toutefois évident que certains défis subsistaient. Une plus grande clarté des lignes directrices pertinentes en matière d'éthique ne signifie pas

nécessairement que leur mise en pratique ne posera pas de difficultés. Par exemple, même s'il est clair que la recherche faisant appel à des participants humains en situation d'urgence nécessite l'approbation éthique préalable d'un CER, il n'est pas toujours facile de distinguer les initiatives qui constituent une recherche faisant appel à des participants humains de celles qui constituent une surveillance ou d'autres activités de santé publique (encadré 2).

Encadré 2. Comment distinguer la recherche des activités de santé publique qui comportent la collecte de données ?

Toutes les activités comportant la collecte systématique de données ne constituent pas une recherche avec des sujets humains. La différence entre la recherche en santé publique et les activités de santé publique, telles que la surveillance, réside dans leur objectif. La recherche a pour objectif premier de produire des connaissances généralisables. Si les autorités sanitaires se livrent souvent à des activités de recherche, elles collectent et analysent aussi systématiquement des données personnelles qui sont principalement destinées au bénéfice direct de la population qu'elles servent (par exemple, l'amélioration de sa santé ou la résolution de problèmes de santé publique). Ces activités ne constituent donc pas une recherche avec des sujets humains et ne sont donc pas soumises aux normes éthiques qui régissent la recherche, comme l'approbation préalable d'un CER. Il existe un autre cadre normatif visant à garantir que ces activités de santé publique respectent les normes éthiques, comme les lignes directrices intitulées *WHO Guidelines on Ethical Issues in Public Health Surveillance [lignes directrices de l'OMS sur les questions éthiques en matière de surveillance de la santé publique]*.¹

Il peut être difficile de faire la distinction entre la recherche et d'autres initiatives et activités de santé publique, en particulier pendant une urgence sanitaire. Pour cette raison, la détermination de savoir si une initiative constitue une recherche sur des sujets humains doit être faite par un tiers indépendant, tel qu'un CER. Vous trouverez ci-dessous plusieurs ressources qui peuvent vous aider à distinguer la recherche des autres activités de santé publique.

- Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis. CDC's Policy on distinguishing public health research and public health non research. Atlanta : CDC ; 2010. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/os/integrity/docs/cdc-policy-distinguishing-public-health-research-nonresearch.pdf> (cette politique comprend des exemples qui servent de guide pour distinguer la recherche en santé publique des activités de santé publique qui n'ont pas de finalité de recherche).
- Organisation panaméricaine de la Santé. Cash R, Wikler D, Saxena A, Capron A (éd.). Casebook on ethical issues on international health research. Washington (DC) : OPS ; 2014. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44118>
- Organisation mondiale de la Santé. Ethics in epidemics, emergencies and disasters: Research, surveillance and patient care. Manuel de formation. Genève : OMS, 2015. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549349>
- Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains – EPTC 2 (2018). Ottawa : Instituts de recherche en santé du Canada ; 2018. Disponible sur : https://ethics.gc.ca/eng/policy-politique_tcps2-eptc2_2018.html
- Quand la recherche en santé nécessite-t-elle un examen éthique? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=ysIvK6Oj7bQ>
- Organisation panaméricaine de la Santé. Infographic: When does research need ethics review? Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : <https://www.paho.org/en/documents/infographic-when-does-research-need-ethics-review>

CER : comité d'éthique de la recherche ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; OPS : Organisation panaméricaine de la Santé.

Note : ¹ Organisation mondiale de la Santé. WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance. Genève : OMS ; 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-on-ethical-issues-in-public-health-surveillance>

Certains sujets liés à l'éthique de la recherche qui sont urgents dans les situations d'urgence sanitaire ont continué à poser des défis, comme l'engagement communautaire et certains aspects des processus de consentement éclairé, par exemple pour faciliter l'utilisation d'échantillons et de données pour des études futures. D'autres sujets ont nécessité des orientations éthiques particulières, comme les essais de provocation humaine, qui ont été reconsidérés lors de l'épidémie de virus Zika (17, 18). Enfin, différents modèles de recherche, tels que les modèles adaptatifs (19), qui présentent un grand potentiel dans les situations d'urgence (20), étaient largement méconnus.

Dès le début de la pandémie de COVID-19, et face à l'urgence de mener des recherches pour comprendre le virus et trouver des interventions sûres et efficaces pour repérer, prévenir, traiter l'agent pathogène et guider la réponse de santé publique, l'OPS a publié des orientations visant à catalyser la recherche éthique (2, 3, 4, 5, 6, 7) et a travaillé en étroite collaboration avec les autorités nationales et les CER pour mettre en œuvre ces orientations. La priorité initiale était de publier des orientations détaillées afin de s'assurer que les processus d'évaluation et de suivi de l'éthique des CER sont souples, mais rigoureux (3, 4). La mise en œuvre de ces lignes directrices a été rapide, comme l'illustre le tableau 1.

Tableau 1. Orientations et règlements publiés pour accélérer l'évaluation éthique de la recherche liée à COVID-19, par pays et par autorité compétente

Pays	Orientations et règlements	Autorité compétente
Argentine	Résolution n° 908/2020, Orientations éthiques et opérationnelles pour l'évaluation éthique accélérée de la recherche sur les êtres humains liée à la COVID-19 (12 mai 2020). Mesures et recommandations pour les études de pharmacologie clinique pendant la pandémie de COVID-19 (20 mars 2020).	Ministère de la Santé. Administration nationale des médicaments, des aliments et de la technologie médicale (ANMAT selon l'acronyme espagnol).
Brésil	Orientations pour la conduite des activités de recherche et des CER pendant la pandémie causée par SARS-CoV-2 (COVID-19) (9 mai 2020). Note technique n° 23/2020/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA (28 juillet 2020).	Commission nationale d'éthique de la recherche (CONEP selon l'acronyme portugais). Agence nationale de surveillance sanitaire (ANVISA selon l'acronyme portugais).
Chili	Recommandations de la Commission ministérielle d'éthique de la recherche en santé à l'attention des comités d'éthique scientifique pour l'examen des protocoles de recherche dans le cadre de la pandémie de COVID-19 (3 juin 2020). Recommandations du Comité consultatif d'éthique scientifique <i>ad hoc</i> pour la recherche scientifique concernant les vaccins contre la COVID-19 du ministère de la Santé (décembre 2020).	Commission ministérielle d'éthique de la recherche en santé (CMEIS selon l'acronyme espagnol). Comité consultatif d'éthique scientifique <i>ad hoc</i> pour la recherche scientifique concernant les vaccins contre la COVID-19 du ministère de la Santé.
Colombie	Circulaire externe 1000-174-20 (juillet 2020).	Institut national de surveillance des médicaments et des aliments (INVIMA selon l'acronyme espagnol).

Pays	Orientations et règlements	Autorité compétente
Costa Rica	<p>Avis no 1 : Considérations particulières relatives à la recherche biomédicale dans le cadre de la pandémie de COVID-19 (avril 2020).</p> <p>Avis no 2 : Recommandations relatives à la conduite de la recherche biomédicale pendant l'urgence sanitaire de la COVID-19 au Costa Rica (août 2020).</p> <p>Manuel des procédures visant à rationaliser l'examen éthique et le contrôle scientifique des études biomédicales liées à la COVID-19 (17 juillet 2020).</p>	<p>Conseil national de la recherche en santé (CONIS selon l'acronyme espagnol).</p> <p>Administration costaricienne de la sécurité sociale.</p>
Équateur	<p>Accord ministériel n° 0003 : Règlement relatif à la valorisation de la recherche en santé dans le cadre de l'urgence sanitaire (16 avril 2020). <i>Abrogé.</i></p> <p>Accord ministériel n° 00104 : Règlement sur l'agrément et le développement de la recherche en santé relative à la COVID-19 (décembre 2020).</p>	Ministère de la Santé publique.
Mexique	<p>Déclaration : Bioéthique pendant la pandémie de COVID-19 (12 mars 2020).</p> <p>Communiqué n° 007 sur la COVID-19, le fonctionnement des CER pendant l'urgence sanitaire et la prolongation de la suspension des procédures (4 mai 2020).</p> <p>Mesures extraordinaires liées aux études cliniques pendant la pandémie de COVID-19 (21 avril 2020).</p>	<p>Commission nationale de bioéthique (CONBIOÉTICA selon l'acronyme espagnol).</p> <p>Commission fédérale pour la protection contre les risques sanitaires (COFEPRIS selon l'acronyme espagnol).</p>
Panama	<p>Résolution n° 373 qui établit la procédure administrative rapide pour le registre et la surveillance des recherches liées aux situations d'urgence sanitaire, aux catastrophes ou aux épidémies et désigne le Comité national de bioéthique de la recherche pour gérer l'évaluation éthique de ces protocoles (13 avril 2020). <i>Abrogée.</i></p> <p>Résolution n° 400 par laquelle est réglementée la procédure spéciale d'enregistrement et de surveillance des protocoles de recherche liés à des situations d'urgence sanitaire, à des catastrophes ou à des épidémies, et qui désigne le Comité national de bioéthique de la recherche pour gérer l'évaluation éthique de ces protocoles (7 juin 2021).</p> <p>PO-26, Procédures opérationnelles pour l'évaluation simplifiée des protocoles de recherche en réponse à des urgences sanitaires, à des catastrophes ou à des épidémies, version 1.3 (juin 2021).</p>	<p>Ministère de la Santé.</p> <p>Comité national de bioéthique de la recherche (CNBI selon l'acronyme espagnol).</p>

Pays	Orientations et règlements	Autorité compétente
Pérou	<p>Décret suprême n° 014-2020-SA qui établit des mesures visant à garantir la conduite adéquate des essais cliniques liés à la COVID-19 dans le pays (11 avril 2020).</p> <p>Résolution principale n° 096-2020-J-OPE/INS qui établit le Comité national provisoire d'éthique de la recherche pour l'évaluation et la surveillance éthiques des essais cliniques liés à la COVID-19 (13 avril 2020). Résolution principale n° 097-2020-J-OPE/INS qui approuve la procédure d'évaluation éthique des essais cliniques liés à la COVID-19 (13 avril 2020).</p> <p>Résolution directoriale n° 120-2020-OGITT/INS qui approuve les procédures de fonctionnement du comité national provisoire d'éthique de la recherche pour l'évaluation et la surveillance éthiques des essais cliniques liés à la COVID-19 (13 avril 2020).</p> <p>Résolution principale n° 139-2020-J-OPE/INS qui approuve le document technique : Lignes directrices pour la conduite d'essais cliniques pendant la pandémie de COVID-19 (26 juin 2020).</p>	<p>Ministère de la Santé.</p> <p>Institut national de la santé (INS selon l'acronyme espagnol).</p>
République dominicaine	Communiqué : CONABIOS pendant la pandémie de COVID-19 (avril 2020).	Conseil national de la bioéthique en recherche (CONABIOS selon l'acronyme espagnol).

CER : comité d'éthique de la recherche

Source : Adapté de Palmero A, Carracedo S, Cabrera N, Bianchini A. Governance frameworks for COVID-19 research ethics review and oversight in Latin America: An exploratory study. BMC Med Ethics. 2021;22(147). Disponible sur : <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00715-2>

Par conséquent, les recherches ont été menées très rapidement. Moins de six mois après la déclaration de la pandémie, 285 des 5213 entrées enregistrées dans la Plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques de l'OMS (ICTRP) concernaient l'Amérique latine et les Caraïbes, et 202 étaient décrites comme des *études interventionnelles*. Sur ces 202 études, 170 étaient des essais cliniques menés sur des produits destinés à traiter ou à prévenir la COVID-19 et 75 % ont été menés au Brésil, au Mexique et en Argentine, dans cet ordre (21) (tableau 2 et encadré 3).

Tableau 2. Essais cliniques des pays d'Amérique latine et des Caraïbes enregistrés dans la Plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques, au 19 août 2020

Pays	N ^{bre}
Brésil	71
Mexique	52
Argentine	24
Colombie	15
Cuba	12
Pérou	12
Chili	9
Porto Rico	3
Équateur	2
Honduras	1
République dominicaine	1
TOTAL	202

Source : Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C y Reveiz L. The landscape of COVID-19 clinical trials in Latin America and the Caribbean: Assessment and challenges. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e33. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53150>

Encadré 3. Caractéristiques des essais cliniques menés sur des interventions visant à prévenir ou à traiter la COVID-19 en Amérique latine et dans les Caraïbes, enregistrés dans la Plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques, au 19 août 2020

Caractéristiques (total : 170 essais)

- 141 (45 %) étaient des essais cliniques randomisés.
 - 77 étaient des essais à insu partiel avec groupe témoin.
- 104 (61 %) avaient une taille d'échantillon de 200 individus ou moins.
 - La plus petite taille d'échantillon était de 9 individus.
- Les interventions les plus fréquemment étudiées ont été le plasma de convalescent, l'hydroxychloroquine/la chloroquine (HCQ/CQ) et l'azithromycine (dans cet ordre).
 - 27 essais cliniques monocentriques réalisés sur du plasma de convalescent, la majorité d'entre eux portant sur des échantillons de moins de 100 participants.
 - Au Mexique, sept essais sur le plasma ont inclus 281 participants.
 - Quatorze des 26 études sur l'HCQ/la CQ ont été menées au Brésil.
- 18 % étaient des essais multinationaux, et dans tous les cas, ils impliquaient une collaboration avec un pays situé en dehors de l'Amérique latine et des Caraïbes.
 - Aucun d'entre eux n'impliquait une collaboration entre des pays d'Amérique latine et des Caraïbes.
- 78 % des essais cliniques menés dans un seul pays n'avaient pas de commanditaire commercial.

Note : Les essais cliniques présentés ici ont été menés dans les pays suivants (classés par nombre d'essais cliniques enregistrés, du plus élevé au plus faible) : Brésil, Mexique, Argentine, Colombie, Cuba, Pérou, Chili, Porto Rico, Équateur, Honduras et République dominicaine.

Source : Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C y Reveiz L. The landscape of COVID-19 clinical trials in Latin America and the Caribbean: Assessment and challenges. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e33. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53150>

En réalisant un nombre élevé d'études et, plus particulièrement, d'essais cliniques, la Région a réagi rapidement à la pandémie de COVID-19, ce qui est très positif (22, 23). Cependant, la tendance à réaliser des essais de petite taille, répétitifs, et des études qui ne sont pas conçues pour produire des conclusions significatives sur la sécurité et l'efficacité des interventions reste un défi majeur (21). Il est donc urgent de tirer les leçons de cette expérience pour faire en sorte que, lors d'une future urgence sanitaire, les recherches menées dans la Région aient une grande valeur sociale et scientifique et soient capables de répondre rapidement aux questions de recherche afin d'orienter la réponse d'urgence. Cela implique de renforcer les capacités de recherche locales et d'établir des mécanismes de coordination et de collaboration pour la mise au point d'essais cliniques randomisés au sein d'un même pays, au niveau sous-régional et dans le cadre d'initiatives de recherche régionales et mondiales (21, 22, 23).

En outre, une réponse rapide en matière d'éthique de la recherche n'implique pas l'absence de défis. Au contraire, les défis ont été communiqués aux autorités sanitaires, aux CER et aux chercheurs des différents pays de la Région dans une série de dialogues régionaux au cours desquels ils ont fait l'objet de discussions (tableau 1). Certains défis ont été causés par les mesures initialement prises pour contenir la propagation du virus, qui ont eu des retombées sur les processus de surveillance éthique et ont entravé les processus ordinaires d'obtention du consentement des participants à la recherche, qui se font généralement en personne, utilisent des formulaires papier et nécessitent la signature des participants. La pandémie de COVID-19 a mis en évidence la nécessité de repenser les processus classiques de consentement éclairé et d'en adopter d'autres (par exemple, des systèmes virtuels, électroniques ou audiovisuels) qui s'adaptent aux contraintes de l'urgence sans compromettre la garantie d'une participation volontaire à la recherche (tableau 3).

Tableau 3. Exemples de pays ayant adopté d'autres processus de consentement éclairé pour la participation à la recherche pendant la pandémie de COVID-19

Argentine	A établi que les mécanismes habituels de recueil du consentement peuvent ne pas être adéquats et a permis l'adoption d'autres processus, qui doivent être justifiés et enregistrés dans le dossier médical (Résolution n° 908/2020, Lignes directrices éthiques et opérationnelles pour l'évaluation éthique accélérée de la recherche sur les êtres humains liée à la COVID-19 [12 mai 2020]).
Brésil	A permis le recours à d'autres processus de consentement éclairé que ceux en usage, qui pourraient être mis en œuvre par le biais d'outils numériques ou de plateformes électroniques (Lignes directrices pour la conduite de la recherche et des activités des CER pendant la pandémie de COVID-19 causée par le SARS-COV-2 [9 mai 2020]).
Pérou	A établi que les processus de consentement éclairé seront menés à l'aide d'outils numériques (appel téléphonique, courrier électronique) et oralement, en présence d'un témoin (Résolution principale n° 139-2020-J-OPE/INS, Lignes directrices pour la conduite des essais cliniques pendant la pandémie de COVID-19 [26 juin 2020]).

CER : comité d'éthique de la recherche

La durée de la pandémie a également posé de nombreux défis imprévus qui ont conduit, par exemple, à modifier les stratégies de surveillance éthique de la recherche tout au long de la pandémie (chapitre 3). D'autres défis ont trait à la fragilité des systèmes d'éthique de la recherche et à la nécessité permanente de renforcer les capacités en matière d'éthique de la recherche, en particulier dans les domaines qui occupent une place importante dans les situations d'urgence sanitaire, comme les essais de provocation sur l'humain pour lesquels, pendant la pandémie, l'OMS a produit

des orientations générales en matière d'éthique (24) et des orientations visant exclusivement la COVID-19 (25).

Cette publication s'appuie sur l'expérience régionale qui a conduit à réviser et à compléter le guide éthique de l'OPS pour la COVID-19. Son objectif est de consolider les processus d'apprentissage en cours et de faciliter la mise en œuvre de conseils pour catalyser la recherche éthique dans les futures urgences causées par des épidémies, des flambées de maladies ou des catastrophes naturelles.

CHAPITRE 2.

COMMENT RENFORCER LA CONFIANCE DANS LES RECHERCHES MENÉES EN SITUATION D'URGENCE? TRANSPARENCE ET ENGAGEMENT DU PUBLIC

Catalyser la recherche éthique en situation d'urgence suppose que les autorités sanitaires, les chercheurs, les établissements de recherche et les CER assument certaines responsabilités. Cependant, la conduite de la recherche n'incombe pas exclusivement à ces parties prenantes. La recherche n'est possible que si des personnes sont prêtes à participer aux études et si des communautés sont prêtes à les accueillir. Sans cette généreuse contribution à la production de connaissances, il ne serait pas possible de mener des recherches, en particulier dans les situations d'urgence, où une action rapide et concertée est nécessaire.

La recherche a pour but ultime de bénéficier aux populations en comprenant mieux l'agent pathogène en question afin d'orienter la réponse de santé publique, et en découvrant des interventions sûres et efficaces pour son identification, sa prévention et son traitement. Cependant, la pandémie de COVID-19 a mis en évidence que ce bénéfice, qui suppose la mise en œuvre réussie des résultats de la recherche, n'est pleinement atteint que si l'on a confiance dans la recherche et dans les autorités qui la supervisent et agissent en fonction de ces résultats.

En effet, la pandémie a contribué à rapprocher la recherche de la population : la recherche n'est plus un sujet discuté uniquement entre experts. La recherche a été médiatisée et fait partie des conversations sociales. Cependant, la pandémie a également mis en lumière certains des défis auxquels l'Amérique latine et les Caraïbes étaient confrontées avant le coronavirus, comme le manque d'information du public sur la conduite de la recherche en santé, les bénéfices qui en découlent et les garanties nécessaires pour mener une recherche éthique. En outre, dans certains domaines, il existe une perception négative de la recherche faisant appel à des participants humains et une méfiance à l'égard de la recherche et des nombreuses entités qui la mènent ou la supervisent.

Il est difficile de mener des recherches dans ce scénario, surtout en cas d'urgence sanitaire qui pose le défi supplémentaire de maintenir la confiance du public dans la recherche (1). Cela a été particulièrement problématique pendant la pandémie de COVID-19 : la prolifération de fausses informations qui ont circulé en ligne et sur les médias sociaux a miné la confiance et ajouté la tâche de corriger ces informations par la transmission de données véridiques et faciles à comprendre pour le grand public.

La transparence est un élément clé de la gouvernance éthique de la recherche qui, dans les situations d'urgence sanitaire, est indispensable pour promouvoir la confiance du public dans la recherche et la réponse de santé publique. En effet, la pandémie a révélé l'urgence d'agir pour renforcer la transparence de la recherche. Si la société et toutes les parties prenantes savent quelles recherches sont menées et quels mécanismes sont en place pour garantir que la recherche est menée de manière éthique, elles seront plus disposées à contribuer aux efforts de recherche et à avoir confiance dans leurs

résultats, et à exiger que tous les aspects de la réponse soient étayés par des données scientifiques (encadré 4). Les populations doivent également être continuellement informées de l'importance de mener des recherches pendant l'urgence et, si une intervention non prouvée est proposée en dehors d'un protocole de recherche pendant l'urgence, il doit être clairement communiqué qu'il ne s'agit pas de recherche et que les orientations pertinentes pour ce scénario doivent être suivies (chapitre 5).

Encadré 4. Exemples d'initiatives prises par les autorités nationales pour renforcer la communication transparente sur les recherches en cours pendant la pandémie de COVID-19

Argentine : l'Administration nationale des médicaments, des aliments et de la technologie médicale (ANMAT selon l'acronyme espagnol) publie sur son site Web les essais cliniques sur la COVID-19 au fur et à mesure qu'ils sont autorisés. Voir : <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>. Le ministère de la Santé a créé un observatoire de la recherche sur la COVID-19 dans le but de maintenir un registre actualisé des études qui ont été approuvées par les CER du pays. Il peut être consulté ici : <https://www.argentina.gob.ar/salud/investiga/investigaciones>.

Brésil : la Commission nationale d'éthique de la recherche (CONEP selon l'acronyme portugais) a créé l'Observatoire de la plateforme brésilienne, qui a été conçu avant la pandémie mais a été lancé avec l'enregistrement des recherches sur la COVID-19 menées sur des sujets humains. Pour plus d'informations, voir : <https://observatoriopb.cienciasus.gov.br/>

Colombie : l'Institut national de surveillance des médicaments et des aliments (INVIMA selon l'acronyme espagnol) a créé un site sur son site Web pour informer sur les essais cliniques sur la COVID-19. Bien que le site soit actuellement désactivé, des informations sur les essais cliniques approuvés sont disponibles sur : <https://app.invima.gov.co/oficinavirtual/knowledgebase.php?article=14>.

Pérou : En plus d'exiger l'enregistrement de tous les essais cliniques (y compris ceux sur la COVID-19) dans le Registre péruvien des essais cliniques (REPEC selon l'acronyme espagnol), qui fait partie de l'ICTRP, l'Institut national de la santé (INS selon l'acronyme espagnol) a commencé à exiger l'enregistrement d'autres études sur la COVID-19 dans le Registre des projets de recherche en santé (PRISA selon l'acronyme espagnol). Voir : <https://repec.ins.gob.pe> et <https://prisa.ins.gob.pe>, respectivement.

CER : comité d'éthique de la recherche ; recherche ; ICTRP : International Clinical Trials Registry Platform (plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques)

Une action systématique et proactive est nécessaire pour assurer la transparence des informations concernant les études et leur déroulement. Pourtant, la confiance dans la recherche exige également un engagement approprié des communautés qui ont accueilli les études, ainsi qu'un traitement équitable de celles-ci et des participants à la recherche. De plus, avant même que la recherche ne commence, il est nécessaire de solliciter la contribution de la communauté pour s'assurer que l'étude répond aux besoins et aux priorités locaux et que sa conception est acceptable pour la population qui l'accueillera. Cet engagement est essentiel en situation d'urgence, car il garantit la valeur sociale de la recherche et favorise la confiance dans les interventions qui en découlent. Dans la mesure où les urgences sanitaires ont des répercussions sur la société dans son ensemble, l'engagement doit se faire à ce niveau et pas seulement au niveau de certaines communautés (comme c'est le cas, par exemple, lorsqu'une étude ne concerne que les personnes touchées par une maladie particulière). L'engagement du public facilite également les processus de consentement qui ont tendance à être plus difficiles pendant les urgences (26).

Tout au long du déroulement de la recherche, et après sa conclusion, les participants à la recherche et les communautés qui ont accueilli l'étude doivent être traités avec respect et équité. Il faut les informer des résultats de l'étude et s'assurer qu'ils reçoivent ce qui a été jugé équitable lors du lancement de l'étude ; par exemple, l'accès dans un délai raisonnable à l'intervention qui a résulté de l'étude à laquelle ils ont contribué. Si les participants à la recherche et leurs communautés ne sont pas traités avec respect et équité, il sera impossible de maintenir la confiance dans la recherche.

En résumé, il est impératif de prendre des mesures pour renforcer la confiance dans la recherche et dans les interventions dont la recherche prouve la sécurité et l'efficacité. Le renforcement de la confiance dans la recherche est un élément fondamental de la préparation à l'éthique en cas d'urgence, et un aspect crucial de la gouvernance éthique de la recherche. Pour y parvenir, les différentes parties prenantes doivent prendre diverses mesures qui ne se limitent pas aux scénarios d'urgence sanitaire.

2.1. Actions pour les autorités nationales

1. Assurer l'enregistrement de toutes les recherches faisant appel à des participants humains dont la réalisation a été approuvée dans le pays, afin que les informations sur les études soient mises à la disposition du public et facilement accessibles.
 - a. Exiger l'enregistrement des essais cliniques dans un registre accrédité par l'OMS, c'est-à-dire un registre qui alimente l'ICTRP (27), avant de recruter des participants.
 - Cette exigence devrait s'appliquer à tous les essais cliniques, définis comme toutes les études dans lesquelles les participants sont prospectivement affectés à une intervention liée à la santé, et pas seulement à ceux qui étudient les médicaments et les dispositifs médicaux. L'inclusion de tous les essais cliniques dans l'ICTRP garantit que leurs informations sont publiques et qu'ils sont identifiables par une seule recherche au niveau mondial. Les pays n'ont pas besoin d'avoir leur propre registre accrédité par l'OMS pour s'assurer que tous les essais qui y sont réalisés apparaissent dans l'ICTRP. Il suffit d'exiger (par exemple, par une résolution ministérielle) l'enregistrement des essais dans tout registre faisant partie de l'ICTRP et permettant l'enregistrement des essais cliniques d'autres pays (par exemple, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) dans la Région des Amériques).
 - Les CER et les autorités réglementaires qui supervisent les essais cliniques doivent exiger des chercheurs qu'ils fournissent les informations concernant le registre de l'essai avant de recruter le premier participant et qu'ils les incluent dans les documents de consentement éclairé de l'étude.
 - Conformément aux normes de l'OMS, les chercheurs devraient également être tenus d'ajouter les résultats des essais au registre dès qu'ils sont disponibles (28).
 - b. Mettre à la disposition du public une liste contenant les informations de base sur les études menées dans le pays qui font appel à des participants humains.
 - Le site Web de l'autorité sanitaire compétente doit comporter une liste de toutes les études sur des sujets humains qui sont menées dans le pays. Bien que cela soit conseillé en général, il est raisonnable de donner la priorité aux études faisant appel à des participants humains qui sont liées à l'urgence sanitaire. Pour les essais cliniques, le code ICTRP de l'essai ou l'hyperlien vers l'entrée du registre doit être inclus sur le site Web.

- Les CER peuvent être tenus de fournir périodiquement à l'autorité de surveillance une liste des études qu'ils ont approuvées, afin d'alimenter ce site et de maintenir les informations à jour.
 - c. Exiger l'enregistrement des interventions non prouvées qui sont exceptionnellement proposées en dehors de la recherche pendant l'urgence dans un registre différent qui les distingue des interventions proposées dans le cadre de la recherche. Ces informations doivent être mises à la disposition du public ; par exemple, publiées sur le site Web de l'autorité sanitaire compétente et diffusées par l'entremise d'autres canaux appropriés pour fournir des informations au public pendant l'urgence sanitaire (chapitre 5).
2. Conserver les dossiers sur les études que les CER ont évaluées et n'ont pas approuvées et les transmettre, si nécessaire, à d'autres CER qui sont invités à évaluer le même protocole.
 - a. Établir des mécanismes pour recueillir périodiquement auprès des CER les informations sur les études qui ont été évaluées et non approuvées, et pour les transmettre (avec la décision correspondante) aux CER qui en font la demande.
 3. Informer la société sur la manière dont la recherche est menée et sur les mécanismes permettant de garantir son caractère éthique.
 - a. Établir des stratégies de communication pour informer le public, par différents canaux (médias sociaux, sites Web, annonces dans les espaces publics, etc.), de l'importance de mener des recherches lors de la réponse aux situations d'urgence, de la manière dont la recherche est menée et des garanties pour assurer la protection et le traitement éthique des participants tout au long de l'étude, ce qui inclut la surveillance éthique par les CER. À cette fin, les autorités peuvent utiliser et adapter les ressources de communication élaborées par l'OPS (tableau 4). Il est également important de créer des canaux de communication pour que la population puisse demander et obtenir des éclaircissements sur la recherche et sa gouvernance éthique.

Tableau 4. Ressources de communication élaborées par l'Organisation panaméricaine de la Santé pendant la pandémie de COVID-19

Vidéos courtes	<ul style="list-style-type: none"> • Why is fighting COVID-19 a group effort? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=5-8v826Rk1c • What is needed to fight COVID-19? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=O11acaLa8_Y • Pourquoi les scientifiques changent-ils d'avis? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=QxcCeb5PbrM • Pourquoi faut-il se faire vacciner contre le COVID-19? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=EpXosy9C03Q • Quand la recherche en santé nécessite-t-elle un examen éthique? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=ysIvK60i7bQ • Qu'est-ce qu'un comité d'éthique de la recherche examine? [YouTube]. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=6NK34OECrgU
Cartes pour les médias sociaux	<ul style="list-style-type: none"> • Ethics and research. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : https://who.canto.global/s/QFV49?viewIndex=0&from=curatedView&display=curatedView • Research with children. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.paho.org/en/documents/social-media-cards-research-children-0
Infographies	<ul style="list-style-type: none"> • Ethics and research - 10 key points about research during the pandemic. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : https://www.paho.org/en/documents/infographic-ethics-research-10-key-points-about-research-during-pandemic • Why should we include children in health research? Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.paho.org/en/documents/infographic-why-should-we-include-children-health-research • When does research need ethics review? Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.paho.org/en/documents/infographic-when-does-research-need-ethics-review • What does a research ethics committee review? Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : https://www.paho.org/en/documents/infographic-what-does-research-ethics-committee-review

2.2. Actions pour les chercheurs

1. Inclure dans les protocoles de recherche un plan d'engagement du public, dès les étapes de la planification de l'étude et tout au long de celle-ci, avec un budget adéquat pour la mener à bien. Pour engager le public, les équipes de recherche doivent établir des canaux de communication bidirectionnels transparents et durables entre le public (y compris les participants potentiels à la recherche) et les chercheurs, et utiliser des approches adaptées aux situations d'urgence, comme des réunions et des forums sur des plateformes virtuelles et des médias sociaux. Le plan doit également garantir que les résultats de la recherche sont communiqués aux participants à la recherche en utilisant un langage convivial.
2. Assurer un suivi rigoureux des études. Cela implique de se tenir au courant des données probantes qui peuvent émerger pendant l'urgence et avoir une incidence sur les recherches en cours. Les chercheurs doivent maintenir une communication continue avec les CER au cas où des modifications seraient nécessaires pour garantir que les études restent éthiques (chapitre 4).
3. Diffuser rapidement les résultats de la recherche afin d'orienter la prise de décision (29, 30). Les chercheurs (y compris ceux qui travaillent au sein d'organismes gouvernementaux) ont le devoir de rendre leurs résultats de recherche accessibles au public sans délai. Cela implique de communiquer rapidement les résultats de la recherche à l'autorité sanitaire, en incluant toutes

les informations pertinentes, en les publiant dans des revues en libre accès et en les ajoutant aux registres qui alimentent l'ICTRP (28). Les chercheurs doivent également promouvoir d'autres recherches, ce qui implique de transmettre des données et des échantillons à d'autres chercheurs dans la mesure où il est possible de le faire de manière éthique (chapitre 6).

2.3. Actions pour les comités d'éthique de la recherche

1. Mettre à la disposition du public une liste des études liées à l'urgence sanitaire qui ont été évaluées et les décisions prises à leur sujet (approuvées ou non), ainsi que la liste des interventions non prouvées proposées en dehors de la recherche qui ont été évaluées (chapitre 5).
2. Informer le public (par exemple, par le biais de pages Web ou de médias sociaux) de l'objectif des CER et de leur rôle pendant les urgences sanitaires, et communiquer, au besoin, sur les aspects éthiques de la recherche faisant appel à des participants humains qui pourraient être difficiles en cas d'urgence ou perçus comme problématiques (par exemple, pourquoi l'utilisation d'un placebo peut être acceptable dans une étude si un produit a déjà été autorisé ou lorsque les participants pourraient avoir accès aux interventions étudiées) ou si des complications surviennent pendant le déroulement de la recherche.

2.4. Actions pour les organismes de financement de la recherche

1. Exiger que tous les essais cliniques financés soient inclus prospectivement dans un registre qui alimente l'ICTRP, et que leurs résultats soient ajoutés dans le registre correspondant en temps utile.
2. Encourager ceux qui reçoivent des fonds pour la recherche à publier une liste des études qu'ils mènent et qui font appel à des participants humains, par exemple sur le site Web de l'établissement ou par le biais d'autres mécanismes établis par l'autorité sanitaire.
3. Exiger la publication rapide des résultats des recherches financées dans des revues en libre accès.

CHAPITRE 3.

COMMENT FAIRE EN SORTE QUE L'ÉVALUATION ET LE SUIVI DE L'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE PAR LES COMITÉS D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE SOIENT SOUPLES ET RIGoureux EN SITUATION D'URGENCE ?

Dans les situations d'urgence sanitaire comme dans les circonstances normales, tout projet de recherche faisant appel à des participants humains doit être soumis à un CER pour évaluation et obtenir l'approbation de ce dernier avant d'être mis en œuvre. Les recherches portant sur des sujets humains menées en réponse à une urgence doivent respecter les normes éthiques habituelles et prendre en compte les précautions supplémentaires qui peuvent être pertinentes en raison de l'urgence (1). Afin d'être en mesure de mener rapidement des recherches éthiques urgentes en cas d'urgence sanitaire, les CER doivent procéder à des évaluations éthiques accélérées sans compromettre leur rigueur. Il est donc nécessaire d'adapter et de rechercher des solutions de rechange aux processus habituels de surveillance de l'éthique, qui comprennent l'évaluation et le suivi de la recherche (encadré 5).

Encadré 5. Surveillance de l'éthique par les comités d'éthique de la recherche

1. **Évaluation** éthique des projets de recherche portant sur des participants humains avant le début des projets.
2. **Suivi** de la recherche approuvée tout au long de l'étude (également appelé *surveillance*, dans un sens plus précis).

Pour adapter l'évaluation et le suivi de l'éthique par les CER aux contextes d'urgence, il faut, d'une part, éviter les processus d'évaluation multiples et répétitifs par divers CER et, d'autre part, veiller à ce que chaque processus d'évaluation de l'éthique soit souple, rapide et rigoureux. Pour éviter la répétition des processus d'évaluation, les autorités compétentes devraient définir à l'avance la stratégie (ou la combinaison de stratégies) d'organisation de la surveillance éthique de toutes les recherches portant sur des sujets humains qui est la mieux adaptée à leur contexte. Quelle que soit la stratégie choisie, les CER participant à la surveillance éthique des études liées à l'urgence doivent à leur tour adopter des procédures rapides et suffisamment souples pour que les évaluations et le suivi ultérieur soient effectivement effectués rapidement et rigoureusement.

3.1. Stratégies organisationnelles

La première tâche des autorités compétentes est de définir la stratégie organisationnelle d'évaluation et de suivi de l'éthique de la recherche la mieux adaptée à leur contexte. Pour agir rapidement

dès le début d'une situation d'urgence, la stratégie doit être définie à l'avance et formalisée par les instruments juridiques correspondants, ainsi que les précautions nécessaires pour la mettre en œuvre de manière efficace et durable (par exemple, en allouant les ressources financières et humaines nécessaires).

Il n'existe pas de formule unique pour la surveillance éthique de la recherche en situation d'urgence. Des stratégies possibles ont été établies et sont présentées sans ordre de préférence (tableau 5). La portée de chaque stratégie peut varier : elle peut s'appliquer à toutes les recherches portant sur des sujets humains liées à une situation d'urgence ou seulement à un sous-ensemble de ces recherches qui a été préalablement défini (par exemple, les études multicentriques ou les essais cliniques). Un schéma organisationnel mixte, comportant plus d'une stratégie, peut également être adopté. En outre, il faut garder à l'esprit que la durée d'une urgence sanitaire peut varier considérablement (de quelques semaines à plusieurs années) et qu'en général, on s'attend à un grand volume de recherches dans les situations d'urgence, ce qui exige une charge de travail importante pour les CER désignés pour assurer la surveillance éthique. Par conséquent, pour que la stratégie choisie soit durable et que la surveillance éthique reste souple, il est raisonnable d'envisager de combiner les stratégies en fonction de la durée de l'urgence et du volume de travail des CER.

Tableau 5. Stratégies organisationnelles possibles pour la surveillance éthique de la recherche en situation d'urgence et exemples de leur utilisation pendant la pandémie de COVID-19

	Estrategia	Ejemplo de uso
Comité <i>ad hoc</i>	Un CER est créé pour procéder à l'évaluation et au suivi éthiques de la recherche liée à l'urgence menée auprès de participants humains pendant la durée de l'urgence.	Le Pérou a créé le Comité national provisoire d'éthique de la recherche pour l'évaluation et la surveillance éthiques des essais cliniques sur la COVID-19. Il est composé de membres des CER accrédités par l'Institut national de la santé et est responsable de la surveillance de tous les essais cliniques sur des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux destinés à la prévention, au diagnostic et au traitement de la COVID-19 menés pendant l'urgence sanitaire.

	Estrategia	Ejemplo de uso
Comité national	Un CER national ou le CER d'une entité gouvernementale nationale se voit confier la responsabilité de l'évaluation éthique et du suivi de la recherche liée à l'urgence menée auprès de participants humains pendant toute la durée de l'urgence.	Au début de la pandémie, la Commission nationale d'éthique de la recherche du Brésil (CONEP selon l'acronyme portugais) a été désignée comme l'entité nationale chargée de la surveillance éthique de la recherche liée à la COVID-19. Cependant, étant donné l'augmentation considérable des protocoles soumis à examen, la CONEP a limité son champ d'action à un sous-ensemble de la recherche sur la COVID-19 (essais cliniques et recherche sur la santé mentale, entre autres) et a établi que le reste des études devait être soumis d'urgence au CER correspondant. Au Panama, les protocoles de recherche portant sur les urgences sanitaires, les catastrophes et les épidémies doivent être soumis au Comité national de bioéthique de la recherche (CNBI selon l'acronyme espagnol) en vue d'assurer leur surveillance en matière d'éthique. Cependant, pendant la pandémie de COVID-19, les procédures de fonctionnement du CNBI ont été modifiées pour déléguer à sept CER institutionnels la surveillance des recherches sur la COVID-19 non considérées comme étant associées à un risque élevé (études d'observation ou études expérimentales qui n'impliquent pas la mise au point de nouvelles interventions thérapeutiques ou de produits commerciaux).
Comité extra-territorial	Divers États (par exemple, d'une région ou d'une sous-région) établissent un CER ou délèguent à un CER existant la responsabilité de l'évaluation et du suivi éthiques et de la recherche liée à l'urgence qui doit être menée dans leur pays ou territoire auprès de participants humains, pendant la durée de l'urgence.	
Comité provincial ou infranational	En fonction de la structure gouvernementale du pays, un CER nouvellement créé ou un CER existant, à chaque niveau infranational, est chargé de l'évaluation éthique et du suivi de la recherche liée à l'urgence qui sera menée à ce niveau auprès de participants humains pendant la durée de l'urgence.	

	Estrategia	Ejemplo de uso
Comités institutionnels	<p>Un ou plusieurs CER institutionnels sont chargés de l'évaluation et du suivi éthiques des recherches liées à l'urgence et impliquant des participants humains, qui seront menées dans le pays pendant la durée de l'urgence. La sélection d'un comité ou d'un autre peut être fondée sur divers critères, dont, par exemple, l'expérience du CER, sa capacité opérationnelle, son affiliation à un établissement de santé comptant un grand nombre de patients concernés, le sujet de la recherche et les risques liés aux études.</p> <p>Il peut également être décidé que les CER institutionnels existants dans le pays sont responsables de l'évaluation et du suivi éthiques de la recherche sur les êtres humains en situation d'urgence, comme dans les situations normales.</p>	<p>En Argentine, la surveillance éthique est restée organisée au niveau institutionnel pendant la pandémie, et l'autorité sanitaire a émis des recommandations pour que les CER établissent des procédures opérationnelles garantissant une évaluation éthique rapide et rigoureuse des recherches liées à la COVID-19.</p>

CER : comité d'éthique de la recherche

Il convient de noter que les urgences sanitaires sont caractérisées par l'incertitude et des scénarios changeants. La mise en œuvre de ces stratégies organisationnelles exige donc des efforts soutenus de la part des parties prenantes, surtout dans le cas d'une urgence de longue durée comme la pandémie de COVID-19. Les autorités doivent évaluer en permanence les stratégies qu'elles ont mises en œuvre et les adapter si nécessaire aux circonstances et aux besoins d'une urgence particulière. Le Brésil et le Panama illustrent l'adaptation de l'organisation de la surveillance éthique de la recherche à l'évolution des exigences de la pandémie de COVID-19.

Opter pour une stratégie faisant intervenir plus d'un CER dans l'examen des mêmes protocoles de recherche pendant l'urgence peut entraîner des difficultés pratiques pour la surveillance des études multicentriques. Pour cette raison, les CER doivent mettre en place des procédures coordonnées afin de rationaliser les évaluations, d'éviter la répétition des activités sur le site et de ne pas perdre de temps ou d'occasions de recherche. Dans ces cas, il est recommandé que les CER se mettent d'accord sur un comité unique dont l'évaluation de chaque protocole et la décision le concernant engageront les autres CER. Ceci peut être réalisé en établissant les responsabilités du CER chargé de l'évaluation (par exemple, le suivi et les communications). Une mesure adoptée pendant la pandémie de COVID-19 dans certaines régions d'Argentine (Buenos Aires et ville de Buenos Aires) comptant un nombre élevé de CER institutionnels en est un bon exemple. Face à la soumission d'essais cliniques multicentriques, les autorités compétentes ont mis en place des processus pour convoquer des réunions rassemblant tous les CER qui devaient examiner les essais, dans le but de procéder à un examen conjoint et de s'entendre sur les décisions à prendre.

Enfin, en cas d'urgence sanitaire, il convient d'envisager le rôle des CER dans l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche (chapitre 5). Il est important d'établir une stratégie qui définit également quels CER seront responsables de la surveillance éthique de l'utilisation d'interventions non prouvées.

3.2. Procédures de fonctionnement des comités d'éthique de la recherche

Toutes les stratégies organisationnelles pour la surveillance éthique de la recherche en situation d'urgence doivent envisager des procédures opérationnelles normalisées (PON) rapides et flexibles qui garantissent une évaluation rapide et rigoureuse de la recherche et un suivi souple et adéquat des études en cours. Il est important de souligner que les PON doivent être suffisamment flexibles pour adapter le fonctionnement des CER aux exigences posées par l'urgence sanitaire, en particulier lorsque les urgences se poursuivent pendant une longue période.

Les sujets les plus pertinents à prendre en compte dans les PON sont énumérés ci-dessous et divisés en trois sections. La première section (organisation interne du comité d'éthique de la recherche) présente les aspects liés à l'organisation et à la structure du CER qui lui sont nécessaires pour fonctionner efficacement en cas d'urgence. La deuxième section (processus d'évaluation éthique) présente les points les plus importants pour assurer une évaluation éthique rapide. Enfin, la troisième section (suivi éthique) comprend les aspects généraux liés au suivi des études menées en situation d'urgence.

L'annexe 1 présente un modèle de PON que les CER peuvent utiliser pour les urgences sanitaires.

3.2.1. Organisation interne du comité d'éthique de la recherche

Composition d'un CER dans les situations d'urgence. Les professionnels de la santé ayant des connaissances pertinentes liées à l'urgence doivent être inclus, et l'augmentation du nombre de membres du CER doit être envisagée. Les membres doivent être disponibles pour évaluer rapidement les protocoles. Pour ce faire, il est conseillé de recenser les membres du comité qui peuvent s'engager à respecter les délais et qui possèdent les connaissances et l'expertise pertinentes avant que les protocoles ne soient affectés à l'évaluation. Si le CER ne dispose pas de membres présentant les caractéristiques requises, il peut convoquer des experts nationaux ou internationaux, qui ne font pas partie du CER, pour servir de consultants indépendants ou d'examineurs externes *ad hoc*.

Sélection et recrutement de consultants indépendants. Il est conseillé de recenser des experts (chercheurs, professionnels de la santé, spécialistes des sciences sociales, méthodologistes, éthiciens, etc.) sur les questions liées à l'intervention d'urgence et de confirmer leur disponibilité à l'avance, afin que le CER puisse compter sur leur soutien pour l'évaluation d'études particulières, si nécessaire. Le CER doit déceler et gérer de manière adéquate les conflits d'intérêts que les consultants pourraient avoir, et adopter des mesures pour préserver la confidentialité des informations. Il est possible que les membres du comité ne soient pas disponibles pour effectuer des évaluations rapides parce qu'ils participent à l'intervention d'urgence ou sont touchés par la maladie. Dans ce cas, les consultants peuvent être appelés à servir en tant que membres *ad hoc* du comité, ayant une pleine capacité de décision.

Formation des membres. Les membres et les consultants invités à servir en tant que membres *ad hoc* doivent posséder des connaissances sur l'éthique de la recherche faisant appel à des sujets humains, y compris les questions éthiques soulevées par la recherche dans des situations d'urgence.

Secrétariat du CER. Il est indispensable que le CER soit doté d'un secrétariat qui lui apporte un soutien permanent et dispose des ressources nécessaires pour assurer le bon fonctionnement du comité en cas d'urgence. Étant donné que la gestion de l'information et des communications du CER sera virtuelle, le personnel du secrétariat devra savoir utiliser les outils numériques et électroniques pertinents.

Mécanismes de communication et de coordination. Des procédures permettant d'assurer une communication et une coordination efficaces des activités entre les CER et les autorités sanitaires doivent être établies. Idéalement, les activités des CER et des autorités sanitaires, telles que l'autorité nationale de réglementation (ANR) chargée d'autoriser les essais cliniques, doivent être menées simultanément (31).

Registre numérique et archivage de la documentation. Toute la documentation doit être enregistrée et archivée numériquement. Il est important que les plateformes ou programmes utilisés garantissent la confidentialité des informations.

3.2.2. Processus d'évaluation éthique

Communications et soumission de la documentation électronique. L'utilisation d'outils numériques tels que le courrier électronique ou la messagerie texte facilite et rationalise les communications du CER avec ses membres ainsi qu'avec les chercheurs, les autorités et les autres agents participant aux études. Ces outils sont adéquats dans les scénarios dans lesquels des restrictions de mouvement pourraient être imposées à la population pour gérer l'urgence, et leur utilisation doit donc être encouragée tant que la confidentialité des informations est garantie. Les plateformes en ligne pour l'évaluation des protocoles de recherche telles que ProEthos (32) facilitent le travail du comité et réduisent considérablement le temps nécessaire à la soumission de la documentation. Si le comité ne dispose pas d'un système en ligne, il doit demander que tous les documents soient soumis par le biais d'autres outils numériques. Les membres du comité et les chercheurs doivent fournir au CER une adresse électronique et un numéro de téléphone portable comme canal de communication et s'engager à les consulter régulièrement pendant l'urgence. De même, le comité doit disposer d'une adresse électronique unique pour recevoir, traiter et enregistrer les documents et les informations.

Flexibilité dans les exigences relatives à la soumission des documents. L'évaluation des études ne doit pas être retardée par des formalités (par exemple, documents complémentaires manquants ou signatures sur des documents). Les CER doivent demander aux chercheurs de régler les questions en suspens dans un délai raisonnable, pendant que le CER évalue l'étude.

Mécanismes permettant de recenser et de hiérarchiser les recherches. Des mécanismes doivent être mis en place pour déterminer, parmi les protocoles soumis, ceux qui sont liés à l'urgence sanitaire et prioriser leur évaluation. Le CER doit également disposer de critères permettant d'établir un ordre de priorité parmi les protocoles de recherche liés à l'urgence, en fonction des besoins sanitaires et des objectifs des études.

Réunions virtuelles. Les réunions devraient se dérouler virtuellement, par le biais d'appels vidéo ou téléphoniques, afin d'éviter d'exposer les membres du comité au risque d'infection et de faciliter les réunions compte tenu des restrictions de mouvement qui pourraient être imposées en cas d'urgence. On peut demander aux chercheurs de se joindre à l'appel ou à la réunion virtuelle s'il est nécessaire de leur poser des questions. Il est donc conseillé d'informer à l'avance les chercheurs de la date et de l'heure de la réunion, afin qu'ils puissent être disponibles.

Évaluation et prise de décisions échelonnées. Il est possible que la majorité des membres du comité soient débordés par des tâches liées à la réponse à l'urgence sanitaire ou touchés par la maladie, ce qui pourrait compliquer leur participation aux réunions virtuelles. Dans ce cas, et afin de ne pas changer le quorum nécessaire, les comités peuvent avoir recours à des délibérations et des prises de décisions échelonnées. Par exemple, les membres du comité peuvent partager leur analyse

par le biais d'outils numériques, et délibérer et prendre des décisions ultérieurement de la même manière.

Quorum réduit. Compte tenu du caractère exceptionnel de l'urgence, un quorum de membres inférieur à la normale peut être autorisé. Le nombre de membres du comité ainsi que leur expérience et leurs connaissances pertinentes pour l'évaluation des études doivent être pris en compte. Si les membres ne peuvent pas assister à des réunions virtuelles, ils peuvent envoyer leurs commentaires, questions et évaluations par voie électronique et être comptabilisés pour le quorum.

Procès-verbal. Toutes les actions et décisions du comité doivent être consignées dans un procès-verbal. Ces procès-verbaux peuvent être préparés et communiqués grâce à des outils numériques et approuvés ou signés électroniquement. Une fois l'urgence passée, les procès-verbaux peuvent être inclus dans les dossiers officiels du CER.

Délais serrés. Les évaluations simplifiées sont justifiées par la nécessité de répondre en temps voulu. Il est donc nécessaire de fixer des délais serrés pour l'évaluation des protocoles, la tenue de réunions, l'envoi de communications aux chercheurs, la réception de leurs réponses et la publication des décisions finales du CER. Bien que le temps nécessaire au CER pour émettre une décision dépende de divers facteurs (complexité, état d'avancement et rigueur technique de l'étude, nombre d'observations, temps de réponse des chercheurs, durée des sessions, et autres), des délais tels que les suivants doivent être respectés :

1. Le protocole de recherche doit être envoyé aux membres pour évaluation dans les 24 heures suivant sa réception.
2. Les membres du comité ne doivent pas prendre plus de 72 heures pour évaluer le protocole de recherche.
3. La réunion doit avoir lieu dès que les membres ont terminé leur évaluation.
4. La communication aux chercheurs après l'évaluation par le comité doit se faire le plus rapidement possible après la réunion.
5. Les chercheurs doivent répondre au comité dans les 48 heures.

Il est important de considérer que les délais fixés par le CER peuvent être ajustés en fonction du contexte et des besoins de l'urgence.

Surveillance éthique de l'utilisation d'interventions non prouvées en dehors de la recherche. Des procédures doivent être envisagées pour la surveillance des interventions non prouvées proposées en dehors de la recherche afin de s'assurer qu'elles respectent les critères éthiques établis dans le cadre MEURI (*Monitored emergency use of unregistered and experimental interventions– utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence*) (chapitre 5).

3.2.3. Suivi éthique

Comme dans les circonstances ordinaires, les CER ont l'obligation de surveiller les études du début à la fin, car leur acceptabilité éthique peut changer au cours de leur mise en œuvre. En cas d'urgence sanitaire, le suivi des recherches peut être échelonné ou effectué à distance afin d'éviter de faire courir des risques aux membres du comité ou d'entraver les soins aux patients ou le fonctionnement des centres de prestation de soins de santé. Le suivi éthique doit également être effectué plus fréquemment compte tenu de la production rapide de nouvelles données scientifiques (chapitre 4).

CHAPITRE 4.

COMMENT ASSURER L'ACCEPTABILITÉ ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE EN RÉPONSE AUX NOUVELLES DONNÉES PROBANTES ?

Après avoir effectué une analyse rigoureuse, les CER doivent approuver les projets de recherche qui respectent les normes éthiques et les suivre jusqu'à leur conclusion, car leur acceptabilité éthique peut changer. Par exemple, une étude peut cesser d'avoir une valeur sociale si la question à laquelle elle vise à répondre a été résolue par une autre étude ayant produit des données probantes de qualité. Une étude peut également cesser d'avoir un rapport risques-bénéfices favorable si l'intervention étudiée s'avère plus risquée que prévu ou si un traitement efficace a déjà été trouvé pour la maladie étudiée. Un processus de consentement peut cesser d'être adéquat parce qu'il n'informe pas les participants potentiels des autres traitements qui sont maintenant disponibles mais qui ne l'étaient pas au commencement de l'étude (1).

Dans les situations d'urgence, où les données probantes sont produites rapidement pour améliorer la réponse, les protocoles de recherche qui étaient initialement acceptables sur le plan éthique peuvent rapidement ne plus l'être. De nouvelles données scientifiques peuvent avoir une incidence sur la valeur sociale et scientifique des études, sur leur rapport risques-bénéfices et sur d'autres aspects de leur acceptabilité éthique. Par conséquent, la surveillance par le CER des recherches en cours pendant les situations d'urgence pose des défis supplémentaires, et il incombe à la fois aux comités et aux chercheurs de veiller à ce que les recherches restent éthiquement acceptables à la lumière des données probantes les plus récentes (encadré 6). Dans ce contexte, ce chapitre vise à guider l'analyse éthique et les procédures de surveillance de la recherche en réponse à la production rapide de données probantes en situation d'urgence.

Encadré 6. Le cas de l'hydroxychloroquine

Durant la phase initiale de la pandémie, de nombreuses études ont testé l'hydroxychloroquine comme traitement possible de la COVID-19. L'essai clinique RECOVERY (*Randomised evaluation of therapeutics for COVID-19*) a montré l'inutilité de ce médicament comme traitement pour les patients hospitalisés à cause de la COVID-19¹. Par conséquent, d'autres études en cours ont dû être suspendues ou révisées afin d'analyser la possibilité de les modifier. Parmi celles-ci, l'essai clinique *Solidarity* de l'Organisation mondiale de la Santé a procédé à la fermeture du groupe qui étudiait l'hydroxychloroquine². Ce cas illustre comment des essais cliniques qui étaient éthiquement acceptables au début de la pandémie ont cessé de l'être sur la base de nouvelles données probantes.

Note : ¹ Université d'Oxford. Randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY). 2022. Disponible sur : <https://www.recoverytrial.net/>

² Organisation mondiale de la Santé. Essai clinique Solidarity de traitements contre la COVID-19. 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

La recherche en réponse à des situations d'urgence doit être suivie plus souvent que d'habitude en raison de la grande vitesse à laquelle de nouvelles données scientifiques sont produites dans ces scénarios. Les chercheurs sont responsables de la mise à jour continue de leurs connaissances liées à l'étude et, surtout, de l'examen des données scientifiques disponibles à intervalles appropriés. Il est important de souligner que les décisions doivent toujours être prises sur la base de données scientifiques de qualité, qui dépendent à leur tour de conceptions d'études rigoureuses, de la cohérence des résultats, d'intervalles de confiance précis, de l'absence de biais, etc. (33). Pour actualiser leurs connaissances, les chercheurs peuvent s'appuyer sur les dernières revues systématiques et méta-analyses de données scientifiques réalisées par des entités telles que Cochrane ou d'autres organisations reconnues, comme l'OPS et l'OMS, qui synthétisent les données probantes (34) ; et, dans le cas de la COVID-19, par les organisations qui font partie du réseau de données probantes sur la COVID-19, COVID-END (35). Les chercheurs doivent discerner la qualité des données probantes qu'ils évaluent (33) et garder à l'esprit que la valeur des données probantes disponibles peut varier sur une courte période. Il faut également tenir compte du fait que les données probantes peuvent comporter des lacunes concernant des sous-groupes ou des populations particuliers. Il est donc conseillé aux chercheurs d'être attentifs à l'apparition de différents types de publications liées à leur étude (y compris les publications préliminaires) et, de préférence, de prendre des décisions basées sur des études publiées dans des revues scientifiques à comité de lecture (36). Enfin, en cas d'émergence de nouvelles données scientifiques susceptibles d'avoir une incidence sur la justification d'une étude ou sur son déroulement comme établi dans le protocole, les chercheurs doivent évaluer s'il convient de poursuivre, de modifier, de suspendre ou d'annuler l'étude, et informer rapidement le CER de leur plan d'action. Les CER, à leur tour, doivent examiner le protocole, évaluer les mesures proposées par les chercheurs pour garantir que l'étude continue à respecter les normes éthiques, et les approuver le cas échéant.

4.1 Recommandations opérationnelles pour le suivi éthique

Lors de la première évaluation du protocole, le CER doit demander aux chercheurs de justifier leur étude sur la base des données probantes disponibles les plus récentes. Avec l'approbation du protocole, le CER doit établir les modalités et les délais de suivi de la recherche approuvée en fonction du type d'étude et de son niveau de risque. Le plan de suivi doit prévoir des rapports périodiques, dans les délais fixés, pour lesquels les chercheurs doivent justifier la poursuite de l'étude sur la base des nouvelles données probantes disponibles, le cas échéant. Si de nouvelles données probantes modifient la conduite de l'étude, les chercheurs doivent indiquer les mesures qu'ils prendront.

En plus de la présentation périodique des rapports mentionnée précédemment, les chercheurs doivent immédiatement informer le CER s'ils ont connaissance de nouvelles données probantes qui pourraient modifier le déroulement de l'étude et justifier la manière dont ils vont procéder en conséquence. Si le CER prend connaissance de nouveaux éléments qui remettent en question la conduite d'une étude, il doit demander aux chercheurs un rapport justifiant la manière de procéder en réponse à ces éléments.

Le rapport sur les nouvelles données probantes disponibles que les chercheurs présentent au CER doit inclure un résumé des points les plus importants de leur étude et les références consultées. Sur la base de ces nouvelles données probantes, les chercheurs doivent justifier s'ils doivent poursuivre, modifier, suspendre ou annuler l'étude (tableau 6).

Tableau 6. Mesures de suivi possibles en réponse aux rapports de nouvelles données probantes soumis par les chercheurs

Mesure	Description
Poursuite de l'étude	Si les chercheurs considèrent qu'une étude peut se poursuivre comme prévu initialement, ils doivent expliquer en quoi le bilan des bénéfices par rapport aux risques est toujours favorable et en quoi il est toujours éthique de la mener sans modification.
Modification de l'étude	Si certains éléments de l'étude doivent être modifiés (par exemple, les groupes d'intervention ou le groupe témoin, les critères d'inclusion/exclusion ou les données recueillies), les chercheurs doivent justifier ces modifications et indiquer les mesures qu'ils prendront pour informer les participants de ces changements. Les modifications proposées doivent être présentées au CER et faire l'objet d'une évaluation rapide. Il est important de garder à l'esprit que les modifications qui sont nécessaires en raison d'un danger imminent pour la sécurité des participants doivent être mises en œuvre immédiatement.
Suspension de l'étude	Si les chercheurs décident de suspendre une étude, par exemple pour procéder à une évaluation plus exhaustive des données probantes disponibles, ils doivent justifier leur décision et indiquer les mesures qu'ils prendront à l'égard des participants : comment ils les informeront des motifs de la décision et ce qui se passera ensuite. Après la pause, l'étude peut se poursuivre sans changement, nécessiter des modifications ou être annulée.
Annulation de l'étude	Si les chercheurs décident d'annuler l'étude, ils doivent justifier cette décision et indiquer les mesures qu'ils prendront à l'égard des participants : comment ils les informeront des raisons de l'interruption de l'étude, ce qui se passera par la suite, et les mesures qu'ils prendront pour garantir leur sécurité et leur bien-être.

CER : comité d'éthique de la recherche

Le CER doit évaluer le plan d'action proposé. Pour faciliter cette analyse, les chercheurs et le CER peuvent utiliser les questions d'orientation incluses dans le tableau 7.

Pour évaluer la poursuite ou la modification d'une étude, le CER doit examiner le rapport qui a été présenté et analyser s'il est pertinent d'approuver la poursuite de l'étude, d'approuver les modifications proposées, de demander des modifications supplémentaires, ou de suspendre ou d'annuler l'étude. Une fois que le CER a approuvé les modifications, les chercheurs doivent prendre les mesures nécessaires en temps voulu, par exemple, obtenir un nouveau consentement des participants si cela a été stipulé par le CER.

Si le CER décide de modifier, de suspendre ou d'annuler l'étude, les chercheurs sont tenus de communiquer immédiatement cette décision aux autorités sanitaires compétentes. Ils doivent également enregistrer ces changements le plus rapidement possible dans les registres de recherche respectifs, y compris ceux qui font partie de l'ICTRP. En cas de suspension ou d'annulation de l'étude, les chercheurs doivent communiquer cette décision à la communauté scientifique et au grand public. Le CER doit également rendre publique la suspension ou l'annulation de l'étude (par exemple, en publiant l'information sur sa page Web) et informer de cette décision les autres organisations, le CER ou les réseaux de CER concernés auxquels ils appartiennent.

Tout comme dans les situations ordinaires, les chercheurs doivent inclure dans leur plan d'engagement communautaire des stratégies visant à communiquer de manière transparente les

nouvelles informations sur l'étude. En outre, face à la prolifération d'informations sur les nouvelles données probantes dans les médias et les médias sociaux, il est plus urgent que jamais de disposer de mécanismes souples pour tenir les participants et la population en général continuellement informés. L'information est essentielle pour atténuer les inquiétudes et dissiper les malentendus qui pourraient réduire la confiance dans la recherche (chapitre 2).

4.2 Analyse éthique lors du suivi de la recherche

Pour justifier la poursuite, la modification, la suspension ou l'annulation d'une étude, une analyse éthique doit être effectuée à la lumière des nouvelles probantes. Dans des circonstances normales, le suivi des études en cours appelle une analyse éthique. Pourtant, la rapidité de la production de connaissances dans les situations d'urgence sanitaire impose de le faire plus fréquemment. Quelques questions qui illustrent cette analyse éthique sont présentées ci-dessous (tableau 7). Ces questions ont été élaborées sur la base d'un cadre d'évaluation éthique existant (37, 38, 39) et ne constituent pas une liste de contrôle, ni n'incluent toutes les questions qu'un CER devrait prendre en compte lors du suivi de protocoles de recherche en cours.

Tableau 7. Questions d'orientation pour l'analyse éthique de la recherche suivie par les comités, en réponse à de nouvelles données probantes

Thème	Questions
Valeur sociale	<ul style="list-style-type: none"> • Compte tenu des nouvelles données probantes disponibles, est-il encore utile de réaliser cette étude dans ce contexte particulier ? • Quel est le bénéfice attendu de cette étude qui est différent des bénéfices obtenus par d'autres études similaires qui ont été réalisées ? • A-t-on déjà répondu (totalement ou partiellement) à la question de recherche ? Si oui, cette réponse répond-elle aux critères pertinents pour la prise de décision ? • Faut-il envisager une modification des objectifs de l'étude ?
Valeur scientifique	<ul style="list-style-type: none"> • Compte tenu des nouvelles données probantes disponibles, la conception méthodologique est-elle toujours adéquate pour répondre à la question de recherche ? • Le mécanisme de contrôle de l'étude est-il toujours approprié à la lumière des nouvelles données probantes disponibles ? • Compte tenu des nouvelles données probantes disponibles et du contexte actuel (par exemple, le contexte épidémiologique), est-il encore possible de réaliser l'étude ?
Sélection équitable des participants	<ul style="list-style-type: none"> • Sur la base des nouvelles données probantes disponibles, les critères d'inclusion et d'exclusion doivent-ils être modifiés afin de minimiser les risques pour les participants et de maximiser les bénéfices potentiels de l'étude ? • Pour évaluer s'il est approprié de modifier les critères d'inclusion et d'exclusion, il convient d'examiner si des études antérieures ont démontré, par exemple, que l'intervention étudiée : <ul style="list-style-type: none"> – est risquée pour un sous-groupe, – n'est bénéfique que pour un sous-groupe, – est nuisible pour un sous-groupe.

Thème	Questions
Rapport risques-bénéfices favorable	<ul style="list-style-type: none"> • Prenant en compte des nouvelles données probantes : le rapport risques-bénéfices est-il toujours favorable ? Y a-t-il de nouveaux risques ? Ces risques sont-ils justifiés au regard des bénéfices potentiels de l'étude ? L'étude a-t-elle le potentiel d'apporter des bénéfices plus importants ou différents de ceux qui avaient été initialement envisagés ? • Pour évaluer si le rapport risques-bénéfices reste favorable, il convient de se demander si des études antérieures ont démontré, par exemple, que l'intervention étudiée : <ul style="list-style-type: none"> – est plus risquée qu'on ne le pensait auparavant, – est nuisible, – ne présente aucun bénéfice, – présente des bénéfices limités, – présente des bénéfices supplémentaires par rapport à ceux envisagés précédemment. • Sur la base des données probantes actuellement disponibles, d'autres mesures doivent-elles être adoptées pour minimiser les risques de l'étude ou en maximiser les bénéfices ?
Consentement éclairé	<ul style="list-style-type: none"> • Y a-t-il de nouvelles informations (par exemple, concernant les risques de l'intervention à l'étude) qui pourraient influencer sur la décision des participants de poursuivre l'étude ? Comment ces informations seront-elles communiquées aux participants ? • Une modification du protocole a-t-elle été définie, dont les participants potentiels ou ceux qui sont déjà inscrits à l'étude doivent être informés ? • Est-il nécessaire d'obtenir de nouveau le consentement des participants ?
Respect des participants	<ul style="list-style-type: none"> • Pendant le déroulement de la recherche, y a-t-il de nouvelles données probantes dont les participants doivent être informés ? • À la lumière des nouvelles données probantes disponibles, faut-il envisager des mesures supplémentaires ou différentes pour surveiller le bien-être des participants tout au long de l'étude ? • Après avoir décidé que l'étude doit être suspendue ou annulée, comment les participants doivent-ils être informés ? Comment leur sécurité et leur bien-être seront-ils garantis ? Quels soins médicaux recevront-ils ? Comment s'assurera-t-on qu'ils sont couverts pour les éventuels préjudices qui pourraient résulter de l'étude ? • Si une intervention efficace est découverte dans le cadre d'autres études, cette intervention sera-t-elle proposée aux participants de l'étude en question ?

En outre, le suivi des essais cliniques contrôlés par placebo à la suite d'une autorisation de médicaments et d'autres technologies de la santé pour une utilisation en urgence dans des situations d'urgence sanitaire pose des défis particuliers. En l'absence d'autres options thérapeutiques, il est important d'évaluer rigoureusement les questions éthiques liées à l'accès à ces produits par les participants à la recherche et la justification de la poursuite des études afin d'obtenir davantage de données sur la sécurité et l'efficacité à long terme (par exemple, sur l'immunité conférée par les vaccins au fil du temps ou sur l'effet des nouvelles variantes d'un virus sur l'efficacité des médicaments). D'une part, la possibilité de ne pas lever l'insu sur l'essai pour fournir l'intervention autorisée pourrait avoir une incidence négative sur la perception de la recherche par la population, car elle pourrait être considérée comme une décision injuste ; d'autre part, l'arrêt prématuré d'une étude pourrait

invalider ses résultats et entraîner un gaspillage de ressources, d'efforts et d'occasions de générer des connaissances (encadré 7).

Encadré 7. Questions qui guident le suivi des essais cliniques contrôlés par placebo en cours, après l'octroi d'une autorisation d'utilisation en urgence de médicaments et d'autres technologies de la santé

- Le groupe contrôlé par placebo doit-il être maintenu ? Quel est l'avantage ou la valeur scientifique de cette décision ? Quelles sont les conséquences de la levée de l'insu de l'étude pour les participants et la production de connaissances ?
- Au sein du groupe témoin, qui devrait être prioritaire pour recevoir l'intervention autorisée le plus rapidement possible (par exemple, les professionnels de la santé ou les personnes appartenant aux catégories les plus à risque) ?
- Que faut-il expliquer aux participants ?
- Comment peut-on promouvoir la participation continue des personnes qui ne sont pas admissibles à recevoir le produit autorisé ? Le droit des participants de se retirer librement de l'étude est-il protégé ? Quel est le plan de suivi des personnes qui décident de quitter l'essai ?

Source : Adapté de l'Organisation mondiale de la Santé. Emergency use designation of COVID-19 candidate vaccines: Ethical considerations for current and future COVID-19 placebo-controlled vaccines trials and trial unblinding. Note de politique générale. Genève : OMS ; 2020. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337940/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-EUD_placebo-controlled_vaccine_trials-2020.1-fr.pdf?sequence=1&isAllowed=y

CHAPITRE 5.

COMMENT GARANTIR L'UTILISATION ÉTHIQUE D'INTERVENTIONS NON PROUVÉES EN DEHORS DE LA RECHERCHE DANS LES SITUATIONS D'URGENCE SANITAIRE ?

Une recherche rigoureuse est nécessaire pour prouver la sécurité et l'efficacité des interventions de santé. Lorsque des interventions sont testées - parce que l'on ne sait pas encore si elles sont sûres ou efficaces - des mesures de protection sont mises en place pour protéger les participants à la recherche. Une fois que les études nécessaires sont terminées et que les interventions ont été prouvées et établies comme sûres et efficaces par des processus rigoureux dirigés par une autorité nationale de réglementation, elles sont finalement autorisées et peuvent être fournies aux patients pour traiter ou prévenir des maladies. Puisqu'elles sont déjà prouvées (c'est-à-dire que l'on sait qu'elles sont sûres et efficaces), les mesures de protection requises pour la recherche ne sont plus nécessaires.

Cependant, dans les situations d'urgence sanitaire marquées par une mortalité élevée, une morbidité importante et l'absence de traitements sûrs et efficaces, on peut se demander s'il est éthiquement acceptable de proposer des interventions dont la sécurité et l'efficacité n'ont pas été préalablement prouvées en dehors du contexte de la recherche. Le défi éthique est évident : lorsque l'on propose des interventions non prouvées en dehors d'un protocole de recherche, il n'y a pas de protections en place pour protéger les personnes qui reçoivent ces interventions. En outre, on n'a pas encore acquis les connaissances sur la sécurité et l'efficacité de ces interventions, qu'il est urgent de posséder dans les situations d'urgence.

L'OPS et l'OMS recommandent que les interventions non prouvées soient proposées dans le cadre de protocoles de recherche, et plus particulièrement dans le cadre d'essais contrôlés randomisés capables d'évaluer rapidement la sécurité et l'efficacité (31, 40, 41). Cependant, il existe certaines situations exceptionnelles lors d'urgences sanitaires dans lesquelles il pourrait être éthiquement acceptable d'utiliser des interventions non prouvées en dehors de la recherche. Pour ce scénario, il existe un cadre éthique précis établissant des critères visant à garantir l'utilisation éthique de ces interventions. Ce cadre a été conçu par l'OMS en réponse aux défis extraordinaires rencontrés lors de l'épidémie de virus Ebola de 2014, et a été appelé *Utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence* (MEURI selon l'acronyme anglais) (12). MEURI vise à offrir aux personnes touchées un accès exceptionnel à ces interventions compte tenu de leur bénéfice éventuel, tout en veillant à ce que leur utilisation soit surveillée afin de protéger les personnes et de contribuer à la génération de données probantes. Au début de la pandémie de COVID-19, l'OPS a publié un document d'orientation qui a révisé le cadre MEURI en organisant les considérations éthiques proposées par l'OMS en quatre critères fondamentaux pour l'acceptabilité éthique de l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche (7).

En 2022, l'OMS a publié un document d'orientations générales sur le sujet qui adopte les quatre critères éthiques et les recommandations de l'OPS (42).

5.1. Guide éthique pour l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche : quatre critères éthiques

En cas d'urgence sanitaire, si l'on envisage d'utiliser, en dehors de la recherche, une intervention dont la sécurité et l'efficacité n'ont pas été prouvées auparavant pour l'affection en question, quatre critères éthiques pertinents (tableau 8) doivent être suivis. Ces critères éthiques déterminent s'il est éthiquement justifiable de procéder à l'utilisation de cette intervention et, dans l'affirmative, comment procéder pour s'assurer que cette utilisation est éthique. Les critères éthiques concernent la justification de l'offre de telles interventions en dehors du cadre de la recherche, la surveillance éthique et réglementaire de cette utilisation, le processus de consentement et la contribution à la production de données probantes.

Tableau 8. Questions et critères éthiques pour l'utilisation d'interventions non prouvées en dehors du cadre de la recherche

Question	Critères éthiques
L'utilisation de cette intervention en dehors de la recherche est-elle éthiquement justifiable ?	1: Justification
Si l'utilisation en dehors de la recherche est justifiée, comment doit-on procéder pour s'assurer que cette utilisation est éthique ?	2 : Surveillance éthique et réglementaire 3 : Processus de consentement éclairé 4 : Contribution à la production de données probantes

Ces critères s'appliquent à toutes les interventions non prouvées dont on envisage l'utilisation en dehors d'un cadre de recherche dans des situations d'urgence, y compris les interventions préventives ou thérapeutiques ; les interventions concernant des médicaments, des dispositifs ou des produits sanguins ; les interventions précédemment autorisées pour une affection différente et les interventions dont la sécurité et l'efficacité n'ont pas été prouvées pour une quelconque affection. Les critères ont été conçus pour les urgences sanitaires, ils ne visent donc pas les situations qui peuvent constituer une urgence clinique ne faisant pas partie d'une urgence de santé publique. En outre, en tant que critères éthiques, il faut garder à l'esprit que leur corrélation avec les nomenclatures réglementaires existantes (comme l'*usage compassionnel* ou l'*usage élargi*, entre autres) peut être complexe et que, dans certains pays, il peut ne pas y avoir de catégorie réglementaire correspondant à cet usage. L'élaboration ou la révision des catégories et processus réglementaires pertinents doit se faire à la lumière de ces critères éthiques (9).

5.1.1. Justification

Dans les situations d'urgence où il n'existe pas de traitement efficace prouvé et où il n'est pas possible de lancer immédiatement des études cliniques, de préférence des essais cliniques randomisés, il *peut être* éthiquement acceptable de proposer à la population une intervention non prouvée en dehors du cadre de la recherche si des données probantes étayent de façon préliminaire sa sécurité et son efficacité. Un organe consultatif scientifique dûment qualifié (tel qu'un comité scientifique national ou international, l'OPS ou l'OMS) doit évaluer les données probantes les plus récentes sur la base

d'une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices potentiels de l'intervention. L'utilisation de l'intervention ne peut être justifiée que s'il a été déterminé que l'intervention proposée présente un profil risques-bénéfices favorable.

Cette justification ne sera toutefois valable que pour une période limitée, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'une étude de recherche puisse être lancée. Le passage à un essai clinique doit être recherché le plus tôt possible afin de tester le plus rapidement possible si l'intervention est sûre et efficace. La production de ces connaissances est moralement urgente dans les situations d'urgence sanitaire, et l'utilisation d'une intervention en dehors de la recherche ne doit pas entraver la conduite de la recherche.

5.1.2. Surveillance éthique et réglementaire

S'il est déterminé que l'utilisation d'une intervention non prouvée est justifiée en cas d'urgence sanitaire, une surveillance éthique et réglementaire adéquate est nécessaire. Cela implique une évaluation et une approbation préalables par un CER et l'ANR, ainsi que par d'autres autorités nationales compétentes, conformément aux normes locales et au type d'intervention.

Cette surveillance implique de garantir la disponibilité des ressources pour minimiser les risques liés à l'utilisation d'une intervention non prouvée en dehors de la recherche. Il s'agit notamment de s'assurer que seuls les produits respectant les bonnes pratiques de fabrication sont utilisés, et que d'autres mesures nécessaires pour minimiser les risques de l'intervention sont en place (par exemple, restreindre l'utilisation de l'intervention aux populations pour lesquelles il existe un profil risques-bénéfices favorable).

Une surveillance éthique et réglementaire adéquate permet de corroborer le respect des autres critères éthiques, c'est-à-dire de s'assurer que l'utilisation de l'intervention est justifiée, de l'intégrité des processus de consentement et de la contribution à la production de données probantes. Une surveillance attentive de l'utilisation d'interventions non prouvées est essentielle dans les scénarios d'urgences sanitaires, où les données probantes évoluent et les connaissances sont produites rapidement.

5.1.3. Processus de consentement éclairé

L'utilisation éthique, en urgence et en dehors de la recherche, d'une intervention non prouvée suppose que toutes les personnes recevant l'intervention aient donné leur consentement préalable. Le consentement éclairé est un processus visant à garantir que les personnes décident volontairement, sur la base de leur propre évaluation des risques et des bénéfices, si elles veulent ou non se soumettre à l'intervention. Dans le cadre de ce processus, les personnes doivent être clairement informées que l'intervention proposée n'a pas été prouvée, qu'elle pourrait donc ne pas leur être bénéfique et même leur nuire. De même, les personnes doivent être informées qu'elles ne participent pas à un protocole de recherche. Comme dans d'autres circonstances, le consentement par procuration doit être obtenu si nécessaire.

Les autorités sanitaires nationales ont la responsabilité de fournir des informations sur les risques et les bénéfices potentiels des interventions dont la sécurité ou l'efficacité n'a pas encore été prouvée et de veiller à ce que l'on puisse distinguer ces interventions de celles dont la sécurité et l'efficacité ont déjà été prouvées. Les autorités mentionnées devraient en outre promouvoir le dialogue sur les interventions non prouvées proposées en dehors de la recherche dans le but de favoriser la clarté et d'éviter une fausse perception des bénéfices de l'intervention. L'engagement du public est essentiel

pour mettre en place des processus de consentement significatifs, en particulier dans un contexte d'urgence.

5.1.4. Contribution à la production de données probantes

Enfin, pour que l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées soit éthique, elle doit contribuer à la production de données probantes. Bien que cette utilisation ne fasse pas partie d'une étude de recherche et vise un bénéfice *potentiel* pour les personnes recevant l'intervention, elle doit contribuer à la génération de connaissances car l'intervention est proposée dans le contexte d'une urgence sanitaire caractérisée par l'absence d'options thérapeutiques prouvées.

L'utilisation de l'intervention doit donc être suivie et les résultats de ce suivi doivent être documentés et communiqués en temps utile à la communauté médicale et scientifique au sens large. Les professionnels de la santé responsables de l'utilisation d'une intervention non prouvée ont l'obligation de collecter les données préalablement ciblées, en étroite coordination avec les autorités nationales compétentes, pour fournir des informations sur la sécurité et l'efficacité de l'intervention (encadré 8). Ces données doivent ensuite être transmises sans délai, avec précision et transparence, à toutes les parties prenantes nationales et mondiales concernées.

Pour une collecte systématique et efficace des données et pour éviter de faire peser une charge excessive sur les autorités nationales et les CER qui sont déjà débordés lors d'une urgence sanitaire, les interventions non prouvées doivent être utilisées dans le cadre de protocoles ou de programmes qui offrent un accès à un *groupe* de patients (plutôt qu'à des patients individuels).

Encadré 8. Pourquoi l'utilisation d'interventions non prouvées en dehors de la recherche devrait-elle être incluse dans les orientations visant la recherche ?

Défis dans la Région des Amériques

L'utilisation d'interventions non prouvées en dehors d'un cadre de recherche a été l'un des plus grands défis éthiques pendant la pandémie de COVID-19 dans la Région des Amériques. Ce défi peut s'expliquer par la méconnaissance du cadre pertinent pour ce scénario. L'OMS a conçu ce cadre en 2014 en réponse à l'épidémie de virus Ebola, mais l'épidémie de virus Zika dans la Région n'a pas donné lieu à des discussions sur l'utilisation d'interventions non prouvées. Par conséquent, au début de la pandémie de COVID-19, le cadre n'était pas connu. Des interventions non prouvées ont donc été utilisées dans la Région sans respecter les normes éthiques correspondantes et un nombre considérable d'interventions ont été proposées dont l'utilisation n'était pas justifiable sur la base des données probantes disponibles en raison d'un profil risques-bénéfices défavorable. Cela a non seulement entraîné des dommages pour la santé, mais aussi détourné des ressources limitées qui auraient pu être utilisées pour des interventions bénéfiques pour la population. En outre, l'utilisation généralisée d'interventions non prouvées dans certains pays a généré la fausse perception au sein de la population que les interventions non prouvées étaient bénéfiques, ce qui a rendu les processus de consentement éclairé plus difficiles, a miné la confiance dans les autorités sanitaires et a entravé la conduite d'essais cliniques sur ces interventions.

L'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche devrait être incluse dans les orientations en matière d'éthique de la recherche, car leur utilisation entraîne des responsabilités pour les CER et les autorités sanitaires chargées de la surveillance de la recherche. Le manque de clarté concernant la surveillance de l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche a conduit à qualifier à tort les interventions proposées dans le cadre MEURI de *recherche observationnelle*. Cela génère encore plus de confusion car, par définition, ces interventions ne constituent pas des travaux de recherche. Cette pratique ouvre en outre la porte à la caractérisation des interventions d'une manière qui échappe à la surveillance éthique et réglementaire appropriée,

et érode la confiance du public dans la capacité du système de santé à garantir la conduite éthique de la recherche.

Un enseignement crucial de la pandémie de COVID-19 est que la proposition d'interventions non prouvées *en dehors de la recherche* sans respecter les normes éthiques correspondantes a une incidence négative sur la recherche en général. Bien qu'il s'agisse d'utilisations mises en œuvre en dehors d'un cadre de recherche, dans la mesure où les interventions non prouvées ne sont en règle générale proposées que dans des cadres de recherche, on peut conclure rétrospectivement que cette utilisation constituait une recherche menée de manière non éthique et que le système d'éthique de la recherche n'a pas été en mesure de garantir la conduite éthique de la recherche dans les situations d'urgence sanitaire^{1,2}.

Par conséquent, les CER et les autorités sanitaires responsables de la supervision de la recherche doivent connaître le cadre éthique MEURI afin de garantir que, lors des urgences sanitaires, les interventions non prouvées ne sont proposées en dehors de la recherche que si leur utilisation respecte les critères éthiques appropriés.

CER : comité d'éthique de la recherche ; MEURI : Utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence ; OMS : Organisation mondiale de la Santé

Note : ¹Sheridan MB. Mexico City gave ivermectin to thousands of covid patients. Officials face an ethics backlash. The Washington Post, 9 février 2022. Disponible sur : <https://www.washingtonpost.com/world/2022/02/09/mexico-city-covid-ivermectin/>

²Yang M. Arkansas jail's ivermectin experiments recall historical medical abuse of imprisoned minorities. The Guardian, 14 février 2022. Disponible sur : <https://www.theguardian.com/us-news/2022/feb/14/arkansas-prison-covid-19-ivermectin-experiment-minorities-medical-abuse>

5.2. Recommandations pour l'utilisation éthique d'interventions non prouvées en dehors de la recherche dans les situations d'urgence

Dans les situations d'urgence, l'utilisation d'interventions non prouvées en dehors du cadre de la recherche est éthique si elle respecte les quatre critères éthiques du cadre MEURI. Les recommandations générales et opérationnelles suivantes visent à faciliter l'adhésion à ces critères éthiques.

5.2.1. Recommandations générales

Exceptionnalité de l'utilisation d'interventions non prouvées en dehors de la recherche dans les situations d'urgence. Dans les situations d'urgence sanitaire, les interventions non prouvées doivent être utilisées dans le cadre d'essais contrôlés randomisés permettant d'évaluer leur sécurité et leur efficacité. Ce n'est que dans des circonstances exceptionnelles, lorsque des interventions non prouvées ne peuvent pas être proposées dans un contexte de recherche, qu'elles peuvent être utilisées de manière éthique dans le cadre MEURI, ce qui exige le respect des quatre critères éthiques pertinents. Les interventions proposées conformément au cadre MEURI ne doivent pas détourner l'attention ou les ressources des essais cliniques qui doivent être menés et ne doivent pas être prolongées au-delà d'un délai limité, car elles doivent passer à la recherche dès que possible.

Renforcement de la surveillance éthique et réglementaire. Les autorités sanitaires (ANR ou autres autorités sanitaires compétentes) et les CER doivent être habilités à utiliser le cadre MEURI et à faciliter la coordination pour promouvoir une surveillance adéquate dans des délais adaptés à l'urgence sanitaire (tableau 9).

Engagement du public. Les autorités sanitaires compétentes devraient communiquer à la population l'importance d'utiliser des interventions qui sont soutenues par des données scientifiques, la

nécessité d'évaluer les interventions dans le cadre d'études comportant des protections adéquates, et les risques des interventions qui n'ont pas encore été prouvées scientifiquement. Dans les cas exceptionnels où des interventions relevant du cadre MEURI sont utilisées, les autorités sanitaires devraient clairement signaler le fait que les interventions n'ont pas été prouvées, en encourageant un dialogue ouvert sur leurs risques et leurs bénéfices potentiels, et en informant sur la surveillance en cours.

Enregistrement permettant de distinguer les interventions non prouvées proposées en dehors de la recherche en cas d'urgence. Afin d'assurer la clarté sur les interventions non prouvées qui sont offertes dans le cadre de la recherche et celles qui sont offertes dans le cadre MEURI pendant une urgence sanitaire, il est essentiel que ces dernières soient également enregistrées. Tous les registres d'essais cliniques - ICTRP, registres qui alimentent l'ICTRP et autres registres nationaux qui ne le font pas - devraient faire la distinction entre les protocoles d'essais cliniques (ou de recherche en général) et les interventions offertes dans le cadre MEURI.

5.2.2. Recommandations opérationnelles

Élaboration du protocole relatif à l'utilisation en urgence d'une intervention non prouvée en dehors de la recherche. L'intervention doit être proposée dans le cadre d'un protocole qui comprend au moins les éléments suivants :

- le contexte ;
- la justification scientifique, sur la base des recommandations d'un comité scientifique ;
- les objectifs ;
- la population à qui l'intervention sera proposée ;
- les risques et les bénéfices potentiels ;
- les mesures visant à minimiser les risques ;
- les données scientifiques à recueillir qui peuvent fournir des informations sur la sécurité et l'efficacité de l'intervention ;
- le plan visant à proposer l'intervention ;
- les documents de consentement éclairé et des détails sur le processus ;
- les mesures visant à protéger la confidentialité ;
- le plan de partage des données ;
- une proposition pour le passage à la recherche.

Encadré 9. Surveillance éthique par le comité d'éthique de la recherche des interventions non prouvées proposées en dehors de la recherche dans une situation d'urgence

Qu'est-ce qu'un comité d'éthique de la recherche évalue ?

Le CER doit évaluer si l'utilisation de l'intervention proposée respecte les critères éthiques, c'est-à-dire la justification, la surveillance éthique et réglementaire, le consentement éclairé et la contribution à la production de données probantes. À cette fin, il doit prendre en compte les aspects suivants :

- les données scientifiques disponibles justifient l'intervention, sur la base de son rapport risques-bénéfices ;
- l'intervention est proposée à la population appropriée ;

- les mesures prises pour minimiser les risques ;
- Le processus de consentement éclairé est adéquat et conforme au contexte de l'urgence. Il précise que l'intervention n'a pas été prouvée et explique en quoi elle consiste, ainsi que ses risques et bénéfices potentiels et les données qui seront collectées ;
- les données qui seront collectées sont pertinentes pour fournir des informations sur la sécurité et l'efficacité de l'intervention ;
- les mesures de protection de la confidentialité des données qui ont été prises ;
- la mise en place d'une procédure permettant d'échanger rapidement les données avec les autorités sanitaires et la communauté scientifique nationale et internationale ;
- la transition proposée pour offrir l'intervention dans le cadre de la recherche.

Que surveille un comité d'éthique de la recherche ?

Grâce aux rapports du professionnel de la santé responsable de l'intervention, le CER s'assure que l'intervention proposée dans le cadre MEURI est toujours justifiée à la lumière des nouvelles données probantes disponibles. L'analyse des données recueillies ou d'autres études peut amener le CER à conclure que l'offre de l'intervention n'est plus justifiée (par exemple, parce que le profil risques-bénéfices est différent de celui estimé initialement, ou parce qu'une autre intervention sûre et efficace est découverte). Le CER peut exiger des modifications de l'intervention ou de la manière dont elle est proposée, ou encore sa suspension ou son arrêt.

CER : comité d'éthique de la recherche ; MEURI : Utilisation surveillée d'interventions non homologuées et expérimentales en situation d'urgence.

Participation des autorités sanitaires. L'ANR et les autres autorités sanitaires concernées doivent avoir connaissance des interventions proposées dans le pays dans le cadre MEURI, ainsi que les évaluer et les autoriser avant leur lancement. Il est recommandé aux autorités sanitaires de collaborer à l'élaboration du protocole de l'intervention proposée dans le cadre MEURI, afin de garantir la qualité et l'utilité des données qui seront recueillies. En outre, les autorités sanitaires devraient :

- tenir un registre des interventions offertes dans le cadre MEURI dans le pays ;
- déterminer le délai pour réévaluer les données scientifiques justifiant l'utilisation de l'intervention dans le cadre MEURI ;
- établir les mécanismes et les procédures de présentation des données recueillies dans le cadre d'un protocole proposé dans le cadre MEURI ;
- établir les mécanismes et les procédures de surveillance de l'intervention, ce qui implique la possibilité de demander des modifications, de suspendre ou de mettre fin à l'intervention ;
- évaluer la proposition de passage à la recherche et vérifier qu'elle est mise en œuvre.

Registre du protocole offert dans le cadre MEURI. Pour assurer la transparence des interventions offertes dans ce cadre, les interventions doivent être incluses dans les registres qui alimentent l'ICTRP et dans tout autre registre qui pourrait être requis localement lors de l'approbation. Si les registres n'ont pas mis en place de mécanismes permettant de distinguer les interventions offertes dans le cadre MEURI, le titre du protocole devrait indiquer qu'il ne s'agit pas d'une recherche, mais plutôt d'une intervention offerte dans le cadre MEURI.

Efficacité et coordination. Pour une surveillance éthique et réglementaire adéquate des interventions proposées dans le cadre MEURI lors des urgences sanitaires, les autorités sanitaires et les CER doivent disposer de mécanismes rapides et efficaces de communication et de coordination. Comme pour les propositions de recherche, les autorités sanitaires et les CER doivent procéder simultanément et

éviter la répétition des tâches (par exemple, plusieurs CER examinant le même protocole) (chapitre 3). De plus, les autorités sanitaires, les CER et les professionnels de la santé responsables des interventions offertes dans le cadre MEURI doivent travailler en étroite collaboration dès le début de leurs activités.

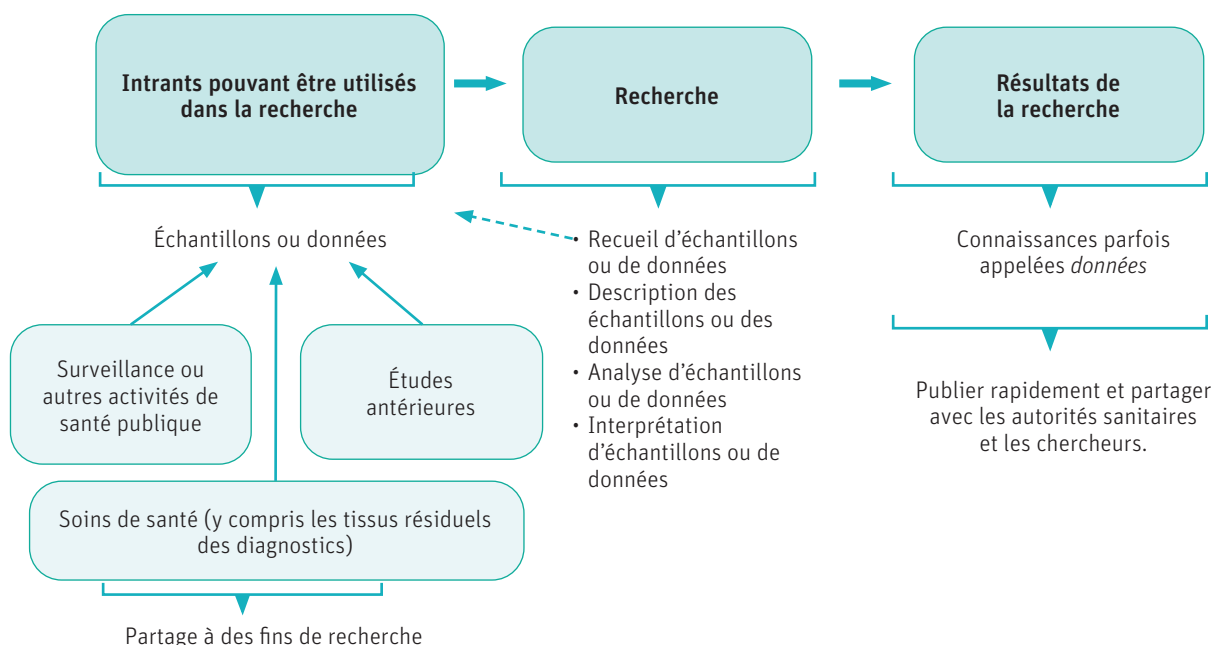
Suivi de l'intervention. Le CER et l'ANR (ou toute autre autorité sanitaire compétente) doivent surveiller l'intervention proposée dans le cadre MEURI (encadré 9). Le professionnel de la santé responsable de l'intervention doit la réévaluer périodiquement à la lumière des nouvelles données probantes et en rendre compte au CER et à l'ANR (ou à toute autre autorité sanitaire compétente) en utilisant les procédures et les calendriers établis préalablement.

CHAPITRE 6.

COMMENT S'ASSURER QUE LES DONNÉES ET LES ÉCHANTILLONS SONT PARTAGÉS DE MANIÈRE ÉTHIQUE POUR LA CONDUITE DE RECHERCHES FUTURES ?

Les échantillons et les données biologiques des personnes peuvent présenter un grand potentiel de recherche car ils peuvent être essentiels pour mettre au point des examens de diagnostic, des interventions préventives ou thérapeutiques, ou pour orienter la santé publique en permettant une meilleure compréhension d'un agent pathogène. Les échantillons et les données ayant un potentiel de recherche ne proviennent pas uniquement des milieux de la recherche ; ils peuvent également être recueillis dans d'autres scénarios, tels que la surveillance de la santé publique et la prestation de soins de santé. Quel que soit le scénario ayant permis leur recueil, il est éthiquement important de partager les données et les échantillons pour la conduite de recherches futures, c'est-à-dire pour faciliter les études qui ne sont pas planifiées au moment du recueil, mais qui peuvent être menées à court ou à long terme par des chercheurs locaux ou internationaux (figure 1).

Figure 1. Rôle que les échantillons et les données peuvent jouer dans la recherche



Dans les situations d'urgence sanitaire, il est important d'encourager le recueil d'échantillons et de données en vue de les partager pour des recherches futures. Certains échantillons et certaines données ne sont disponibles que pendant une urgence, et si leur recueil et leur conservation ne sont pas réalisés correctement à ce moment-là, les données nécessaires à de futures recherches socialement utiles ne seront pas disponibles ; par exemple, une fois l'épidémie terminée, l'agent pathogène ne circule plus, et il ne sera donc pas possible de recueillir certains échantillons. Cela se produit avec des échantillons biologiques humains ainsi qu'avec d'autres échantillons non humains, tels que des échantillons de virus ou d'autres agents pathogènes. Le recueil d'échantillons et de données en vue de les partager rapidement et efficacement à l'avenir permet d'accélérer la recherche et d'améliorer la réponse aux urgences sanitaires. Elle permet également de renforcer et de promouvoir les collaborations entre les groupes de recherche aux niveaux national, régional et mondial.

Cependant, le partage des échantillons et des données à des fins de recherche pose des problèmes : Comment s'assurer que les échantillons et les données sont recueillis, stockés et partagés de manière éthique ? Comment les échantillons et les données peuvent-ils être partagés équitablement, en particulier dans le cadre de collaborations mondiales, afin que les personnes et les populations qui ont contribué à la recherche en fournissant leurs échantillons et leurs données bénéficient des études futures ? Ces défis peuvent être plus pressants en Amérique latine et dans les Caraïbes en raison de l'absence de cadres réglementaires pertinents pour le recueil, le stockage et le partage adéquats des échantillons et des données pour la recherche.

Le recueil et le partage non éthiques d'échantillons biologiques humains et de données sur des individus en vue de recherches futures sapent la confiance, qui est nécessaire pour que les gens consentent à donner des échantillons et des données à des fins de recherche. Par conséquent, compte tenu du bien-être et du respect des personnes et des populations, il est important de veiller à ce que les échantillons et les données soient utilisés conformément aux conditions dans lesquelles ils ont été fournis et que la confidentialité soit préservée. En outre, pour garantir que les échantillons et les données sont partagés de manière équitable et responsable, les recherches futures doivent tenir compte des intérêts et des besoins de la population qui les a fournis, ce qui peut entraîner des difficultés supplémentaires si les échantillons et les données sont transférés à l'étranger dans le cadre de collaborations internationales. Dans ces cas, il convient également de chercher à obtenir une reconnaissance adéquate pour les chercheurs et autres homologues locaux pour leur contribution à la réalisation de ces études.

En résumé, pour catalyser une recherche éthique qui améliore la santé et le bien-être des populations, le partage éthique des échantillons et des données doit être encouragé dans les situations d'urgence sanitaire comme dans les situations non urgentes. Cela implique des responsabilités à différents stades du processus : pendant le recueil, le stockage, le transfert et l'utilisation future des échantillons et des données dans les projets de recherche.

6.1. Processus de consentement éclairé général pour le recueil d'échantillons ou de données en vue de recherches futures

Le recueil d'échantillons ou de données à des fins de recherche doit être effectué avec le consentement éclairé des personnes, même si les urgences sanitaires peuvent entraîner des difficultés pratiques pour les processus de consentement éclairé. Un processus de consentement éclairé général permet l'utilisation d'échantillons et de données dans des recherches futures qui ne sont pas encore conceptualisées ou planifiées, mais qui peuvent être conçues à mesure que de nouvelles informations

deviennent disponibles. Il diffère du processus de consentement éclairé spécifique qui vise à obtenir la participation à une étude particulière dont le protocole est déjà élaboré.

Comme tout processus de consentement éclairé mené en cas d'urgence sanitaire, les processus visant à obtenir un consentement éclairé général pour une recherche future doivent être adaptés aux circonstances et aux besoins de l'urgence en question (tableau 3). En outre, comme le prévoient les lignes directrices 11 et 12 du CIOMS (1), il convient de fournir au moins les informations suivantes :

- qui sera responsable du stockage des échantillons ou des données, et combien de temps ils seront conservés ;
- les conditions d'utilisation future dans le cadre de la recherche (par exemple, pour une utilisation uniquement dans le cadre de la recherche liée à l'urgence ou pour une recherche qui n'est pas liée à l'urgence) ;
- le fait que les recherches futures seront préalablement examinées par un CER ;
- les mesures prises pour protéger la confidentialité ;
- la possibilité d'être contacté pour la divulgation de découvertes fortuites ;
- les possibilités de retrait du consentement et des échantillons ou des données, y compris l'impossibilité de le faire si tous les identifiants individuels ont été supprimés lors de leur stockage, ce qui rend impossible d'associer les personnes aux échantillons ou aux données qu'elles ont fournis.

Toute étude utilisant des échantillons ou des données identifiables individuellement qui ont été préalablement recueillis dans le cadre d'un processus de consentement éclairé général doit être examinée et approuvée par un CER. Le comité doit s'assurer que l'utilisation proposée correspond à ce que la personne a autorisé en donnant son consentement et respecte les normes éthiques. Si les utilisations proposées ne correspondent pas à ce que les personnes ont autorisé lorsque leurs échantillons ou leurs données ont été recueillis, ou si un consentement général pour des recherches futures n'a pas été obtenu, les CER peuvent exiger de recontacter les personnes dont les échantillons ou les données seront utilisés afin d'obtenir un nouveau consentement ou d'analyser s'il est approprié d'accorder une renonciation au consentement (encadré 10).

Encadré 10. Critères pour l'obtention d'une dérogation au consentement éclairé

Les CER peuvent approuver une dérogation au consentement éclairé pour une étude si ces trois conditions sont remplies :

- il n'est pas possible de réaliser l'étude sans la dérogation ;
- l'étude a une valeur sociale importante ;
- elle ne présente que des risques minimes pour les participants.

CER : comité d'éthique de la recherche.

Source : Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains. Quatrième édition. Genève : CIOMS ; 2016. Disponible sur : <https://cioms.ch/publications/product/lignes-directrices-internationales-dethique-pour-la-recherche-en-matiere-de-sante-impliquant-des-participants-humains/>

Pour les situations dans lesquelles les échantillons ou les données sont obtenus dans le cadre de soins de santé (par exemple, des tissus résiduels utilisés pour un diagnostic clinique) ou de la surveillance de la santé publique, il peut être approprié de mener une procédure de refus éclairé.

Cela signifie qu'au lieu de demander à une personne d'autoriser l'utilisation de ses échantillons et de ses données pour une recherche future, on l'informe de cette utilisation prévue et on l'invite à indiquer si elle *ne veut pas* que ses données ou ses échantillons soient utilisés dans le cadre de la recherche. Si tel est le cas, ses échantillons ou ses données sont retirés. Pour être éthiquement justifiable, la procédure de refus éclairé doit remplir certaines conditions (encadré 11). Néanmoins, il existe des circonstances dans lesquelles cette procédure de consentement n'est pas appropriée (encadré 12).

Encadré 11. Conditions de la procédure de refus éclairé pour les recherches futures nécessitant des échantillons ou des données

Une procédure de refus éclairé acceptable sur le plan éthique pour les recherches futures nécessitant des échantillons ou des données doit répondre aux conditions suivantes :

- les personnes devraient être informées sur ce processus ;
- des informations suffisantes doivent être fournies ;
- les possibilités de retirer leurs échantillons ou leurs données sur demande (sauf lorsque le retrait de tous les identifiants individuels est prévu) sont expliquées ;
- le refus de participer est une possibilité réelle.

Source : Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains. Quatrième édition. Genève : CIOMS ; 2016. Disponible sur : <https://cioms.ch/publications/product/lignes-directrices-internationales-dethique-pour-la-recherche-en-matiere-de-sante-impliquant-des-participants-humains/>.

Encadré 12. Scénarios dans lesquels une procédure de refus éclairé pour les recherches futures nécessitant des échantillons ou des données n'est pas appropriée

Une procédure de refus éclairé pour les recherches futures nécessitant des échantillons ou des données est inadéquate dans les scénarios suivants :

- la recherche comporte des risques plus que minimes ;
- des techniques controversées ou à fort impact sont utilisées ;
- la recherche est menée avec certains types de tissus (par exemple, des gamètes) ;
- la recherche est menée dans des contextes de vulnérabilité accrue.

Le CER doit déterminer s'il est éthiquement acceptable d'utiliser une procédure de refus éclairé pour les études futures ou si, au contraire, un processus de consentement éclairé explicite (spécifique ou général) pour la recherche est nécessaire.

CER : comité d'éthique de la recherche

Source : Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains. Quatrième édition. Genève : CIOMS ; 2016. Disponible sur : <https://cioms.ch/publications/product/lignes-directrices-internationales-dethique-pour-la-recherche-en-matiere-de-sante-impliquant-des-participants-humains/>

6.2. Stockage, transfert et utilisation future des échantillons et des données pour la recherche

Afin de s'assurer que les échantillons et les données sont stockés de manière éthique pour être utilisés dans des recherches futures, des mécanismes de gouvernance sont nécessaires pour garantir que la qualité des échantillons et des données est préservée, et que les utilisations futures sont conformes à ce qui a été autorisé par les personnes les ayant fournis. Il s'agit notamment d'obtenir l'approbation du CER pour chaque protocole de recherche qui prévoit d'utiliser des échantillons ou des données stockés, et de mettre en place des procédures permettant aux personnes ayant fait don de données ou d'échantillons de retirer leur consentement à l'utilisation de leurs données ou échantillons dans des recherches futures. Il faut également prévoir des dispositions pour que les personnes qui ont fourni des données ou des échantillons soient contactées pour leur communiquer des informations sur les résultats de la recherche ou des découvertes fortuites, comme le prévoient les lignes directrices du CIOMS (1).

Des recherches futures peuvent être menées dans des établissements autres que ceux qui ont recueilli ou stocké les échantillons ou les données. Le transfert d'échantillons ou de données vers d'autres établissements doit se faire conformément à ce qui a été autorisé par les personnes qui ont fourni les échantillons et les données, ce pour quoi il convient d'utiliser des accords de transfert de matériel ou des accords de transfert de données entre les établissements. Ces accords sont des contrats juridiques qui établissent les conditions d'utilisation des échantillons et des données transférés, afin de garantir le respect des engagements éthiques préalables pris envers les personnes et leurs communautés et, en fin de compte, la protection de leurs droits, intérêts et bien-être. Ils garantissent en outre que l'établissement et les chercheurs chargés de conserver les échantillons et les données sont reconnus et traités équitablement.

Il est essentiel de veiller à ce que les personnes et les communautés qui ont contribué à la recherche en fournissant des échantillons et des données soient traitées équitablement. Cela devient de plus en plus préoccupant lorsque les études sont menées dans un avenir lointain ou dans des pays étrangers. En effet, lorsque les pays qui collaborent à la recherche ont des capacités très différentes pour veiller au bien-être ou aux intérêts de leurs populations, ces différences peuvent conduire à une injustice, soit parce que ceux qui ont fourni des échantillons et des données pour la recherche ne bénéficieront pas de ses bénéfices potentiels, soit parce qu'ils sont censés supporter une charge disproportionnée au profit des autres. Dans les situations d'urgence sanitaire, l'iniquité peut résulter de retards indus dans l'obtention des bénéfices de la recherche, ce qui peut entraîner des préjudices pour la santé ou le bien-être qui auraient dû être évités.

Dans tous les cas, ceux qui ont contribué à la recherche doivent être traités équitablement. Cela implique de discuter et de convenir à l'avance de la manière dont les bénéfices découlant de la recherche seront répartis. Ces bénéfices peuvent inclure l'accès aux technologies de la santé qui en résultent ou aux connaissances permettant de reproduire ces technologies, une part des droits de propriété intellectuelle ou des avantages économiques générés par leur commercialisation, ou encore une reconnaissance académique accordée aux établissements ou aux professionnels pour leur contribution au recueil et au stockage d'échantillons et de données en vue de la production de connaissances (y compris, le cas échéant, la qualité d'auteur et la collaboration à des publications). En outre, les établissements ou les autorités compétentes qui contribuent au recueil et au stockage d'échantillons ou de données peuvent conclure des accords avec leurs homologues internationaux

sur la mise en œuvre de plans visant à renforcer leur capacité ou leur infrastructure de recherche, en vue de garantir des contributions équitables.

Un retour équitable pour les contributions à la recherche est essentiel pour préserver et renforcer la confiance du public dans la recherche, dans les établissements de recherche et dans l'autorité sanitaire chargée de veiller à ce que la recherche soit menée de manière éthique. Dans la mesure où un retour équitable implique de prendre en compte les besoins et les priorités de ceux qui ont fourni des échantillons et des données en vue de recherches futures, les CER devraient inclure des représentants de ces communautés lors de l'examen des propositions de recherche. Les CER devraient également établir des canaux de communication pour comprendre les préoccupations de la population et y répondre, ou pour demander des renseignements sur les recherches futures, si nécessaire. Ceci est particulièrement important si les échantillons ou les données doivent être conservés pendant une longue période. En outre, pour encourager la participation du public, celui-ci doit recevoir des informations fiables sur les études approuvées, les résultats et les bénéfices de la recherche, l'importance de partager des échantillons et des données pour des recherches futures, et les garanties pour les mener de manière éthique. Enfin, en particulier dans les situations d'urgence, les autorités sanitaires doivent intervenir dans le processus de planification et dans l'établissement de ce qui est dû aux populations afin de garantir un retour équitable et opportun pour leur contribution à la recherche.

CHAPITRE 7.

RECOMMANDATIONS FINALES

À la suite de plusieurs dialogues régionaux (encadré 1) et d'une réflexion critique continue avec les autorités nationales, les membres des CER, les chercheurs et les éthiciens de la Région, une série de recommandations finales a été préparée, en vue d'améliorer notre préparation éthique aux futures urgences et de renforcer l'éthique de la recherche en général. Ces recommandations constituent notre programme régional en cours et complètent les recommandations propres à chaque sujet pour lequel ce document fournit des orientations. Elles sont divisées en recommandations de mesures, qui peuvent être mises en œuvre immédiatement, et en recommandations visant à conceptualiser davantage les actions particulières nécessaires pour les mettre en pratique (tableau 9). Dans les deux cas, les recommandations finales peuvent ne concerner que les urgences sanitaires ou s'appliquer à la fois aux situations d'urgence et aux autres. Les recommandations concernant les situations d'urgence impliquent des actions qui doivent être mises en œuvre avant qu'une urgence sanitaire ne survienne, dans le cadre de la préparation à l'urgence. Les recommandations qui s'appliquent au-delà des scénarios d'urgence impliquent des actions visant à renforcer l'éthique de la recherche dans des situations ordinaires ; par conséquent, leur mise en œuvre ne devrait pas se limiter aux urgences sanitaires, bien que leurs retombées puissent être plus importantes dans les situations d'urgence en raison du rôle de la recherche dans la réponse à l'urgence.

Tableau 9. Classification des recommandations finales

Type	Recommandations relatives aux urgences sanitaires	Recommandations relatives aux situations ordinaires, y compris les urgences sanitaires
Recommandations concernant les mesures à prendre	Mesures concernant les autorités sanitaires, la communauté scientifique et les organisations internationales.	Mesures concernant les autorités sanitaires, les CER, les établissements qui mènent des recherches, la communauté scientifique et les organisations internationales.
Recommandations concernant la conceptualisation	Toutes les parties concernées, y compris le monde universitaire et les personnes qui étudient les processus de recherche (par exemple, celles qui travaillent sur des thèses ou des mémoires de troisième cycle liés à la recherche et à l'éthique).	

CER : comité d'éthique de la recherche

7.1. Recommandations de mesures à prendre

7.1.1. Pour les urgences sanitaires

1. **Les autorités sanitaires** devraient établir des stratégies pour la supervision de l'éthique de la recherche dans les futures urgences sanitaires, qui comprennent des procédures permettant une évaluation et un suivi rapides et rigoureux de l'éthique. À cette fin, elles devraient :
 - a. Envisager la pertinence de combiner les stratégies en fonction de la durée de l'urgence. Une stratégie pour les urgences à court terme peut être envisagée, avec des dispositions pour passer à une autre stratégie comportant des procédures différentes si l'urgence se prolonge ou s'aggrave.
 - b. Formaliser les stratégies choisies par le biais des instruments juridiques appropriés.
 - c. Allouer les ressources nécessaires pour mettre en œuvre la stratégie choisie de manière efficace et durable pendant toute la durée de l'urgence sanitaire.
 - d. Établir des mécanismes de communication rapide entre les CER et les autorités nationales qui seront activés dans le cadre de la stratégie.
2. **La communauté scientifique, les organisations internationales et les autorités sanitaires** devraient élaborer des protocoles de recherche génériques pour les urgences sanitaires potentielles (également appelés *protocoles directeurs*, tels que ceux élaborés lors de l'épidémie de virus Zika (43), qui harmonisent les principaux aspects méthodologiques. Il est recommandé d'associer un éthicien à la conception de ces protocoles et de les soumettre à un CER pour une approbation éthique préliminaire. Dès qu'une urgence survient, ces protocoles doivent être adaptés si nécessaire, et les versions finales doivent être revues et approuvées rapidement par le CER.
3. **Les autorités sanitaires** devraient confier aux autorités compétentes en matière de recherche (par exemple, l'Institut national de la santé ou le Bureau de la recherche au sein du ministère de la Santé) la responsabilité de coordonner les efforts de recherche en situation d'urgence. Il s'agit notamment d'établir des priorités de recherche et des réseaux d'experts.
4. **Les autorités sanitaires** devraient désigner une personne qui servira de point de contact pour la recherche au sein de l'équipe nationale d'intervention en cas d'incident qui est mise en place lors de chaque urgence sanitaire.
5. **Les autorités sanitaires** devraient établir des processus de participation aux recherches menées en réponse aux urgences sanitaires dès le début, afin de s'assurer que les pays et leurs populations bénéficient de leurs résultats potentiels.

7.1.2. Pour les situations ordinaires, y compris les urgences sanitaires

1. **Les comités d'éthique de la recherche et les autorités sanitaires** devraient revoir leurs procédures afin d'y intégrer des outils virtuels (par exemple, l'utilisation de systèmes en ligne pour l'évaluation de la recherche), ainsi que des mécanismes de communication et de coordination souples avec d'autres CER et autorités réglementaires. À cet effet, les documents ou règlements qui régissent le fonctionnement des CER doivent être modifiés et leurs capacités et ressources renforcées, le cas échéant.
2. **Les comités d'éthique de la recherche et les autorités sanitaires** devraient permettre différentes manières de mener à bien les processus de consentement éclairé, afin qu'ils ne se limitent pas à des processus en face à face dans lesquels la volonté de participer à une étude est exprimée par

écrit et sur papier. À cet effet, les documents ou règlements qui régissent ces processus devraient être modifiés, le cas échéant.

3. **Les comités d'éthique de la recherche et les autorités sanitaires** devraient établir des procédures claires et souples pour déterminer quelles activités constituent une recherche faisant appel à des sujets humains et nécessitent donc une évaluation par le CER. Il sera ainsi plus facile pour les activités de surveillance épidémiologique et autres activités de santé publique d'éviter d'être traitées à tort comme de la recherche et de promouvoir leur adhésion au cadre éthique approprié.
4. **Les comités d'éthique de la recherche** devraient exiger que les chercheurs qui soumettent une proposition pour évaluation fassent état des évaluations antérieures effectuées par d'autres CER (locaux ou internationaux) et, le cas échéant, incluent une copie de leurs décisions.
5. **Les comités d'éthique de la recherche** devraient établir des mécanismes de communication (par exemple, par le biais des médias sociaux) s'il s'avère nécessaire d'informer le public sur les études qu'ils supervisent.
6. **Les établissements (publics ou privés) qui mènent des recherches** devraient dédommager les membres des CER financièrement ou par le biais d'un autre mécanisme formel approprié pour leur temps et leur dévouement (par exemple, en comptant les heures affectées au CER comme des heures travaillées), de la même manière que les autres parties intervenant dans la recherche (comme les chercheurs et le personnel des autorités sanitaires) sont reconnues. La rémunération des membres des CER reconnaît le rôle clé de ces derniers dans la conduite éthique de la recherche. En outre, elle les aide à s'acquitter de leurs tâches avec la rapidité et la rigueur nécessaires, ouvrant la voie à une approche plus professionnelle du travail des CER. De tels mécanismes de compensation doivent être envisagés dans le cadre des processus d'enregistrement et d'accréditation des CER par l'autorité sanitaire.
7. **Les autorités sanitaires** devraient mettre en place des mécanismes d'information et de coordination pour recueillir des informations sur les études qui ont été soumises pour évaluation à un CER et qui n'ont pas été approuvées, et, si nécessaire, communiquer ces informations (avec les décisions correspondantes) à d'autres CER invités à examiner le même protocole.
8. **Les autorités sanitaires** devraient exiger officiellement que tous les essais cliniques soient enregistrés dans des registres alimentant l'ICTRP avant leur début. Cette exigence pourrait être formalisée par un instrument juridiquement contraignant (comme une résolution ministérielle) et devrait s'appliquer à tous les essais cliniques, et pas seulement à ceux portant sur des médicaments et des dispositifs.
9. **Les autorités sanitaires** devraient créer, dans chaque pays, un site Web accessible au public qui énumère les études portant sur des participants humains qui ont été approuvées. Pour les essais cliniques, une référence à l'enregistrement dans un registre de l'ICTRP devrait être incluse.
10. **Les autorités sanitaires** devraient assumer la responsabilité d'informer en permanence le public sur les recherches menées, par exemple par le biais des médias sociaux ou d'autres stratégies définies par leurs bureaux de communication, afin de faciliter la mobilisation du public et de promouvoir la confiance dans la recherche et dans les connaissances qui en découlent. Dans l'optique d'une meilleure compréhension de la recherche et des moyens de s'assurer qu'elle est menée de manière éthique, il convient de renforcer le journalisme scientifique et d'encourager les espaces de diffusion de la recherche scientifique dans les médias.
11. **Les autorités sanitaires et les organisations internationales** devraient plaider pour l'élargissement du champ d'application de l'ICTRP afin qu'il englobe toutes les recherches portant

sur des participants humains et pas seulement les essais cliniques, ce qui permettra la mise en œuvre mondiale des stipulations de la Déclaration d'Helsinki de 2013.

- 12. Les autorités nationales, les organisations internationales, les comités d'éthique de la recherche et la communauté scientifique** devraient renforcer leurs capacités en matière d'éthique de la recherche, notamment en ce qui concerne la distinction entre la recherche sur des sujets humains et les activités de santé publique, l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche (cadre MEURI), l'utilisation éthique d'échantillons et de données dans des recherches futures (y compris l'importance d'éviter la destruction d'échantillons et d'utiliser des accords de partage de matériel et de données), les conceptions adaptatives, les études de provocation humaine, les études en ligne, l'intégrité scientifique et les obligations du CER concernant ce qui doit rester confidentiel et ce qui doit être rendu public.

7.2. Recommandations concernant la conceptualisation

7.2.1. Pour les urgences sanitaires

1. Concevoir et mettre en œuvre des mécanismes de coordination efficace des efforts de recherche lancés dans les situations d'urgence, afin de savoir quelles initiatives sont en cours et qui en est responsable avant que les études ne soient enregistrées. Cela permettra d'éviter la répétition des recherches et de rendre la collaboration possible (par exemple, en menant des essais en réseau ou des études multicentriques).
2. Planifier une stratégie visant à susciter des collaborations au sein de la Région pour mener des recherches en situation d'urgence, en tenant compte des défis logistiques posés par la réalisation d'essais cliniques multicentriques régionaux en situation d'urgence sanitaire, et des instruments juridiques qui peuvent être nécessaires pour mettre en œuvre ces essais.
3. Élaborer des mécanismes de surveillance éthique de la recherche au niveau (sous-)régional (par exemple, en utilisant la stratégie de surveillance éthique extraterritoriale lors des urgences sanitaires).

7.2.2. Pour les situations ordinaires, y compris les urgences sanitaires

1. Concevoir et mettre en œuvre des stratégies qui rationalisent l'évaluation et le suivi effectués par plusieurs CER, soit par le biais de mécanismes de coordination (qui peuvent impliquer l'évaluation par différents CER dans le cadre d'une délibération simultanée), soit en établissant des mécanismes qui permettent à un CER d'adopter l'évaluation effectuée par un autre, sans avoir à répéter le processus d'évaluation (par exemple, par le biais d'accords de dépendance antérieurs).

RÉFÉRENCES

1. Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains. Quatrième édition. Genève : CIOMS ; 2016. Disponible sur : <https://cioms.ch/publications/product/lignes-directrices-internationales-dethique-pour-la-recherche-en-matiere-de-sante-impliquant-des-participants-humains/>.
2. Organisation panaméricaine de la Santé. Ethics guidance on issues raised by the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52091>.
3. Organisation panaméricaine de la Santé. Guidance and strategies to streamline ethics review and oversight of COVID-19-related research. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52089>.
4. Organisation panaméricaine de la Santé. Template and operational guidance for the ethics review and oversight of COVID-19-related research. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52086>.
5. Organisation panaméricaine de la Santé. How can research transparency be promoted? Actions for national health authorities during the COVID-19 pandemic. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52768?locale-attribute=es>.
6. Organisation panaméricaine de la Santé. Guidance for ethics oversight of COVID-19 research in response to emerging evidence. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53021>.
7. Organisation panaméricaine de la Santé. Emergency use of unproven interventions outside of research: Guidance for the COVID-19 pandemic. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52429>.
8. Organisation panaméricaine de la Santé. Zika ethics consultation: ethics guidance on key issues raised by the outbreak. Washington (DC) : OPS ; 2016. Disponible sur : https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28425/PAHOKBR16002_eng.pdf.
9. Organisation panaméricaine de la Santé. Bioéthique : Vers l'intégration de l'éthique dans la santé : Rapport final. 56e Conseil directeur, 70e session du Comité régional de l'OMS pour les Amériques, Washington (DC), du 23 au 27 septembre 2018. Washington (DC) : OPS ; 2018. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49706>.
10. Palmero A, Carracedo S, Cabrera N, Bianchini A. Governance frameworks for COVID-19 research ethics review and oversight in Latin America: an exploratory study. BMC Med Ethics. 2021;22(147). Disponible sur : <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00715-2>.
11. Organisation mondiale de la Santé. Ethics in epidemics, emergencies and disasters: research, surveillance and patient care. Training Manual. Genève : OMS ; 2015. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549349>.

12. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices pour la gestion des questions éthiques lors des flambées de maladies infectieuses. Genève : OMS ; 2016. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275799>.
13. Nuffield Council on Bioethics. Research in global health emergencies: ethical Issues. Londres : Nuffield Council on Bioethics ; 2020. Disponible sur : <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>.
14. Neil M, Saenz C. Advancing research ethics systems in Latin America and the Caribbean: a path for other LMICs? *The Lancet Global Health*. 2020;8(1):e23-e240. Disponible sur : <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2819%2930441-3>.
15. Organisation panaméricaine de la Santé. Indicateurs pour le renforcement des systèmes nationaux d'éthique de la recherche. Washington (DC) : OPS ; 2021. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55914>.
16. Aguilera B, Carracedo S, Saenz C. Research ethics systems in Latin America and the Caribbean: a systemic assessment using indicators. *The Lancet Global Health*. Juin 2022 (en ligne). Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X22001280>.
17. Palacios R, Shah S.K. When could human challenge trials be deployed to combat emerging infectious diseases? Lessons from the case of a Zika virus human challenge trial. *Trials*. 2019;20:702. Disponible sur : <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3843-0>.
18. Shah SK, Kimmelman J, Drapkin A, Fernandez H, McCutchan F, Miller FG, Palacios R, Pardo-Villamizmar C, Zorrilla C. Ethical considerations for Zika virus human challenge trials. Report and recommendations. Seattle : National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ; 2017. Disponible sur : <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/EthicsZikaHumanChallengeStudiesReport2017.pdf>.
19. Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Chamorro JB, Palacios R, Quiroz E, Saidón P, Villela BM. La ética de los diseños y metodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro Global de Bioética en Investigación del 2017 [Ethics in clinical trials designs and alternative methods]. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e38. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881927/>.
20. Hunt A, Saenz C, Littler K. The Global Forum on Bioethics in Research meeting, "ethics of alternative clinical trial designs and methods in low- and middle-income country research": Emerging themes and outputs. *Trials*. 2019;20(2):701. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921436/>.
21. Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L. The landscape of COVID-19 clinical trials in Latin America and the Caribbean: assessment and challenges. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e33. Disponible sur : <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.177>.
22. Mansilla C, Herrera CA, Boeira L, Yearwood A, Lopez AS, Colunga-Lozano LE, et al. Characterising COVID-19 empirical research production in Latin America and the Caribbean: a scoping review. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0263981. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263981>.
23. Chapman E, Illanes E, Reveiz L, Saenz C. Mapeo de protocolos de investigación, publicaciones y colaboraciones sobre la COVID-19 en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e42. Disponible sur : <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.42>.
24. Organisation mondiale de la Santé. WHO guidance on the ethical conduct of controlled human infection studies. Genève : OMS ; 2021. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351018>.

25. Organisation panaméricaine de la Santé. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies. Genève : OMS ; 2020. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331976>.
26. Global Forum on Bioethics in Research (GFBR). Meeting report: Emerging epidemic infections and experimental medical treatments. Annecy, France, du 3 au 4 novembre 2015. Disponible sur : <http://www.gfbr.global/wp-content/uploads/2016/03/GFBR-2015-meeting-report-emerging-epidemic-infections-and-experimental-medical-treatments.pdf>.
27. Organisation mondiale de la Santé. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
28. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny M-P. Rationale for WHO's new position calling for prompt reporting and public disclosure of interventional clinical trial results. PLoS Med. 2015;12(4):e1001819. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001819>.
29. Modjarrad K, Moorthy VS, Millett P, Gsell P-S, Roth C, Kieny M-P. Developing global norms for sharing data and results during public health emergencies. PLoS Med. 2016;13(1):e1001935. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001935>.
30. Organisation mondiale de la Santé. Policy statement on data sharing by the World Health Organization in the context of public health emergencies. Genève : OMS ; 2016. Disponible sur : https://www.who.int/docs/default-source/publishing-policies/who-policy-statement-on-data-sharing.pdf?sfvrsn=71a41493_0.
31. Organisation panaméricaine de la Santé. Considerations for regulatory oversight of clinical trials in the COVID-19 pandemic. 2020. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52266>.
32. Organisation panaméricaine de la Santé. ProEthos. 2012. Disponible sur : <https://www.paho.org/en/bioethics/proethos>.
33. Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) working group. 2004. Disponible sur : <https://www.gradeworkinggroup.org>.
34. Organisation panaméricaine de la Santé. Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Rapid review. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
35. Université McMaster. COVID-19 Evidence network to support decision-making. Ontario : Université McMaster ; 2020. Disponible sur : <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end>.
36. Ravinetto R, Caillet C, Zaman M-H, et al. Preprints in times of COVID19: The time is ripe for agreeing on terminology and good practices. BMC Med Ethics. 2021;22(106). Disponible sur : <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00667-7>.
37. Emanuel E, Wendler D, Grady C. An Ethical framework for biomedical research. Dans : Emanuel E, et al. (éd.). The Oxford textbook of clinical research ethics. New York, NY : Oxford University ; 2008:123-135.
38. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000;283(20):2701-11. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10819955/>.
39. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infect Dis. 2004;189(5):930-7. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jid/article/189/5/930/810459>.

40. Organisation panaméricaine de la Santé. Safety of COVID-19 patients and use of medicines without scientific evidence of their benefit. 2020. Washington (DC) : OPS ; 2020. Disponible sur : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52256>.
41. Organisation mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de l'infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) en cas de suspicion de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : lignes directrices provisoires. Genève : OMS ; 2020. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331659>.
42. Organisation mondiale de la Santé. Emergency use of unproven clinical interventions outside clinical trials: ethical considerations. Genève : OMS ; 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041745>.
43. Van Kerkhove M, Reveiz L, Souza JP, Jaenisch T, Carson G, Broutet N, et al. Harmonisation of Zika virus research protocols to address key public health concerns. Lancet. 2016;4(12):e911-e912. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(16\)30255-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(16)30255-8/fulltext).

ANNEXE 1. MODÈLE DE PROCÉDURES OPÉRATIONNELLES NORMALISÉES POUR LA SURVEILLANCE ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE LIÉE AUX URGENCES SANITAIRES

1. Organisation interne des comités d'éthique de la recherche

1.1. Composition du comité d'éthique de la recherche

Pour la surveillance éthique de la recherche liée à l'urgence, le CER doit compter... membres (*nombre accru*) et inclure des professionnels de la santé ayant des connaissances relatives à l'urgence sanitaire, des méthodologistes, des pharmacologues, des éthiciens et des représentants de la communauté, en veillant à la pluridisciplinarité et à la diversité des sexes parmi les membres.

Le président du CER doit sélectionner les membres chargés d'évaluer les protocoles et s'assurer qu'ils ont la disponibilité nécessaire pour effectuer des évaluations rapides et qu'ils possèdent des connaissances de base sur l'éthique de la recherche dans les situations d'urgence.

1.2. Sélection des membres pour l'évaluation de chaque proposition

La sélection des membres qui évalueront chaque proposition doit être faite sur la base de leurs connaissances et de leur expérience en rapport avec le protocole. Avant de sélectionner les membres chargés d'évaluer les protocoles, il convient de les consulter sur leur disponibilité à effectuer une évaluation rapide au moyen d'outils numériques.

1.3. Sélection et recrutement de consultants indépendants

Le CER peut demander l'avis de consultants indépendants, si nécessaire, en fonction du sujet ou de la complexité de la proposition de recherche, ou lorsque le CER ne dispose pas de l'expertise nécessaire pour son évaluation. Le cas échéant, les consultants peuvent également agir en tant que membres *ad hoc*, ayant une pleine capacité de décision.

Le CER tient une liste de consultants indépendants nationaux ou internationaux qui ont été préalablement sélectionnés sur la base de leur expertise en matière d'urgence sanitaire et de leur disponibilité pour évaluer les propositions. Le président (ou la personne qui assume ce rôle) doit convoquer les consultants indépendants, à la demande du CER, en utilisant des outils numériques. Les consultants doivent signer une déclaration de conflits d'intérêts et un accord de confidentialité avant de recevoir toute documentation.

1.4. Registre numérique et archivage de la documentation

La documentation du CER sera classée sous forme numérique dans (le *service d'hébergement sécurisé dans le nuage ou une autre plateforme numérique*). Le secrétariat est responsable de ces fichiers, auxquels tous les membres du CER auront accès.

La documentation reçue par le CER, les procès-verbaux et les rapports électroniques ou numérisés, ainsi que toute autre information générée dans le cadre des processus d'examen et de suivi, doivent être conservés dans les archives numériques.

1.5. Responsabilités des membres

Les responsabilités des membres sont les suivantes :

1. Fournir au CER une adresse électronique et un numéro de téléphone mobile, et s'engager à vérifier quotidiennement les messages et la plateforme électronique utilisée par le CER.
2. Répondre aux demandes du président en temps opportun.
3. Évaluer les protocoles dans les délais fixés et envoyer les rapports correspondants.
4. Assister aux réunions virtuelles ou, si cela n'est pas possible, envoyer des commentaires, y compris les justifications pertinentes, par courrier électronique ou par l'entremise de la plateforme utilisée par le CER.
5. Effectuer un suivi éthique tel que décidé par le CER.
6. Évaluer les protocoles pour l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche.
7. Autres tâches nécessaires au bon fonctionnement du CER pendant l'urgence.

1.6. Responsabilités du secrétariat

Les responsabilités du secrétariat sont les suivantes :

1. Fournir aux chercheurs, aux promoteurs et à l'autorité sanitaire des informations sur les procédures opérationnelles normalisées du CER pendant l'urgence (exigences relatives à la soumission des demandes et processus internes du CER, entre autres aspects).
2. Enregistrer la documentation envoyée au CER par le biais d'outils numériques et coordonner sa gestion avec le président.
3. Gérer l'avancement en temps voulu des évaluations des protocoles de recherche grâce à une communication étroite avec les membres et les chercheurs.
4. Préparer les réunions du CER. Cela comprend la distribution de la documentation pertinente aux membres, la programmation des réunions et la vérification du quorum.
5. Préparer les procès-verbaux, les décisions et toute autre documentation nécessaire du CER en coordination avec le président (ou la personne qui assume cette fonction).
6. Demander l'enregistrement des études dans un registre qui alimente l'ICTRP.
7. Maintenir les archives des dossiers et de la documentation, en garantissant la confidentialité des informations.
8. Autres tâches nécessaires au bon fonctionnement du CER pendant l'urgence.

1.7. Responsabilités des chercheurs

Les responsabilités des chercheurs sont les suivantes :

1. Fournir une adresse électronique et un numéro de téléphone portable, en s'engageant à vérifier quotidiennement les messages et à répondre aux appels du CER.
2. Soumettre les demandes d'évaluation initiale, les rapports d'avancement, les rapports d'événements indésirables, les modifications et toute autre information, comme établi par le CER.
3. Répondre aux demandes du CER dans les délais impartis et conformément aux procédures opérationnelles normalisées du CER.
4. Mener des recherches dans le respect des normes éthiques internationales et des réglementations nationales.
5. Réaliser les études conformément au protocole approuvé, sauf lorsqu'une action immédiate est nécessaire pour éviter tout préjudice aux participants.
6. Se conformer au plan de suivi établi par le CER.
7. Examiner périodiquement et en temps utile les données scientifiques disponibles afin de mettre à jour leurs connaissances relatives à la recherche. En cas de nouvelles données probantes susceptibles d'influencer le déroulement d'une étude, les chercheurs doivent immédiatement en informer le CER et soumettre un rapport justifiant la manière de procéder en réponse à ces données probantes (c'est-à-dire la poursuite, la modification, la suspension ou l'annulation de l'étude).
8. Enregistrer leurs recherches dans un registre qui alimente l'ICTRP.
9. Informer continuellement les participants, dans un langage convivial, de l'avancement de l'étude, y compris des nouvelles données scientifiques et des résultats de l'étude.
10. Soumettre les rapports finaux des études au CER.
11. Autres tâches nécessaires à la conduite éthique de la recherche pendant l'urgence.

2. Processus d'évaluation éthique

2.1. Soumissions pour évaluation

Les demandes d'évaluation de projets de recherche liés à l'urgence sont classées par ordre de priorité.

Le protocole et toute sa documentation sont soumis par (courrier électronique ou nom de la plateforme utilisée par le CER).

Si la documentation soumise est incomplète, le chercheur en sera informé et se verra fixer un délai pour fournir les documents manquants. Le processus d'évaluation commence dès la réception de la documentation essentielle.

Les soumissions d'amendements à un protocole, à des rapports ou à toute autre communication doivent être envoyées par (courrier électronique ou nom de la plateforme utilisée par le CER). Les soumissions d'amendements doivent inclure une description des amendements, leur justification, la version finale du document amendé, et la version avec le suivi des modifications.

Les rapports d'avancement sont présentés selon les modalités établies dans les décisions d'approbation.

Les rapports sur les déviations du protocole, les événements indésirables, les effets indésirables et la sécurité doivent être soumis dans les 48 heures suivant leur apparition, en indiquant les raisons et les mesures qui ont été adoptées en réponse.

Le rapport de recherche final de l'étude est présenté lors de la finalisation de l'étude.

2.2. Documents pour l'évaluation initiale

Pour l'évaluation initiale des recherches liées à l'urgence, le chercheur doit présenter au CER, en plus des exigences ordinaires, les documents suivants dans la langue du pays :

- un résumé de l'étude en langage non technique (deux pages maximum) ;
- des données probantes actualisées, publiées précédemment, si elles sont disponibles ;
- le plan destiné à minimiser les risques d'infection et de saturation du système de santé ;
- les échantillons ou les plans de partage des données, le cas échéant ;
- le plan de publication et de diffusion des résultats, en indiquant le processus par lequel les résultats sont communiqués au public et aux autorités sanitaires ;
- les décisions des autres CER qui ont évalué la proposition de recherche.

Dans le cas d'essais cliniques, les éléments suivants doivent également être présentés :

- les autorisations des autorités réglementaires (nationales ou internationales) pour les projets multicentriques, le cas échéant ;
- la liste des centres du pays où l'essai clinique doit être mené, le cas échéant ;
- le plan prévu pour mettre à la disposition des participants et du public toute intervention qui s'est avérée efficace.

2.3. Évaluation initiale des études par les membres

Le protocole et toute la documentation afférente doivent être confiés à au moins deux membres aux fins d'évaluation. Les documents à évaluer sont envoyés par (*courrier électronique ou nom de la plateforme utilisée par le CER*) aux membres dans les 24 heures suivant la réception de la demande d'évaluation.

Les membres disposent d'un délai de 72 heures pour effectuer leur évaluation après réception de la demande. Le délai peut être plus long en fonction de la complexité de l'étude. Les rapports d'évaluation (y compris les justifications pertinentes) sont soumis par (*courrier électronique ou nom de la plateforme utilisée par le CER*).

2.4. Quorum

Le quorum fixé pour prendre des décisions sur les protocoles de recherche ou sur d'autres demandes est de ... (*la moitié plus un, $\frac{1}{3}$*) du nombre total de membres. Il doit comprendre des membres ayant une expérience et des connaissances pertinentes pour l'évaluation de la recherche en question.

Si les membres ne peuvent pas participer à la réunion virtuelle, ils seront pris en compte pour le quorum s'ils soumettent leurs évaluations par voie électronique.

2.5. Réunions virtuelles

Des réunions virtuelles pour délibérer et décider du protocole de recherche lié à l'urgence seront programmées dans les 24 heures suivant la réception des rapports des membres. Le secrétariat communiquera par voie électronique la date et l'heure exactes de la réunion aux membres du CER et aux consultants (le cas échéant).

Le secrétariat communiquera également la date et l'heure de la réunion par voie électronique aux chercheurs afin que, dans la mesure du possible, ils soient disponibles si leur participation virtuelle est requise pour clarifier rapidement tout doute que le CER pourrait avoir.

Au cours de la réunion, le secrétariat, en coordination avec le président (ou la personne qui assume ce rôle), doit prendre des notes sur les délibérations et les décisions relatives aux protocoles de recherche, y compris les personnes présentes à la réunion, les exigences en matière de quorum, les décisions adoptées (c'est-à-dire l'approbation, l'approbation conditionnelle ou la non-approbation) et les raisons justifiant les décisions, entre autres.

2.6. Évaluation et prise de décisions échelonnées

Si une réunion virtuelle ne peut être organisée en temps voulu, l'évaluation, la délibération et la prise de décisions peuvent être échelonnés.

Le président (ou la personne qui assume ce rôle), en coordination avec le secrétariat, envoie les rapports d'évaluation aux membres du CER par courrier électronique ou par le biais de la plateforme électronique du CER. Les membres envoient leurs commentaires et observations par voie électronique, par téléphone ou par SMS.

Le CER s'efforce de prendre ses décisions par consensus. Si cela n'est pas possible, les décisions seront prises à la majorité des membres.

2.7. Communication des décisions du comité d'éthique de la recherche

Toutes les demandes adressées aux chercheurs, les décisions du CER et les autres communications sont envoyées par (*courrier électronique ou nom de la plateforme utilisée par le CER*).

Le CER communique ses décisions aux chercheurs dans les 24 heures. Les chercheurs doivent répondre au CER dans les 48 heures.

Les communications aux institutions et aux autorités compétentes, ainsi qu'aux autres CER, doivent être envoyées dès que possible.

Les communications et les décisions du CER peuvent porter la seule signature du président (ou de la personne qui assume ce rôle).

2.8. Évaluations supplémentaires

Les modifications et les rapports seront évalués par les membres qui ont évalué le protocole original. Les documents doivent être évalués dans les 24 heures suivant leur réception. Si des informations supplémentaires sont nécessaires, elles seront demandées au chercheur principal dans le même délai.

Les membres doivent répondre dans les 48 heures suivant la réception de la documentation. La réponse est envoyée par (*courrier électronique ou nom de la plateforme utilisée par le CER*) et communiquée au chercheur principal dans les 24 heures.

2.9. Protocoles pour l'utilisation en urgence d'une intervention non prouvée en dehors de la recherche

Toute utilisation en urgence d'interventions non prouvées proposées en dehors de la recherche doit être examinée par le CER avant d'être lancée. L'utilisation sera proposée par le biais d'un protocole comprenant au minimum les éléments suivants :

- le contexte ;
- la justification scientifique sur la base des recommandations d'un comité scientifique ;
- les objectifs ;
- la population à qui l'intervention sera proposée ;
- les risques et les bénéfices potentiels ;
- les mesures visant à minimiser les risques ;
- les données scientifiques à recueillir qui peuvent fournir des informations sur la sécurité et l'efficacité de l'intervention ;
- le plan visant à proposer l'intervention ;
- les documents de consentement éclairé et des détails sur le processus ;
- les mesures visant à protéger la confidentialité ;
- le plan de partage des données ;
- la proposition pour le passage à la recherche.

Le CER examine le protocole et évalue si l'utilisation en urgence proposée de l'intervention non prouvée respecte les critères éthiques relatifs à sa justification, à la surveillance éthique et réglementaire, au consentement éclairé et à la contribution à la production de données probantes établies dans le cadre MEURI. Le CER doit prendre en compte au minimum les aspects suivants :

- les données scientifiques disponibles justifient l'intervention, sur la base de son rapport risques-bénéfices ;
- l'intervention est proposée à la population appropriée ;
- des mesures sont prises pour minimiser les risques ;
- Le processus de consentement éclairé est adéquat et conforme au contexte de l'urgence. Il précise que l'intervention n'a pas été prouvée et explique en quoi elle consiste, ainsi que ses risques et bénéfices potentiels et les données qui seront collectées ;
- les données qui seront collectées sont pertinentes pour fournir des informations sur la sécurité et l'efficacité de l'intervention ;
- les mesures de protection de la confidentialité des données qui ont été prises ;
- la mise en place d'une procédure permettant de partager rapidement les données avec les autorités sanitaires et la communauté scientifique nationale et internationale ;
- la transition proposée pour offrir l'intervention dans le cadre de la recherche.

Une fois que le protocole visant à offrir une intervention dans le cadre MEURI a été approuvé, le CER doit demander son enregistrement dans les registres qui alimentent l'ICTRP et dans tout autre registre requis localement. Si des mécanismes n'ont pas été mis en place dans les registres pour distinguer les interventions offertes dans le cadre MEURI, le titre du protocole doit le préciser.

3. Suivi éthique

3.1. Suivi de la recherche

Le suivi éthique devrait être effectué plus fréquemment au moyen de rapports soumis par le chercheur. Il peut être effectué à distance ou en différé, dans le respect des délais fixés, en protégeant la confidentialité des informations.

Le président peut désigner un membre du CER ou un groupe qui sera chargé de surveiller un protocole de recherche particulier.

3.2. Suivi en fonction des nouvelles données probantes

Après l'approbation de la recherche, le CER doit garantir qu'elle reste éthiquement acceptable pendant son déroulement, sur la base des données probantes disponibles les plus récentes.

Les chercheurs doivent examiner les données scientifiques disponibles périodiquement et en temps utile afin de mettre à jour leurs connaissances liées à leur recherche. En cas d'apparition de nouvelles données probantes susceptibles d'influer sur la conduite de leur recherche, les chercheurs doivent les évaluer et envoyer rapidement au CER un rapport comprenant les points les plus importants de l'évaluation effectuée, les références consultées et la justification de la manière dont ils vont procéder (poursuite, modification, suspension ou arrêt de l'étude).

Le CER réévalue le protocole sur la base des nouvelles données probantes et approuve, le cas échéant, les mesures proposées par les chercheurs. Indépendamment de ces mesures, le CER peut demander des mesures supplémentaires, voire suspendre temporairement ou annuler l'étude.

Le CER communique immédiatement sa décision aux autorités sanitaires compétentes et la publie sur son site Web. En outre, il doit demander aux chercheurs d'enregistrer toute modification de l'étude, dès que possible, dans les registres de recherche respectifs, y compris ceux qui font partie de l'ICTRP.

3.3. Suivi de l'utilisation en urgence d'interventions non prouvées en dehors de la recherche

Pour le suivi de l'utilisation en urgence d'une intervention non prouvée proposée en dehors de la recherche, le CER demandera au professionnel de santé responsable de l'intervention de soumettre des rapports périodiques évaluant si l'intervention continue à être justifiée sur la base des nouvelles données probantes. Le CER peut exiger des modifications de l'intervention ou de la manière dont elle est proposée, ainsi que sa suspension ou son arrêt.

ANNEXE 2. QUESTIONS DIRECTRICES POUR FACILITER L'ÉVALUATION ÉTHIQUE DE L'UTILISATION EN URGENCE D'INTERVENTIONS NON PROUVÉES EN DEHORS DE LA RECHERCH

1. Première étape : L'utilisation de cette intervention est-elle éthiquement justifiable ?

1.1. Critère éthique 1 : Justification

1. S'agit-il d'une urgence de santé publique qui pourrait avoir de graves répercussions sur la santé des personnes, quelle que soit l'étendue géographique de la zone touchée ?
2. Existe-t-il une intervention sûre et efficace pour prévenir ou traiter ces graves répercussions sur la santé ?
3. Existe-t-il une intervention qui, bien que non prouvée pour la maladie en question, est recommandée par des scientifiques qualifiés sur la base des données probantes préliminaires sur sa sécurité et son efficacité ?
4. Quel est le profil risques-bénéfices de l'intervention dans les conditions proposées ?
5. Quelle est la position de l'OPS ou de l'OMS, et des autres comités scientifiques concernés, concernant l'utilisation de cette intervention dans ce contexte ?
6. Pour quelle raison cette intervention n'est-elle pas proposée dans le cadre de la recherche, par exemple dans le cadre d'un essai clinique pour déterminer rapidement si elle est sûre et efficace ?

2. Deuxième étape : Si l'utilisation de cette intervention est justifiée, comment procéder pour s'assurer que son utilisation est éthique ?

2.1. Critère éthique 2 : Surveillance éthique et réglementaire

1. Un CER a-t-il approuvé le protocole permettant de proposer l'intervention en question en dehors d'une étude ?
 - a. A-t-il évalué si l'utilisation de l'intervention est justifiée sur la base des données probantes disponibles et des risques et bénéfices potentiels ?
 - b. A-t-il évalué les aspects éthiques pertinents, y compris le processus de consentement éclairé ?
 - c. A-t-il évalué s'il contribuera à la génération de connaissances bien qu'il ne fasse pas partie d'une étude ?
2. L'autorité nationale de réglementation ou une autre autorité nationale compétente a-t-elle approuvé le protocole visant à proposer l'intervention en question en dehors d'une étude ?

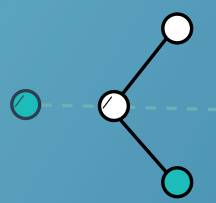
- a. A-t-elle déterminé que les informations recueillies sont utiles pour contribuer aux connaissances sur la sécurité et l'efficacité de l'intervention ?
- 3. L'autorité nationale de réglementation ou toute autre autorité nationale compétente contrôle-t-elle la sécurité, par exemple en s'assurant que les produits utilisés sont fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication ?
- 4. Le protocole a-t-il été enregistré dans les registres publics correspondants, en précisant qu'il ne s'agit pas d'une étude de recherche mais d'une utilisation en urgence en dehors de la recherche ?
- 5. Un CER et l'autorité de réglementation surveilleront-ils l'utilisation de l'intervention après son approbation, pour s'assurer qu'il est toujours justifié de la proposer ?
- 6. Est-il prévu de proposer l'intervention dans le cadre d'une étude de recherche dans un délai déterminé ?

2.2. Critère éthique 3 : Processus de consentement éclairé

- 1. Existe-t-il un processus de consentement éclairé adéquat qui permet aux personnes (ou à leurs représentants) de décider volontairement si elles veulent recevoir l'intervention non prouvée en dehors d'un protocole de recherche ?
- 2. Dans le cadre du processus de consentement, les personnes sont-elles informées que l'intervention pourrait ne pas leur être bénéfique et pourrait même leur nuire ?
- 3. Le public est-il informé de l'intervention non prouvée, et du fait qu'elle n'est pas connue pour être sûre et efficace ?

2.3. Critère éthique 4 : Contribution à la génération de données probantes

- 1. Les données considérées comme essentielles pour contribuer à la connaissance de l'intervention sont-elles collectées de manière systématique ?
- 2. Ces données sont-elles partagées en temps utile et de manière transparente avec l'autorité sanitaire et la communauté scientifique ?



OPS



Organisation
panaméricaine
de la Santé



Organisation
mondiale de la Santé
BUREAU REGIONAL DES
Amériques