

*Traduit du norvégien*

Brækhus Dege Advokatfirma ANS  
Pb 1369 Vika  
0114 Oslo

Notre réf. : 06.1.100

Votre réf. : B020 EJ/hmh

Date : 1<sup>er</sup> juin 2006

## **Évaluation éthique du projet de NorChip à Bukavu, Congo**

NEM, le Comité national norvégien de recherche éthique en médecine, se réfère à la lettre du 8 février 2006 du cabinet d'avocats Brækhus Dege, qui représente la société NorChip AS. Sur la base de déclarations antérieures de NEM et du président en exercice à l'époque, Georg Høyer, qui conclut que le projet de NorChip à Bukavu, Congo, n'aurait pas dû être préconisé lors de l'évaluation préalable sur le caractère éthique de la recherche, le cabinet d'avocats demande au Comité, soit

- a) d'annuler la décision précédente fondée sur un traitement erroné du dossier, soit
- b) d'entreprendre une nouvelle évaluation du dossier après que la lumière aura été intégralement faite sur toutes les circonstances pertinentes et que les faits réels dans ce dossier auront été correctement établis.

NEM (y compris les nouveaux membres et le nouveau président depuis janvier 2006) a décidé au cours de sa réunion de mars 2006 la reprise du dossier pour le soumettre à une nouvelle évaluation. L'évaluation finale, présentée ci-après, a été examinée par le Comité lors de sa réunion du 16 mai 2006.

Dans ce qui suit, le Comité se limite à apprécier rétrospectivement les circonstances sur lesquelles fonder une évaluation préalable. Dans le cas présent, cela implique que nous commentons aussi les réponses formulées par NorChip à propos du suivi et de la mise en œuvre du projet.

Le Comité commentera pour finir quelques objections quant au traitement erroné du dossier.

NEM : *Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin* / Comité national de recherche éthique en médecine

NENT : *Den nasjonale forskningsetiske komité for naturvitenskap og teknologi* / Comité national de recherche éthique en sciences de la nature et en technologie

NESH : *Den nasjonale forskningsetiske komité for samfunnsvitenskap og humaniora* / Comité national de recherche éthique en sciences sociales et humaines

NdT : [REK Vest : *Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Vest-Norge* / Comité régional d'éthique de la recherche médicale, Norvège de l'Ouest]

## **I Facteurs importants pour l'évaluation éthique du projet**

### **1. Objectif scientifique de l'étude**

NEM estime que d'un point de vue scientifique le problème a été posé d'une façon vague dans le volet du projet consacré à la recherche, de même que dans sa présentation rétrospective par NorChip AS. En conséquence, les conclusions scientifiques sont donc elles aussi difficilement vérifiables.

Dans un compte rendu précédent d'une réunion de NEM (22 septembre 2005), il est indiqué que l'objectif de l'étude a été modifié, passant d'une étude épidémiologique à une simple étude méthodologique comparative. Ce que NEM veut dire par-là n'est pas que la comparaison méthodologique est un nouvel objectif de l'étude actuelle, mais que le projet a été présenté à l'origine comme une étude épidémiologique, ce que la direction du projet a abandonné à la suite de la réponse de REK Vest – le Comité régional d'éthique de la recherche médicale, Norvège de l'Ouest – (cf. la lettre adressée à REK Vest, en date du 29 juillet 2003). Par suite, un nouvel intitulé fut aussi attribué au projet. La raison pour laquelle NEM relève ce fait est que le Comité considère que ce changement a son importance pour l'évaluation de l'utilité ou de la nécessité de mener l'étude présente au Congo. La comparaison de diverses méthodes ne requiert pas nécessairement que l'étude se déroule au Congo. À ce propos, le Comité fera remarquer que même si la direction du projet dans la lettre citée adressée à REK n'a pas abandonné l'idée que le projet en question était un projet épidémiologique, il existe au demeurant certaines déclarations de la part de la direction qui maintiennent que l'étude a également eu un objectif épidémiologique. Il est notamment dit dans le rapport final que par cette étude on « souhaitait documenter que la fréquence du cancer du col de l'utérus est un problème majeur au sud du Sahara. » Ce sujet est repris de façon un peu différente dans l'extrait de l'interview avec NorChip sur TV2, qui a été transmis à REK Vest par la direction du projet (il y est dit que l'étude a été réalisée notamment pour documenter que « cela est de fait un problème majeur dans la région » / « combien est grave le cancer du col de l'utérus dans cette région »), et les mêmes formulations reviennent aussi dans un exposé sur le projet présenté par sa coordinatrice, NN, le 17 mars 2006 à « Gynkreftforeningen » – l'Organisation des volontaires atteints de cancers gynécologiques. Le Comité ne doute pas que le cancer du col de l'utérus soit un problème grave au sud du Sahara, mais vu la façon dont l'étude en question est rédigée, et les femmes concernées par le projet ont été recrutées, il est trompeur de dire que cette étude peut documenter la fréquence et la gravité de la situation actuelle, que ce soit au Congo ou au sud du Sahara.

La division de l'étude en trois parties est justifiée dans le rapport final (p. 2) :

1) Documenter que la fréquence du cancer du col de l'utérus est un problème majeur au sud du Sahara.

*Commentaire :*

Comme il a été indiqué plus haut, cela n'est pas démontré dans l'étude, car ce sont les stades préinvasifs qui sont diagnostiqués et traités dans un groupe mal défini de femmes d'une région du Congo (les critères d'inclusion et d'exclusion n'étant pas clairement définis,

quelle était la fréquence de la dysplasie et du cancer du col de l'utérus dans le groupe de femmes qui n'ont pas été invitées à participer à cette étude ?).

2) Documenter la technologie la plus favorable pour prévenir le cancer du col de l'utérus dans un environnement aux faibles ressources économiques comme le Congo.

*Commentaire :*

C'est un point auquel l'étude n'a pas pu répondre. Ce ne sont que les stades préinvasifs qui sont traités, et il ne serait pas éthique de suivre les femmes sans excision de la dysplasie cervicale pour déceler celles qui développeraient un cancer du col de l'utérus (toutes celles qui présentent une dysplasie CIN 2+ ou les types ARNm PVH, que le test PreTect HPV-Proofer peut détecter, ne développeront pas nécessairement un cancer du col de l'utérus). En revanche, ce à quoi l'étude *a pu* répondre, mais qui ne figure pas comme objectif de la recherche dans ce rapport, est le taux de fréquence du PVH (ce que démontre la documentation ADN et ARNm) dans le groupe de femmes associées à cette étude, et le nombre d'entre elles ayant une histologie positive (avec toutefois des sources erronées du fait d'une prise de biopsie mal effectuée chez certaines femmes ne présentant pas de zone de transformation), ou une cytologie avec transcription active du gène (expression de l'ARNm), présentant certains types de PVH dans le test du col utérin.

3) Offrir aux participantes un examen gynécologique approfondi, ainsi que le meilleur traitement disponible pour prévenir un cancer du col de l'utérus.

*Commentaire :*

Cette problématique n'est pas scientifiquement vérifiable et ne fait donc pas partie du but scientifique de l'étude.

Dans une conférence de NN qui est annexée au rapport final de REK Vest, il est indiqué que l'étude porte sur les trois objectifs suivants :

1) Comparer la colposcopie, la cytologie du col avec PVH ARNm E6 et E7 en adoptant l'histologie comme règle d'or.

*Commentaire :*

Ceci a été fait dans l'étude.

2) Faire le point de la situation actuelle au Congo en ce qui concerne le cancer du col de l'utérus.

*Commentaire :*

Ceci n'est pas documenté dans l'étude sur le Congo par une méthode épidémiologique scientifiquement vérifiable ou acceptable, voir plus haut.

3) Former en gynécologie clinique le personnel médical local.

*Commentaire :*

NEM n'a trouvé aucune documentation sur l'effet de la formation de 2 semaines, dont 9 jours d'un enseignement dispensé par le Dr Berle, répartis entre 3 hôpitaux (*cf.* le rapport final et son annexe 5). Si cela était censé faire partie de la problématique scientifique, on s'attendrait à ce que des variables de résultat clairement définies soient documentées. La colposcopie par exemple est-elle couramment utilisée aujourd'hui par les médecins locaux,

travaillant actuellement dans les centres qui ont pris part à l'étude, pour le dépistage des lésions préinvasives du col utérin ? L'étude de NorChip a révélé une proportion importante de résultats colposcopiques « positifs erronés » en ce qui concerne la dysplasie CIN 2+. Ceci ne signifie pas nécessairement que les médecins locaux n'ont pas reçu de formation suffisante pour interpréter les résultats des colposcopies (qui sont non spécifiés), mais qui peuvent aussi être liés à une inflammation répétée du col dans la population examinée. Sur quel diagnostic les médecins peuvent-ils s'appuyer à l'avenir si des lésions préinvasives doivent être diagnostiquées ? Où offrira-t-on aux femmes une chirurgie invasive minimale en cas de lésions préinvasives ? NEM ne trouve aucune documentation attestant que les médecins locaux ont reçu une formation sur ce point, ni qu'il existe du matériel disponible pour traiter les lésions préinvasives. Dans l'information dont a disposé NEM, le Comité n'a trouvé aucune documentation attestant que cette formation courte du personnel a eu un effet sur la suite des recherches et le suivi, quant aux lésions préinvasives chez des femmes qui n'ont pas pris part à l'étude.

Dans la lettre de Brækhus Dege (p. 5) il est dit que l'intérêt du projet était « de montrer l'utilité de la pathologie moléculaire et/ou du test viral PreTect HPV-Proof, dans une population d'Afrique à haut risque. »

*Commentaire :*

De l'avis de NEM, rien ne montre que dans le cadre de cette étude une analyse du rapport coût/utilité ait été effectuée de façon scientifiquement vérifiable. L'étude montre toutefois des liens entre des types de PVH (expression ARNm comme signe d'une transcription active du gène) et une dysplasie sévère susceptible d'être prouvée histologiquement. Ce dernier point est conforme à la réponse adressée à REK Vest le 29 juillet 2003 : « le projet souhaite comparer une méthode de biologie moléculaire avec des méthodes plus traditionnelles comme la cytologie et l'histologie pour faire la démonstration des divers stades de modifications cellulaires, » (p. 1). Selon l'évaluation de NEM, cette partie de la méthode aurait dû être appliquée dans un autre pays que le Congo, ce qui est plus amplement motivé dans ce qui suit.

## **2. Valeur du projet de recherche pour la population qui en est l'objet**

La Déclaration d'Helsinki suppose que pour être justifié chaque projet de recherche doit pouvoir rendre vraisemblable « que les populations au sein desquelles une recherche est menée ont des chances de bénéficier des résultats obtenus, » (§ 19). Il est important de noter que ce que la Déclaration d'Helsinki mentionne, ce sont les avantages des *résultats de la recherche*. Que les personnes incluses puissent éventuellement bénéficier des services de santé *associés à la recherche* n'est pas considéré comme une justification suffisante pour procéder à une étude dans le groupe de population concerné. Ce point est très important si les personnes participant à l'étude sont considérées comme appartenant à un groupe de population particulièrement vulnérable ; c'est-à-dire qu'à un moindre degré que d'autres, elles sont en situation de protéger leurs propres intérêts. Plusieurs facteurs font que les femmes qui devaient être incluses dans l'étude en question au Congo, doivent être considérées comme appartenant à un groupe vulnérable : elles se caractérisent par exemple par un haut niveau d'illettrisme, la pauvreté, et la communauté à laquelle elles

appartiennent n'est pas familiarisée avec les notions médicales modernes. Il est, en matière de recherche, une norme d'éthique internationalement acceptée selon laquelle aucune recherche ne saurait être faite sur des groupes particulièrement vulnérables si la recherche dont il s'agit peut tout aussi bien être menée sur des groupes moins vulnérables (*cf.* par exemple dans les lignes directrices d'éthique du CIOMS en matière de recherche – le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales – la ligne directrice 13). La raison en est que non seulement il s'agit d'empêcher que le bien-être de groupes particulièrement exposés soit (consciemment ou inconsciemment) subordonné à d'autres objectifs (comme les intérêts des investigateurs), mais il s'agit aussi d'éviter tout *soupçon* en ce sens, car la confiance en matière de recherche en général risquerait d'être discréditée, et par voie de conséquence la bonne volonté des gens pour se prêter à la recherche déclinerait.

- *L'évaluation méthodologique n'apporte actuellement aucun avantage en matière de santé à la population du Congo*

En ce qui concerne le projet de NorChip à Bukavu, NEM ne voit pas qu'il existe une raison suffisamment valable pour mener au Congo le volet *recherche* spécifique du projet (l'étude méthodologique comparative). L'un des arguments avancés par NorChip pour effectuer cette étude dans un pays en développement (*cf.* la lettre de NorChip adressée à REK Vest le 29 juillet 2003, point 2, ainsi que le commentaire au § 19 de la Déclaration d'Helsinki dans la lettre de Brækhus Dege), est que si la méthode de biologie moléculaire capte jusqu'à près de 100 % des modifications cellulaires que l'histologie permet de diagnostiquer au Congo, cela constitue « de bonnes preuves matérielles que cette méthode peut remplacer la cytologie et l'histologie qui toutes deux exigent une expertise pathologique poussée », ce qui fait défaut au Congo. Le Comité convient que ce pourrait être un argument pour soutenir que le test, lorsque son évaluation sera fin prête, devrait être utilisé au Congo, si par ailleurs cela était aussi possible et souhaitable eu égard à la situation du Congo. Toutefois, NEM n'estime pas que c'est un argument valable pour que *l'évaluation* même du test doive avoir lieu au Congo. Le Comité fait aussi remarquer que dans son interview avec TV2, NorChip déclare que le caractère optimal de leur test pour réduire le cancer du col de l'utérus est à l'heure actuelle documenté « de même que la cytologie », et « il reste à voir » si « à l'avenir, nous obtiendrons une documentation qui démontre que la cytologie traditionnelle peut être remplacée » par leurs tests ou ceux d'autres fabricants. Autrement dit, que ce n'est que dans un avenir hypothétique que des pays sans expertise dans la pratique de la cytologie et/ou l'histologie, peuvent éventuellement tirer profit des résultats de la recherche concernée.

C'est sur les mêmes considérations que se fonde la déclaration antérieure du président du NEM, lorsqu'elle affirme que le projet contrevient à la Déclaration d'Helsinki parce qu'il s'agit de « vérifier un test de diagnostic qui en réalité n'est pas utilisé à des fins de dépistage, mais pour être expérimenté dans l'idée d'une commercialisation dans les pays industrialisés, » (*cf.* le compte rendu de la réunion du Comité de travail (*Arbeidsulvalget – AU*) du 1<sup>er</sup> juin 2005, déclaration à laquelle Brækhus Dege souscrit. Le Comité ne voit pas que ce propos peut être compris dans le sens allégué ici, à savoir que le test « ne peut pas être utilisé à des fins de dépistage ». Le fait est que *dans le projet actuel* le test n'est pas une étape dans une recherche en matière de dépistage, mais qu'il est utilisé pour poursuivre l'expérimentation et l'évaluation d'un test de diagnostic que la direction du projet présente

comme faisant « partie de la documentation technique requise par le marquage CE » (cf. le compte rendu). Quant à l'affirmation selon laquelle cette expérimentation a lieu « dans l'idée d'une commercialisation dans les pays industrialisés », il s'agit de souligner que – temporairement du moins – seuls les pays industrialisés ont la possibilité d'utiliser le type de tests dont il est ici question, et de mettre en œuvre le type de programmes de dépistage dans lesquels on envisage d'inclure ces tests. C'est ce que confirme la direction du projet, qui, dans sa lettre à REK Vest (29 juillet 2003), dit notamment que NorChip compte commencer par gagner de l'argent en Europe, et ne s'attend les premières années qu'à des revenus limités en provenance d'Afrique (section 3). Dans la lettre du 17 novembre 2004 adressée à REK Vest, la direction du projet admet qu'à l'heure actuelle les conditions de dépistage ne sont pas réunies au Congo, mais indique qu'une méthode de biologie moléculaire pourrait servir à identifier les femmes que les médecins peuvent apprendre à soigner – ce pour quoi NorChip a un programme de formation. Elle poursuit en estimant qu'il est important de procéder à des études pilotes afin d'être « prêt à évaluer l'introduction d'un programme de dépistage quand le pays sera en mesure de l'accueillir. ». Quant à son propre test, NorChip dit avoir « en cours de développement, une technologie qui, nous l'espérons, fera baisser les coûts de production, et par conséquent les prix, à un tout autre niveau. » Ces affirmations laissent planer le doute sur l'utilité éventuelle d'un test de biologie moléculaire pour les services de santé au Congo, et, dans le meilleur des cas, ce n'est qu'une hypothèse à longue échéance. Ceci est important pour évaluer si le projet satisfait aux critères de la Déclaration d'Helsinki, § 19 (voir plus haut) et § 30 (voir plus bas).

– *La connaissance du risque est-elle un avantage en matière de santé ?*

Dans le protocole annexé à l'étude, il est dit que les femmes qui ont été recrutées auront la possibilité d'être soumises à une évaluation du risque de développer un cancer du col de l'utérus. Ceci est aussi indiqué dans la lettre de Brækhus Dege comme exemple de ce que toutes les femmes recrutées ont tiré un avantage de la recherche (dans le commentaire au point 8 de la Déclaration d'Helsinki). Dans un commentaire détaillé qu'elle a adressé à REK Vest le 12 juin 2003, NN écrit que NorChip espère que la recherche peut contribuer à diffuser l'information sur le cancer du col de l'utérus et la façon d'en réduire le risque, et parvenir ainsi à ce qu'un plus grand nombre se soumette à un examen gynécologique régulier. Toutefois, il y est également dit explicitement que cela représentera une charge financière importante pour les femmes, et que certaines n'en ont pas les moyens.

On débat aussi dans les pays privilégiés de la valeur du dépistage sur les situations à risque comparée au préjudice que peut constituer le fait d'informer les gens qu'ils présentent un risque accru de développer une maladie donnée. La nécessité de se demander dans quelle mesure il est utile et souhaitable de dépister des états préinvasifs et d'informer les femmes qu'elles ont un risque accru de développer un cancer du col de l'utérus n'en est que mieux fondée lorsqu'il s'agit d'un pays présentant une situation matérielle similaire à celle du Congo. Comme la direction du projet le décrit également, les services de santé congolais sont confrontés à des défis de taille quand il s'agit de répondre à des besoins sanitaires absolument élémentaires pour la population, et qui ne sont pas satisfaits. Eu égard à chaque femme en particulier, il y a lieu de se demander comment elle pourra mettre à profit des informations sur les situations à risque, et comment mieux prévenir un cancer du col de

l'utérus, si elle est encore moins apte que la plupart des femmes en Occident à comprendre ce qu'avoir un risque accru signifie, et qu'elle n'a pas les moyens de se soumettre à un examen de dépistage, ou si elle-même, comme les services de santé, a des tâches plus impératives auxquelles consacrer ses ressources. Quand une recherche est effectuée dans un pays et dans des groupes de population disposant de ressources propres limitées, il est essentiel que cette recherche soit ciblée sur le pays dont il s'agit et/ou sur les besoins sanitaires particuliers et les priorités du groupe de population concerné.

- *Ce test de diagnostic peut-il être accessible à la population et utilisable par elle ?*

Les normes internationales d'éthique de la recherche insistent sur le fait qu'une des conditions pour que la recherche puisse être considérée comme ciblée sur les besoins sanitaires du pays où la recherche doit être menée, est que le groupe de population ou la communauté qui sont impliqués dans l'étude doivent pouvoir tirer avantage des résultats éventuels qui peuvent en résulter, de sorte que, notamment, chaque intervention ou produit qui serait mis au point par le biais de l'étude en question ou les connaissances générées doivent être mis à la disposition du groupe de population concerné/de la communauté par le promoteur/les investigateurs du projet (*cf.* la ligne directrice 10 du CIOMS). Cela vaut d'autant plus que les pouvoirs publics du pays concerné n'ont pas les ressources nécessaires pour assurer cette disponibilité. Ce qui est à rapprocher du § 30 de la Déclaration d'Helsinki qui comporte un cas de figure analogue, mais avec un objectif limité aux individus ayant participé à l'étude. Il peut sembler que la direction du projet n'a pas compris le contenu du § 30 quand, dans le commentaire à ce paragraphe, elle affirme qu'elle s'y est conformée puisque « les deux mêmes prélèvements ont été pratiqués et les mêmes analyses ont été effectuées pour toutes les patientes ». Le présent paragraphe traite de ce qui doit se passer *après* l'achèvement de l'étude, à savoir que tous les patients ayant participé à une étude qui associe la recherche aux services de santé doivent être « assurés de bénéficier... des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité. » Cela signifie donc que si NorChip pense qu'il est prouvé, sur la base de l'étude, que leur test offre la valeur de pronostic/diagnostic la plus significative, c'est celui-là qui sera rendu disponible et applicable aux femmes recrutées dans l'étude et à la communauté où elles l'ont été. NEM ne voit pas du tout comment NorChip aurait pu remplir ce critère vu les circonstances de l'étude actuelle, la situation qui règne au Congo laissant prévoir que la disponibilité et l'applicabilité générales d'un test biologique moléculaire ne pourront être concrétisées que dans un avenir indéterminé. Le Comité estime par conséquent que cet argument corrobore le fait que l'étude méthodologique comparative aurait dû être menée dans un pays où ce type de tests de biologie moléculaire est déjà intégré aux services de santé établis. La recommandation actuelle, en Norvège, sur l'utilisation de tests de dépistage du PVH (basés sur l'ADN ou l'ARNm) est de déconseiller le dépistage primaire par test PVH, autrement que sous contrôle scientifique et associé au prélèvement cytologique (*cf.* les directives du *Norsk gynekologforening*, l'Association norvégienne des gynécologues, et du *Krefregistret*, le Registre national du cancer).

Sur la base du matériel produit par la direction du projet, le NEM estime qu'il n'existe pas de raisons suffisantes pour mener l'étude concernée sur un groupe vulnérable, au Congo.

On peut toujours soutenir que des études doivent pouvoir être menées dans un pays aux faibles ressources économiques – bien qu’elles puissent être entreprises ailleurs –, pour autant que les sujets pressentis aient donné ou manifesté un consentement éclairé et libre, que l’étude n’entraîne aucuns frais ou conséquences négatives pour les participants ou la communauté, et que le projet ait aussi une fonction de coopération ou quelques retombées aux conséquences positives pour le pays. En ce qui concerne le projet actuel, NEM estime cependant que l’on peut aussi se poser des questions sur ce consentement éclairé et libre, et qu’il existe plusieurs effets dommageables potentiels tant pour les femmes recrutées que pour la renommée de la recherche et du personnel de santé qui participe à cette recherche.

### 3. *Le consentement était-il suffisamment éclairé ?*

Le § 22 de la Déclaration d’Helsinki spécifie le type d’informations qui sera fourni aux personnes examinées dans le cadre d’un projet de recherche (*cf.* la ligne directrice 5 du CIOMS). Les renseignements que la direction du projet a elle-même donnés montrent que l’information communiquée aux femmes à l’occasion du projet de Bukavu ne satisfait pas aux exigences requises dans ce paragraphe. Tout d’abord le matériel existant conduit à se demander si ces femmes ont bien reçu « l’information complète » sur *l’objectif* de l’étude. La fiche d’information indique simplement que l’objectif de l’étude est « d’examiner les femmes pour détecter des maladies graves avec d’anciennes et de nouvelles méthodes d’analyse. » Dans la lettre de NorChip à REK Vest du 29 juillet 2003 il est expliqué que les médecins ne considèrent pas que l’information écrite est particulièrement importante, mais qu’ils donneront une information complète sur « les suites que peuvent avoir les prélèvements. » Dans la lettre de NorChip du 17 novembre 2004, les principaux points sur lesquels porte l’information ne traitent que des conséquences de la recherche actuelle pour les femmes. NEM ne trouve aucune documentation montrant que les participantes à l’étude ont été informées qu’elles seraient les sujets d’une étude destinée à évaluer diverses méthodes de dépistage de la dysplasie cervicale. Dans sa réponse à la lettre d’Onsrud (17 novembre 2004), NorChip relève que l’affirmation de celui-ci selon laquelle les femmes n’ont pas compris qu’elles avaient participé à une étude d’évaluation de méthode, et qu’elles avaient simplement cru qu’elles seraient soumises à un examen gynécologique selon les meilleures normes européennes, puis à un traitement, montre que l’information a atteint sa destination. Ceci indique aussi que NorChip n’a pas informé, et n’a pas jugé essentiel non plus d’informer, que l’objectif du *volet recherche* du projet en question était l’évaluation du diagnostic, et non le traitement. Dans le matériel disponible, on trouve quelques déclarations qui peuvent être considérées comme justifiant l’absence de communication de cette information. Dans la pièce jointe à la demande (12 mai 2003) adressée à REK Vest, NN dit que l’analphabétisme largement répandu dans la population en général n’est pas propice à la compréhension de prélèvements à effectuer aux fins d’analyse. La lettre du 17 novembre 2004 adressée à REK Vest indique également qu’il était « difficile dans la situation considérée de leur donner une meilleure introduction au contexte de la recherche. » NEM estime que ces propos montrent certains des problèmes que suscite ce type d’étude de haute technicité dans des pays où l’analphabétisme et le manque de connaissances en médecine moderne prédominent. Le Comité pense que la difficulté de rendre l’objectif de l’étude compréhensible aux participants est un argument qui milite *contre* sa réalisation au Congo

aussi longtemps qu'il n'existe pas d'autres raisons majeures pour mener ce projet de recherche précisément dans cette région.

NEM ne trouve rien non plus qui confirme que les femmes ont été informées (avant l'invitation à participer à l'étude) sur le fait qu'une conisation éventuelle (effectuée selon une méthode moderne de résection à l'anse diathermique/chirurgie invasive minimale) – un traitement recommandé en cas de modifications cellulaires graves et persistantes –, est associée à l'occurrence accrue d'avortements tardifs et de naissances prématurées chez les femmes qui sont enceintes après cette intervention chirurgicale. NEM n'a pas de bilan du nombre de femmes participant à l'étude qui étaient encore fertiles ; mais comme l'âge moyen était de 37 ans, le Comité suppose que cela concernait un grand nombre d'entre elles. NEM est conscient que les conséquences d'une conisation éventuelle peuvent être difficiles à introduire dans une demande préalable de participation à une étude de recherche, d'autant plus que l'on ignore aussi la proportion de femmes présentant des lésions préinvasives et nécessitant un traitement. Le Comité pense toutefois que cet aspect illustre aussi la difficulté de mener cette étude au Congo, pays à faible niveau général d'éducation, et où, en cas d'anomalies de la longueur du col, il n'existe vraisemblablement aucune possibilité d'assurer un suivi des femmes au cours d'une éventuelle grossesse (avec notamment un dépistage par ultrasons et l'offre éventuelle d'un cerclage pour prévenir un avortement tardif chez les femmes présentant un rétrécissement pathologique du col utérin).

Le § 22 de la Déclaration d'Helsinki prévoit aussi que les participants doivent être informés des sources de « financement, conflits d'intérêts..., appartenance de l'investigateur à une ou des institutions », ce qui n'a pas été fait non plus dans le projet à Bukavu dont il s'agit. Dans la pièce jointe à la demande du 12 juin 2003, NN justifie cette omission volontaire par le fait qu'une information sur la participation d'une entreprise étrangère à l'étude inciterait très vraisemblablement les femmes à donner leur consentement « car elles y verraient un moyen de les sauver de la situation difficile dans laquelle elles vivent. » Dans la lettre du 17 novembre 2004, NN dit que les femmes du Congo, qui « sont très émotives et créatives de nature », « pourraient vite donner libre cours à leur imagination du fait qu'une société européenne a participé au projet. » Elles pourraient s'imaginer notamment qu'elles-mêmes et d'autres ont subi de grandes souffrances et ont besoin d'une aide financière démesurée, de la nourriture et des soins de la part de NorChip. » Outre que ces propos comportent une généralisation sur les personnes et une caractérisation de celles-ci difficilement défendables, NEM soutient que dans la mesure où leur véracité se confirmerait, ce serait un argument supplémentaire pour *ne pas* mener au Congo ce type de recherche financé par l'industrie européenne. Même si les femmes invitées à participer à l'étude au Congo pouvaient avoir un avantage personnel à se prêter à cette recherche gynécologique, dont l'expérimentation d'une méthode était l'un des volets, on peut tout aussi bien penser qu'il se trouve au Congo des femmes ne désirant pas, pour des motifs divers, se mettre à la disposition d'une entreprise européenne qui souhaite évaluer un test de diagnostic dont elles-mêmes ou leur pays ne pourront pas bénéficier dans un avenir proche. Que, selon la direction du projet, des personnels de santé et des dirigeants congolais pensent que les femmes, si toutefois elles ne le sont pas encore, « devraient être reconnaissantes de participer à une recherche aussi poussée » (cf. la lettre de NorChip du 17 novembre 2004), n'est pas un argument valable pour omettre de donner aux femmes congolaises « une information complète », de sorte

qu'elles puissent faire un choix individuel et éclairé sur leur participation ou non à un projet de recherche lorsqu'elles y sont invitées.

Outre le fait que l'exigence de fournir une information complète aux participants à la recherche doit assurer le respect du libre arbitre de chacun, elle est importante aussi pour préserver la confiance dans la recherche en matière de santé en général. Les révélations a posteriori sur le fait, par exemple, qu'une entreprise étrangère ayant ses propres intérêts commerciaux a été la promotrice et/ou la commanditaire d'un projet de recherche, sans que les participants en aient été informés, sont de nature à éveiller la suspicion et la défiance – quelles que soient les bonnes intentions que le projet concerné ait pu avoir. S'il est exact, comme la direction du projet le dit dans l'interview avec TV2, « qu'il n'existe quasiment aucun groupe de population dans le monde plus méfiant et sceptique à l'égard des étrangers que la population de cette partie du Congo », cela aurait encore dû être une raison de plus pour prêter attention à ce problème dans le cadre du projet actuel à Bukavu.

#### **4. *Degré de consentement volontaire***

C'est un problème bien connu en éthique de la recherche que le degré de consentement volontaire eu égard à la participation à un projet de recherche diminue quand la recherche est combinée à une offre d'aide médicale auxquels les participants n'auraient pas eu accès autrement. La fiche d'information sur l'étude à Bukavu indique aux femmes qu'elles « auront la possibilité d'être soumises à un examen de détection d'une maladie grave plus approfondi que ce qu'une polyclinique a, individuellement, la possibilité d'offrir à ses patientes aujourd'hui », et qu'également « elles ont de plus grandes chances d'avoir un traitement en cas de maladie grave » que ce que les hôpitaux de Bukavu peuvent leur offrir à ce jour. Dans la lettre du 17 novembre 2004, NorChip affirme aussi que beaucoup de femmes n'ont habituellement pas les moyens d'aller passer une visite médicale, et pourraient maintenant profiter de cette possibilité d'examen gratuit dont elles ont entendu parler « par le bouche à oreille ». Que dans les pays aux ressources limitées, la recherche combinée aux services de santé soit un défi supplémentaire lorsqu'il s'agit de préserver une acceptation libre de la participation à cette recherche ne signifie absolument pas que ce type de recherche ne peut être accepté. Il y a toutefois lieu d'insister une fois de plus sur la nécessité de fournir une information complète, une possibilité réaliste d'émettre des réserves, et de se retirer de l'étude, et d'être dans ce cas assuré que cela ne sera pas au détriment de la nécessité d'un traitement et d'un suivi médical éventuels. De plus, il est un principe reconnu que dans le cas de ce type de recherche des exigences particulièrement strictes seront requises tant pour rendre vraisemblables les avantages sanitaires de la recherche appliquée au groupe de population pressenti que pour minimiser les risques. Ainsi qu'il est décrit plus haut, le Comité ne voit pas en quoi le projet a une valeur d'utilisation suffisante pour ce groupe de population au sein duquel les participantes ont été recrutées. NEM n'est pas sûr non plus que le risque présenté par le projet actuel ait été suffisamment faible – question qui est liée au point suivant.

**5. *Ces femmes ont-elles été exposées à un risque inutile lorsqu'elles furent toutes soumises à une biopsie ?***

Dans la lettre de NorChip du 17 novembre 2004, des arguments plaident en faveur de la prise de biopsie sur toutes les femmes participant au projet, en partie parce que cette mesure était méthodologiquement nécessaire, et en partie parce qu'elle hâterait le traitement s'il se révélait nécessaire, puisqu'il serait plus facile de réunir les femmes une fois encore si la nécessité de soins était manifestement établie. De nombreuses prises de biopsie pourraient donc n'avoir un effet positif que pour l'ensemble du projet – et non pour les femmes individuellement. Le fait qu'une prise de biopsie ait des conséquences désagréables pour certaines femmes peut être en soi une raison pour ne pas les y soumettre, à moins que cela ne soit important eu égard aux femmes elles-mêmes, ou que cela serve l'objectif de la recherche, à condition que les femmes en soient pleinement informées et y aient expressément consenti. L'objection la plus importante contre la pratique de biopsies sur toutes les femmes concernées par le projet actuel, dans la mesure où cela n'était pas nécessaire eu égard à la santé de chacune d'entre elles, est cependant aussi ce que la direction du projet dit avoir tout le temps pris en considération, à savoir la fréquence élevée du VIH et de l'hépatite dans la région. Dans la lettre de NorChip du 17 novembre 2004, NN dit que sur la base de la connaissance de ce danger de contagion, elle a inculqué aux médecins la nécessité absolue d'informer les femmes de l'importance de l'abstinence sexuelle pendant au moins une semaine après la prise de biopsie en raison du risque accru de contagion que présente une plaie ouverte dans le col de l'utérus. Dans une région du monde où les agressions sexuelles sont répandues et la crainte d'être violée justifiée, le Comité doute cependant que cela constitue une protection suffisante, quelle que soit la femme considérée. Que la prise de biopsie de toutes les femmes recrutées puisse conduire (et ait conduit) à ce que quelques femmes ayant besoin d'un traitement soient détectées, alors qu'elles ne l'auraient pas été par d'autres méthodes, est bien sûr un atout. Dans une évaluation de l'éthique de la recherche, il est cependant loin d'être évident que cela compense le risque de voir quelques femmes saines être contaminées et malades parce qu'une plaie a été inutilement pratiquée dans le col utérin par suite de leur participation à l'étude actuelle. Si toutes devaient être soumises à une prise de biopsie pour des raisons méthodologiques, le Comité aurait objecté que c'est une raison pour mener l'étude à un endroit où la fréquence du VIH et de l'hépatite est moindre.

**6. *Suivi des femmes qui ont participé au projet***

L'une des objections précédentes de NEM au projet de NorChip au Congo, était que les possibilités de suivi des femmes recrutées n'étaient pas suffisamment favorables en raison de la situation politique et/ou matérielle au Congo, et que le projet aurait donc dû être mené dans un pays où les conditions nécessaires au suivi des participantes étaient meilleures (cf. le compte rendu de la réunion de NEM du 22 septembre 2005, ainsi que la déclaration du président de NEM à TV2).

Pour autant que NEM puisse en juger, la direction du projet confirme dans sa propre documentation que le suivi des femmes recrutées était problématique étant donné les

conditions qui prévalaient au Congo. Dans la lettre du 17 novembre 2004, la direction du projet reconnaît par exemple que l'obtention des résultats des prélèvements et l'offre d'un traitement ont mis longtemps à venir. Elle en donne pour raison la masse de travail à laquelle les collaborateurs externes du projet devaient faire face, ainsi que les offensives militaires et l'instabilité dans la région qui entraînaient l'évacuation des étrangers et l'ajournement de la formation des médecins/du traitement des femmes. Il y est dit ensuite, à propos d'une femme qui était déjà décédée et de nombreuses autres non dépistées lorsque Onsrud arriva, et qu'il devait commencer le traitement, que NN ne put que constater que « les médecins sur place n'avaient pris aucune initiative de traitement direct de cette femme âgée de 60 ans », et que le gynécologue local qui avait été informé des patientes nécessitant un traitement n'avait manifestement pas eu « le temps d'entreprendre quoi que ce fut en ce qui concernait le dépistage des femmes. » Il y est dit encore que NorChip n'a pas d'expertise médicale suffisante pour évaluer ce qui est nécessaire pour entreprendre un traitement chirurgical valable au Congo, et qu'ils étaient donc tributaires de ce que ceux qui prendraient la responsabilité du traitement réfléchissent à ce que l'on ne pourrait vraisemblablement pas se procurer dans un pays ravagé par la guerre. Du point de vue de NEM, ces propos illustrent certains des problèmes que pose le fait d'être la responsable de la recherche dans un tout autre contexte que le sien propre. Le manque de contrôle de suivi par la direction du projet est compréhensible, mais il renforce l'argument selon lequel l'étude aurait dû être menée dans un pays offrant de meilleures conditions de suivi par la direction du projet. Le rapport final révèle également que la réalisation et le suivi de l'étude ont été de longue haleine et irréguliers par suite d'une mauvaise infrastructure, de la guerre et des pillages.

Il est heureux que toutes les femmes identifiées comme nécessitant un traitement, hormis celle qui est décédée, aient maintenant reçu des soins. NEM a été informé que les 16 femmes présentant des lésions CIN 2-3, histologiquement vérifiées dans les biopsies du col utérin, sont traitées par conisation du col (3-4 ont été traitées malgré une biopsie négative, et ont subi une conisation en raison d'une cytologie positive/PVH ARNm et d'une biopsie probablement mal exécutée ; le cône de tissu excisé a confirmé par la suite un diagnostic de dysplasie grave ; 1 résultat de cône manque (*Cf.* le rapport final p. 7). Sur la base du matériel disponible, NEM n'a pas trouvé de programme de suivi ultérieur de ces femmes, proposant par exemple une reconisation aux patientes pour lesquelles toute la dysplasie du col n'a pas été retirée au moment de la première intervention chirurgicale (« bords libres »), *etc.*

Une obligation de suivi doit inclure aussi les femmes chez lesquelles un niveau de risque accru a été démontré. Ceci concerne principalement les femmes qui ont été traitées de façon satisfaisante (« bords de résection libres » de lésions dysplasiques), mais qui présentent un risque accru de pathologie du col préinvasive ou invasive. En Norvège ou dans d'autres pays qui disposent d'appareils de dépistage, les femmes appartenant à cette catégorie se voient offrir un suivi avec dépistage cytologique. NEM se pose la question de savoir comment NorChip va pouvoir suivre ces femmes au Congo, où la cytologie ne serait apparemment pas disponible. Les problèmes de suivi ne sont pas moindres quant à l'autre groupe de femmes présentant un risque accru de développer un cancer du col de l'utérus et qui, selon le rapport final, doivent être suivies avec autant d'attention que les cas « avec un niveau d'intensité histologiquement aussi élevé qu'une dysplasie CIN 2 + » : les femmes avec un PVH ARNm

E6 et E7 positif sans dysplasie CIN 2-3 histologiquement démontrée (n=11, cf. p. 7). S'il n'existe ni programme concret ni probabilité réaliste de pouvoir suivre les femmes de cette étude, NEM estime que c'est là un argument de plus qui démontre que cette étude n'aurait pas dû être menée au Congo. Ainsi qu'il a déjà été commenté, il y a lieu de s'interroger sur la possibilité et/ou l'opportunité pour les services de santé congolais d'utiliser leurs faibles ressources à la surveillance des situations à risque.

Dans une préévaluation éthique de la recherche, il est important d'apprécier non seulement s'il est *possible* d'appliquer le traitement qui s'impose et son suivi ou non, mais aussi le *degré de difficulté* éventuel. Plus le projet est complexe et plus le temps que le chercheur doit consacrer à s'acquitter de sa responsabilité morale pour assurer le suivi des problèmes de santé qui sont révélés par un projet de recherche, plus grand est le risque de voir décliner la confiance des participants vis-à-vis du chercheur/de la recherche et du personnel de santé qui participent à cette recherche.

Comme il a déjà été indiqué, un autre aspect de l'exigence de suivi des projets de recherche est qu'après l'achèvement de l'étude l'accès à la ou aux méthodes qui auront été documentées comme étant la ou les meilleures sera assuré aux participants. Les problèmes que le projet actuel a rencontrés pour répondre à cette exigence sont exposés plus haut.

## II Traitement du dossier par NEM

Brækhus Dege invoquent une appréciation erronée du dossier sur plusieurs points.

NEM peut et doit à la fois se prononcer sur certains projets, à la demande ou de sa propre initiative, quand certains projets soulèvent des questions de principe ou pour d'autres motifs considérés comme importants pour la poursuite de la réflexion et du débat sur l'éthique de la recherche. Dans l'affaire présente, NEM s'est prononcé sur un projet au sujet duquel le Comité pense qu'il y a lieu de se poser des questions critiques, et qui est susceptible d'apporter un enseignement pour l'avenir.

La direction du projet a cherché conseil auprès de REK Vest et doit avoir mené le projet sur cette base. NEM n'a pas entrepris « d'évaluation finale du projet » comme le prétend Brækhus Dege, mais a soutenu une déclaration selon laquelle le projet « n'aurait pas dû être recommandé » (cf. Høyer sur TV2). Le rapport final du projet n'a donc aucune importance pour cette déclaration et l'évaluation.

NEM ne prend pas de décisions individuelles dans l'acceptation de la loi sur la fonction publique (*forvaltningsloven*), et n'est par conséquent pas soumis aux règles les plus strictes de traitement des dossiers qui découlent de cette loi. Le Comité n'en souhaite pas moins se conformer à ces règles dans toute la mesure du possible, et reconnaît qu'il existe sûrement un potentiel d'amélioration quand il s'agit de documenter le fondement de ses évaluations. Quant à l'évaluation du Comité dans l'affaire actuelle, il est toutefois incorrect qu'elle se fonde en premier lieu sur la lettre de Mathias Onsrud, déjà citée, qui d'après NorChip contient des renseignements erronés, et que la réplique de NorChip n'est pas prise en

considération. C'est avant tout le matériel de la direction du projet elle-même qui a constitué le fondement de la déclaration précédente de NEM, selon laquelle on s'aperçoit a posteriori que le projet n'aurait pas dû être recommandé. La lettre controversée de Mathias Onsrud fut la raison pour laquelle NEM (en la personne de son président la première fois) souhaitait examiner à nouveau le projet en question, mais la lettre n'avait aucune importance déterminante pour parvenir à la conclusion qu'il n'aurait pas dû être recommandé.

Brækhus Dege commente également l'affirmation selon laquelle l'absence de comité d'éthique de la recherche au Congo « devrait conduire à plus de prudence quand il s'agit de recommander le projet » (*cf.* le compte rendu de la réunion tenue à NEM, 22 septembre 2005). NEM est d'accord avec NorChip et le cabinet d'avocats sur le fait que l'absence de comité d'éthique dans un pays n'est pas un argument en soi pour que le projet dont la réalisation est envisagée dans ce pays ne doive pas être recommandé. Ce n'est donc pas non plus ce que le Comité a souhaité communiquer par la déclaration en question. L'un des points importants quand on procède à la préévaluation d'un projet de recherche, par un comité d'éthique de la recherche indépendant et constitué sur une large base dans le pays hôte de l'étude concernée, est que tant l'évaluation que la considération de l'utilité potentielle et du rapport risque/préjudice éventuel que le projet occasionne soient entreprises par une instance qui connaît bien le contexte actuel et en même temps qui n'a pas d'intérêts dans ledit projet. Le fait que les autorités sanitaires et les médecins qui coopèrent dans un pays en développement approuvent le projet concerné (comme c'était le cas dans le projet au Congo), ne peut pas être considéré comme une garantie pour que les intérêts et le bien-être des sujets de l'étude soient suffisamment préservés – car ces instances aussi pourraient avoir des intérêts particuliers à ce qu'un projet spécifique soit réalisé (surtout si le projet comporte une formation utile, la fourniture de matériel, l'élaboration d'une documentation en coécriture, *etc.* comme c'était aussi le cas dans ce projet de recherche au Congo). L'évaluation éthique d'une recherche par un comité en Norvège pourrait fournir une expertise indépendante. La sensibilité du contexte qui est souvent une condition pour pouvoir évaluer l'utilité et le risque dans un autre contexte géographique, politique et culturel fera toutefois souvent défaut lors d'évaluations par un comité d'éthique dans un autre pays. Quand NEM intervient pour dire que REK aurait dû faire preuve « de plus de prudence » dans le processus de recommandation, puisque le projet en cause devait être mené dans un pays qui n'avait pas de comité d'éthique de la recherche indépendant, il s'agit là avant tout de la manifestation de ce que ce type de situation requiert une évaluation particulièrement rigoureuse de la valeur et des répercussions néfastes du projet pour la population concernée. Si le comité lui-même n'a pas de membres ayant l'expérience de projets et de contextes comparables, il reste la possibilité de recourir à un consultant. Cette possibilité concerne d'ailleurs tous les types de projets de recherche évalués dans le cadre du système REK, et pas seulement les projets destinés aux pays en développement.

## **Conclusion**

Dans une évaluation de l'éthique de la recherche, il est important de souligner chaque fait susceptible de réduire la protection des intérêts des participants et les faits susceptibles de contribuer à susciter la méfiance dans la recherche, que ce soit justifié ou non. Le facteur de

confiance est essentiel quand un projet de recherche associe des personnels de santé dont les participants seront ultérieurement dépendants et qu'ils devront consulter pour recevoir les soins nécessaires. Une bonne partie de la recherche en matière de santé présente un potentiel d'amélioration des conditions de vie de gens qui en ont besoin. NEM estime donc que le fait d'attirer l'attention sur des facteurs susceptibles d'affaiblir la confiance des gens dans la recherche en matière de santé, et, par suite, leur volonté de se prêter à ce type de recherche, est une tâche primordiale.

Pour résumer, NEM insistera sur le fait que le projet de NorChip à Bukavu n'aurait pas dû être entrepris au Congo pour les raisons suivantes :

- L'étude ne présente pas clairement son objectif scientifique.
- L'apport de cette étude dans le domaine de la santé est très hypothétique tant pour les femmes qui y participent que pour le Congo en général.
- Même si une étude ultérieure, dans un pays approprié qui possède les méthodes nécessaires pour suivre aussi bien les prélèvements de cellules et que ceux de PVH, comme la Norvège par exemple, devait prouver l'utilité d'un test du PVH (comparable à celui de NorChip ou mis au point par d'autres fabricants), il n'est pas sûr que le Congo puisse tirer profit de ce test dans un avenir proche.
- En raison du faible niveau d'instruction en général et d'un analphabétisme largement répandu, les femmes recrutées pour l'étude ne comprirent probablement pas qu'elles participaient à un projet de recherche et/ou l'objectif assigné à cette étude. La fiche d'information destinée à celles qui savaient lire ne le précisait pas non plus.
- Les femmes recrutées dans l'étude n'ont pas été informées que l'entreprise NorChip en était la promotrice.
- Les femmes recrutées dans l'étude risquaient d'être contaminées par le VIH et l'hépatite B (ainsi que par d'autres maladies vénériennes fréquentes au Congo) si elles avaient des relations sexuelles après que des plaies ouvertes eurent été pratiquées dans le col de l'utérus.
- La comparaison méthodologique du test de dépistage PVH, des prélèvements de tissus et des prélèvements de cellules de NorChip ne convenaient pas pour le Congo du fait des mauvaises conditions locales pour assurer le suivi des femmes et leur administrer des soins après que les prélèvements effectués aux fins d'examen eurent été pratiqués.
- Une étude de méthode de cette nature, destinée à évaluer l'utilité d'un test de biologie moléculaire, doit être réalisée dans un pays où non seulement les femmes ont une connaissance suffisante de la maladie et de la santé pour comprendre ce à quoi elles participent, mais qui possède aussi un appareil de dépistage suffisamment

bien développé pour diagnostiquer, traiter et suivre les modifications cellulaires qui s'opèrent dans le col de l'utérus. Ce n'est pas le cas au Congo.

- Le désir de faire une action positive pour la santé des femmes au Congo ne doit pas être confondu avec la réalisation d'un projet de recherche dont l'objectif et l'utilité sont très hypothétiques, et qui comporte des préjudices potentiels pour les femmes recrutées.

Avec l'évaluation présentée aux termes de cette lettre, NEM considère pour sa part que ce dossier est clos.

Veillez agréer l'assurance de notre considération distinguée,

Beate I. Hovland  
Présidente de NEM

Knut W. Ruyter