



HAL
open science

Les essais cliniques au Liban : analyse des défis éthiques en temps de crise

Silvana El Zoghbi

► **To cite this version:**

Silvana El Zoghbi. Les essais cliniques au Liban : analyse des défis éthiques en temps de crise. Ethique. Université Paris Cité, 2023. Français. NNT : 2023UNIP7167 . tel-04619249

HAL Id: tel-04619249

<https://theses.hal.science/tel-04619249>

Submitted on 20 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Cité

École doctorale Sciences juridiques, politiques, économiques et de gestion – ED262
UMR_S1138 Équipe ETREs, Centre de recherche des Cordeliers

Les essais cliniques au Liban

Analyse des défis éthiques en temps de crise

Par Silvana El ZOGHBI

Thèse de doctorat en Éthique médicale

Présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 2023

Devant un jury composé de :

MEYOHAS Marie-Caroline	PU émérite	Sorbonne Université	Directrice
CORNET Philippe	PU émérite	Sorbonne Université	Rapporteur
DAHER Michel	PU	Université de Balamand	Rapporteur
MAMZER Marie-France	PU-PH	Université Paris Cité	Examinatrice
MOUFFOK Najet	PU	Université Oran 1	Examinatrice
NUSS Philippe	PhD HDR	Sorbonne Université	Examineur

Résumé :

Titre : Les essais cliniques au Liban : analyse des défis éthiques en temps de crise

Contexte

Cette thèse porte sur les essais cliniques au Liban, un sujet peu exploré jusqu'à présent. Ces trois dernières années, le Liban a été confronté à une série de crises majeures, notamment la crise socio-économique, la pandémie de COVID-19 et l'explosion du port de Beyrouth en août 2020. Il est probable que la recherche biomédicale dans toutes ses facettes ait été significativement impactée par ces événements, et ce, alors même que le système de santé et les hôpitaux de ce pays étaient dans la phase avancée d'une restructuration propice à démultiplier l'activité de recherche en santé, déjà effective. Dans ce contexte, ce travail examine les enjeux éthiques entourant la mise en œuvre d'essais cliniques au Liban dans ce contexte historique inédit de crise prolongée et continue, en s'appuyant sur les perspectives des médecins, acteurs clés de ces essais, dans un environnement socio-économique, juridique et politique complexe.

Méthode

Après avoir dressé un état des lieux de la structuration de la recherche au Liban et fait une analyse exploratoire de la littérature, nous avons conduit une étude qualitative basée sur des entretiens dirigés avec des médecins « experts » impliqués et partie prenante majeure quant à la possibilité de poursuivre les essais cliniques aujourd'hui.

Résultats

Onze médecins ont accepté de participer à ce travail, sous couvert du respect de leur anonymat. Ils décrivaient des attitudes mitigées vis-à-vis de la poursuite des essais cliniques, devenus majoritairement internationaux. Certains se disaient intéressés et semblaient percevoir les essais non seulement comme une manière de contribuer à l'avancement de la recherche médicale, malgré les défis auxquels ils étaient confrontés, mais aussi comme une opportunité,

parfois la seule, d'accéder à des traitements innovants et pour leurs patients. D'autres se disaient préoccupés par l'instabilité de l'environnement politico-économique, avec des ressources limitées et une pénurie de médicaments et de matériel, et réservaient leurs efforts aux besoins du soin. La charge de travail accrue et le stress émotionnel liés à la situation de crise globale semblaient entraîner certains médecins à revoir leurs priorités en termes de valeurs personnelles, professionnelles et collectives, et à modifier leurs pratiques. Pour eux, l'exode des médecins qualifiés, qui s'inscrivait dans ce contexte, rendait encore plus difficile la conduite des essais. La situation d'extrême vulnérabilité partagée exacerbait la crainte de la survenue de dérives éthiques liées à des conflits d'intérêts financiers ou de notoriété. Parmi les risques pointés, signalons la rémunération des investigateurs et des participants, l'absence de consentement éclairé et libre ainsi que les enjeux d'intégrité scientifique.

Discussion

Dans ce contexte de crise globale persistante, la précarisation totale du pays a conduit à une priorisation des soins aux dépens de la recherche clinique, et à la tentation conséquentialiste de considérer les essais internationaux comme une forme d'accès aux traitements pour la population. Devant la faillite de l'instance de régulation nationale de la recherche clinique, la responsabilité des Comités d'Ethique de la Recherche est devenue majeure, alors même que la formation des médecins et des membres de ces comités est inégale sur le territoire. Compte tenu de la complexité des enjeux de la recherche clinique pour le Liban, nous concluons ce travail par la proposition de recommandations qui pourraient conditionner l'acceptabilité de la poursuite des essais cliniques dans le contexte de crise actuelle.

Mots-clés : Essais cliniques, Liban, enjeux éthiques, crise économique, explosion, port de Beyrouth, pandémie de COVID-19, dérives éthiques, accès aux soins, conflits d'intérêts

Abstract:**Title: Clinical trials in Lebanon: Analysis of the ethical challenges in a crisis****Context**

This thesis focuses on clinical trials in Lebanon, a topic that has been little explored until now. Over the past three years, Lebanon has faced a series of major crises, including the socio-economic crisis, the COVID-19 pandemic, and the Beirut port explosion in August 2020. It is likely that biomedical research in all its facets has been significantly impacted by these events, even as the country's health system and hospitals were in an advanced phase of restructuring, which was conducive to expanding research activity in healthcare, already effective. In this context, this work examines the ethical issues surrounding the implementation of clinical trials in Lebanon in this unprecedented historical context of prolonged and continuous crisis, relying on the perspectives of physicians, key actors in these trials, in a complex socio-economic, legal, and political environment.

Method

After providing an overview of the structuring of research in Lebanon and conducting an exploratory analysis of the literature, we carried out a qualitative study based on directed interviews with "expert" physicians who are major stakeholders in the possibility of continuing clinical trials today.

Results

Eleven physicians agreed to participate in this study, on the condition of anonymity. They describe mixed attitudes towards the continuation of clinical trials, which have become predominantly international. Some expressed great concern about the instability of the politico-economic environment, limited resources, and shortages of drugs and equipment, and reserved their efforts for patient care. Others expressed interest and perceived clinical trials not only as a way to contribute to the advancement of medical research despite the challenges they faced,

but also as an opportunity, sometimes the only one, to access innovative treatments for their patients. The increased workload and emotional stress associated with the global crisis situation seemed to lead some physicians to review their priorities in terms of personal, professional, and collective values, and to modify their practices. The exodus of some physicians, which was part of this context, made the conduct of trials even more challenging. The situation of extreme vulnerability shared by all exacerbated fears of ethical lapses related to financial or reputational conflicts of interest. Among the risks identified were investigator and participant remuneration, lack of informed and free consent, and issues related to scientific integrity.

Discussion

In this context of persistent global crisis, the total precariousness of the country has led to a prioritization of care at the expense of clinical research, and to the consequentialist temptation to consider international trials as a form of access to treatments for the population. Faced with the failure of the national regulatory body for clinical research, the responsibility of Research Ethics Committees has become major, even though the training of doctors and members of these committees is uneven across the country. Given the complexity of the issues surrounding clinical research in Lebanon, we conclude this work by proposing recommendations that could condition the acceptability of the continuation of clinical trials in the current crisis context.

Keywords: Clinical trials, Lebanon, ethical issues, economic crisis, Beirut port explosion, COVID-19 pandemic, ethical lapses, access to healthcare, conflicts of interest.

Remerciements

Aux membres du jury :

À Madame la Professeure Marie-Caroline MEYOHAS, je tiens à vous remercier pour votre direction de thèse, votre accompagnement, et l'intérêt que vous avez porté pour ce sujet. Je garderai un excellent souvenir de ce travail d'éthique sur les essais cliniques.

À Madame la Professeure Marie-France MAMZER, je vous remercie d'avoir accepté d'examiner ma thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Vous représentez l'image de référence en Éthique. Merci énormément de m'avoir permis de bénéficier des enseignements du master 1 et master 2 en éthique de la recherche médicale. Cela m'a fait prendre goût à l'éthique et m'a motivé à mener ce doctorat. Merci pour votre présence et vos précieux conseils.

À Monsieur le Professeur Michel DAHER, je suis reconnaissante pour l'attention et le temps que vous avez accordés à lire ma thèse. Merci d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail. Vous êtes l'expert de la matière au Liban et vos commentaires et conseils ont contribué à améliorer la qualité de la thèse.

À Monsieur le Professeur Philippe CORNET, je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse. Votre expertise et vos retours ont été d'une très grande aide pour moi.

À Madame la Professeure Najet MOUFFOK, je tiens à vous remercier pour votre temps dans l'examen de ma thèse. Merci pour votre expertise et contribution.

Au Monsieur le Docteur Philippe NUSS, je vous exprime ma profonde gratitude pour votre contribution à l'évaluation de mon travail de thèse. Merci pour votre expertise et votre temps.

À mes parents et ma famille,

« La famille c'est là où la vie commence et où l'amour ne finit jamais ».

En particulier à **Antoine, Léna, Hadi, Juliana et Raymond**, tous les mots du monde ne pourront suffire pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour vos sacrifices et votre soutien continu.

À mes amis et collègues,

« L'amitié améliore le bonheur, apaise la misère, double la joie et divise la peine ».

À **Dre Béatrice LE BON CHAMI**, je t'exprime toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour ton soutien, aide et encouragement exceptionnels tout au long de ce travail. Merci pour ton expertise, ta disponibilité, tes connaissances, ta patience, tes conseils précieux et ta gentillesse. Chère collègue, l'amitié est vraiment un trésor inestimable.

Aux Drs Rola ABOU TAAM, Wissam FAYAD, Marie-Claude KHALIFE et Lucie TAWK, je vous remercie sans fin pour votre aide, disponibilité et encouragements continus tout au long de ces années de thèse. Merci pour cette amitié sincère.

Liste des principales abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ALESCO : Organisation arabe pour l'éducation, la culture et les sciences

AMM : Association Médicale Mondiale

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de recherche clinique

AUB : Université américaine de Beyrouth

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CAS : Administration centrale des statistiques

CEI : Comité d'éthique indépendant

CCNE : Comité consultatif national d'éthique français

CCNLE : Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

CCTIRS : Comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

CEE : Comité d'examen de l'établissement

CER : Comité d'éthique de la recherche

CIOMS : Conseil des organisations internationales des sciences médicales

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CNRS-L : Comité national de la recherche scientifique libanais

COMSTECH : Comité permanent pour la coopération scientifique et technologique

CPP : Comité de protection des personnes

CRF: Case Report Form

CTIS : Clinical Trial Information System

DGS : Direction générale de la Santé

EBM : Evidence-Base Medicine

EEE : Espace économique européen

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EFTA : European Free Trade Association

EMA : Agence européenne des médicaments

EMEA : Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

Enpr-EMA: The European Network of Pediatric Research

EuPFI: The European Pediatric Formulation Initiative

ESNEE: The European Study of Neonatal Excipient Exposure

ETREs : Equipe de recherche Ethique, Recherche, Translations

FCPA: Foreign Corrupt Practices Act

FDA: US Food and Drug Administration

FNSS : Fonds national de sécurité sociale

GRiP: Global Research in Pediatrics project

HDF : Hôtel-Dieu de France

ICH : International Conference of Harmonization

ICMJE : Comité international des éditeurs de revues médicales

ICTRP : Registre primaire de la plateforme d'enregistrement international des essais cliniques

IRB : Institutional Review Board ou Comité institutionnel de contrôle

ISESCO : Organisation islamique pour l'éducation, la science et la culture

JPMA : Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association

LBCTR : Registre des essais cliniques du Liban

OMS : Organisation mondiale de la santé

OIT : Organisation internationale du Travail

PDCO : Comité des médicaments pédiatriques de l'Agence européenne des médicaments

PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

PIP : Plan investigation pédiatrique

SHBPP : Programme de Salim El-Hoss de bioéthique et de professionnalisme médical

TEC : Techniciens d'études cliniques

UMS : Unités minimales de sens ou de signification

UE : Union européenne

UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation*)

USEK : Université Saint-Esprit de Kaslik

US-FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

USJ : Université Saint-Joseph

RGPD : Règlement général sur la protection des données

WHO: World Health Organization

Sommaire

Remerciements.....	6
Liste des principales abréviations	8
Sommaire.....	11
Table des Illustrations	16
Partie 1 : Évolution de la bioéthique de l'expérimentation.....	17
I. Historique	18
1.1 La médecine antique	18
1.2 De l'éthique humaine à l'éthique animale	19
1.3 La révolution industrielle et l'évolution de la médecine expérimentale	21
II. Les textes fondamentaux	24
2.1 Les grands textes fondamentaux.....	24
Code de Nuremberg (1947).....	24
Déclaration d'Helsinki (1964)	26
Le rapport de Belmont (1979).....	28
Autres textes internationaux.....	29
2.2 En France	30
2.3 En Europe.....	32
III. Les essais cliniques	33
3.1 Définitions.....	33
3.2 Méthodologies des essais cliniques	37
3.3 Les acteurs	39
3.4 Les documents	41
3.5 Les essais cliniques en pédiatrie	42
État des lieux	42
Problématique.....	43
Les législations et recommandations internationales	51
3.6 États des lieux dans le monde	55
Situation mondiale	55

Situation au Moyen-Orient et au Liban	59
Situation en pédiatrie	60
3.7 Impact de la pandémie de COVID-19 sur la recherche mondiale	61
Partie 2 : Les essais cliniques au Liban	62
I. Introduction.....	62
II. La bioéthique dans la législation libanaise.....	63
1.Introduction	63
2. L'évolution de la législation en bioéthique de la recherche	64
III. Les différents comités et le CNRS-L	70
1. Le Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.....	70
2. Le Comité national pour la régularisation des essais cliniques.....	72
3. Le Conseil national de la recherche scientifique libanais (CNRS-L)	73
4. Les Comités d'éthique de la recherche (CER).....	75
IV. Programme de Salim El-Hoss de bioéthique et de professionnalisme médical.....	80
V. Évaluation de la performance des CER :	80
VI. Les acteurs de la recherche clinique	84
1. Les promoteurs de la recherche.....	84
2.Les chercheurs.....	85
3.Les participants	85
VII. Le Registre national des essais cliniques	89
1. Création	89
2. Caractéristiques	89
3. Enregistrement des essais.....	90
4. Rôle du promoteur dans l'enregistrement des essais	90
5. Avantages de l'enregistrement des essais au registre national libanais	90
6. État des lieux des essais cliniques inscrits dans le registre national	91
VIII. Répartition des essais en fonction du domaine de spécialité	91
IX. Répartition des essais en fonction de la population d'étude.....	92
X. Répartition des essais en fonction des phases cliniques	93
Partie 3 : Les différences crises libanaises et leurs impacts sur le système de santé.....	95

I. La crise économique et politique	95
1. Dégradation importante du pouvoir d'achat des Libanais	96
2. Précarité alimentaire.....	96
3. L'éducation.....	97
4. Impact de la crise sur le système de santé libanais	97
4.1 Impact de la crise sur les professionnels de la santé	97
4.2 Pénurie de médicaments et d'équipements médicaux.....	99
4.3 Pénurie de carburant et fioul	101
5. Impact de la crise sur le patient.....	102
5.1 Financement des soins par l'État.....	102
5.2 Nouvelle attitude des patients : renoncer à un soin ou le retarder.....	103
5.3 La santé des enfants en danger.....	104
Témoignage d'un pédiatre, président de la Société de Pédiatrie.....	104
Autres témoignages anonymes.....	105
Témoignage d'un père qui a perdu son nourrisson lors de la crise	106
Impact des crises sur la nutrition des enfants, leur croissance	107
La pénurie de vaccins	107
II. La pandémie de COVID-19	108
Impact de la pandémie de COVID-19 sur le système de santé libanais.....	109
III. L'explosion du port de Beyrouth	109
1. Impact de l'explosion du port de Beyrouth sur le système de santé libanais.....	111
2. Conséquences sanitaires à long terme de l'explosion du port de Beyrouth	111
2.1 Contamination de la zone par des produits chimiques dangereux	112
2.2 Problèmes de santé mentale	112
2.3 Les amputations et les blessures graves chroniques.....	112
IV. La crise des réfugiés syriens	114
Impact des réfugiés syriens sur le système de santé libanais	115
V. La santé mentale des Libanais en danger.....	116
1. « Crise » de santé mentale.....	116
2. Anxiolytiques, toxicomanie et alcoolisme	116

3. Tabagisme	116
4. La santé mentale des salariés	117
Partie 4 : L'étude	119
I. Problématique.....	119
II. Matériaux et méthodes	121
1. Approche des construits sociaux.....	121
2. Journal de bord.....	121
3. Méthodologie	122
4. Constitution de l'échantillon.....	123
5. Modalités de recueil.....	123
Consentement après information des participants.....	123
6. Guide d'entretien	124
7. Analyse du corpus d'entretien	124
III. Résultats.....	126
1. Population d'étude	126
2. Résultats.....	128
2.1 Les émotions et ressentis des médecins	130
2.1.1 Le manque de motivation et de temps pour les essais cliniques	130
2.1.2 La dépression.....	131
2.1.3 Le sentiment d'incertitude et d'instabilité.....	131
2.1.4 La responsabilité morale	132
2.1.5 La résilience et l'espoir	132
2.2 L'impact des crises sur les essais.....	133
2.2.1 Le départ de chercheurs et professionnels de la santé	134
2.2.2 La diminution du financement pour les essais	134
2.2.3 Moindre confiance des sponsors	135
2.2.4 L'état émotionnel des participants	136
2.2.5 La pénurie de médicaments et de matériel médical	137
2.3 Le cadre réglementaire des essais cliniques.....	137
2.3.1 Conditions à l'hôpital	137

2.3.2 Conditions de surveillance de la qualité des essais cliniques.....	139
2.3.3 Adaptations et collaboration.....	140
2.3.4 Sujets spécifiques de recherche au Liban.....	140
2.4 Les dérives et les difficultés éthiques	141
2.4.1 Les droits des participants	141
2.4.2 Les dérives émergentes	143
2.4.3 Les publications.....	145
2.4.4 Le manque d'activité des structures de contrôle	147
2.5 Les priorités sanitaires	148
2.5.1 Reconstruire les hôpitaux détruits	148
2.5.2 Assurer l'accès aux soins et la prise en charge de la santé mentale.....	148
2.5.3 Freiner l'exode des professionnels de la santé	150
2.5.4 Créer des comités de crises et assurer une bonne gouvernance	150
2.5.5 Poursuite de la recherche clinique.....	152
DISCUSSION	153
Forces et limites du travail.....	153
Discussion des résultats	155
La crise met l'ensemble des acteurs en situation de vulnérabilité.....	155
Les médecins réaffirment la priorité de l'accès aux soins sur la recherche.....	156
Le maintien d'une activité de recherche s'accompagne d'une crise morale chez les médecins et d'une faillite du système de régulation habituel	157
Malgré la crise, une activité de recherche est maintenue au risque de dérives éthiques assumées au bénéfice de la population	160
Un risque de dérives centré sur les conflits d'intérêts	162
Proposition de recommandations sur les essais cliniques en situation de crise.....	163
CONCLUSION.....	165
Conflits d'intérêts.....	167
BIBLIOGRAPHIE	168
ANNEXES.....	188

Table des Illustrations

FIGURES

Figure 1: Répartition des essais cliniques dans le monde (23/04/2023)	57
Figure 2: Recherche clinique industrielle sur le médicament (2018-2019).....	58
Figure 3: Répartition des essais cliniques au Moyen-Orient (23/04/2023).....	59
Figure 4: Répartition des essais cliniques pédiatriques dans le monde (23/04/2023)	60
Figure 5: Nombre d'essais cliniques en fonction du domaine de spécialité.....	92
Figure 6: Pourcentages des essais en fonction des phases cliniques	93
Figure 7: Évolution de la recherche clinique au Liban (1996-2022).....	94
Figure 8: Naissance d'un nouveau-né à l'hôpital Saint-Georges au moment de l'explosion du port de Beyrouth	112
Figure 9: Patiente hospitalisée à l'hôpital Saint-Georges au moment de l'explosion	113
Figure 10: Entrée de l'hôpital Saint-Georges au moment de l'explosion.....	113
Figure 11: Salle de réanimation néonatale à l'hôpital de la Quarantaine lors de l'explosion du port de Beyrouth	114

TABLEAUX

Tableau 1: Phases successives des essais cliniques	36
Tableau 2: Nombre d'essais cliniques annuels enregistrés depuis l'année 2000	56
Tableau 3: Hôpitaux et universités ayant des comités d'éthique approuvés par le ministère de la Santé.....	78
Tableau 4: Tableau récapitulatif des médecins interrogés avec leurs caractéristiques.....	127
Tableau 5: Thèmes et sous-thèmes issus de l'analyse.....	129

Partie 1 : Évolution de la bioéthique de l'expérimentation

« *L'expérimentation est moralement nécessaire et nécessairement immorale* »

(Jean Bernard)

Pour obtenir l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche pour un projet impliquant des sujets humains, le chercheur doit se soumettre à une série de procédures et respecter un ensemble de normes d'ordre éthique. Comment ces normes sont-elles nées? Comment ont-elles évolué dans le temps ?

Si les ébauches d'éthique de la recherche ont été posées dès l'antiquité, au fil des siècles, de nouvelles conceptions de l'éthique ont émergé. Au cours du 18^e siècle, de nombreux débats et polémiques ont conduit à la rédaction de textes fondateurs importants sur les principes de la recherche biomédicale, tels que le Code de Nuremberg, le rapport de Belmont et la déclaration d'Helsinki dans les principaux pays occidentaux (1).

I. Historique

1.1 La médecine antique

Dans l'antiquité, la philosophie et la médecine étaient souvent pratiquées par les mêmes individus, ce qui a vraisemblablement contribué aux réflexions éthiques qui encadraient déjà la pratique de la médecine, y compris celle de l'expérimentation. En effet, si l'utilité de la recherche et de la progression des connaissances médicales pour la communauté semblaient évidentes pour tous, les médecins de l'époque s'étaient bien rendu compte qu'ils étaient responsables de leurs actes, que les expérimentations pouvaient être dangereuses et que tout ne leur était pas permis pour arriver à leurs fins (2).

Le premier médecin grec à mettre en garde des dangers de l'empirisme fut Hippocrate (460-377 av. J.-C.). Pour lui, la thérapeutique reposait sur plusieurs principes, parmi lesquels figurait en premier lieu celui ne pas nuire, « *primum non nocere* », que l'on retrouve dans le célèbre serment d'Hippocrate qui formulait les obligations des médecins. Dans son *Corpus hippocratique*, il écrivait que : « L'expérimentation peut être fatale et le bon diagnostic difficile à poser ». Il affirmait encore que : « Toute expérimentation est incertaine. Les traitements qui ont réussi précédemment peuvent bien être inefficaces dans ce cas-ci ».

Du temps de l'Empire romain, l'écrivain et naturaliste Pline l'Ancien (23 ap. J.-C.), sans pour autant remettre en question les bénéfices tirés de l'expérimentation pour le progrès médical, dénonça dans *Naturalis historia*, le fait que les médecins concevaient des expériences au détriment de la vie des humains.

Un autre médecin grec Galien (129 ap. J.-C.), déclara que le médecin était seul responsable de ses actes et devait éviter de mettre en danger la vie de ses patients. Il n'hésita pas à délaisser certains remèdes qui pouvaient potentiellement nuire aux malades.

Le médecin et philosophe perse, Avicenne (980 ap. J.-C.) exprima que l'expérimentation n'était valable que si portée sur les humains et que les essais thérapeutiques réalisés sur l'animal ne pouvaient pas être extrapolés à l'homme : « Tester un médicament sur un lion ou un cheval ne prouve rien quant à ses effets potentiels sur les humains ».

1.2 De l'éthique humaine à l'éthique animale

Dans une atmosphère dominée par le progrès évolutif de l'expérience, le respect de l'être humain a continué d'interpeler de nombreux scientifiques. C'est ainsi que le philosophe et médecin juif, Maimonide (1138-1204) énonçait que les patients n'étaient en aucun cas un moyen pour accéder à des connaissances nouvelles, et que tout patient devait être traité comme fin en lui-même. Dans le même état d'esprit, l'alchimiste et le philosophe anglais, Roger Bacon (1214-1294), alertait sur les risques de l'échec ou des erreurs car : « Le corps humain requiert qu'aucune erreur ne soit commise lors des expériences ».

Le concept philosophique d'anthropocentrisme qui a été développé par Aristote (384-322 av. J.C.) considère l'humain comme l'entité centrale la plus significative de l'univers et perçoit la réalité à travers la seule perspective humaine. Ce concept a contribué au fait que les premières règles de bioéthique médicale se limitaient seulement à l'homme et ne concernaient que peu les animaux. En effet, tant qu'elles étaient pratiquées à des fins

bénéfiques pour l'être humain, les expérimentations animales étaient légitimes, même si on évoquait le respect des animaux (3).

L'utilité de l'expérimentation animale n'a jamais fait de doute. Non seulement, l'utilisation du modèle animal participe à la compréhension des mécanismes du vivant, mais la théorie darwinienne permet d'extrapoler dans une certaine mesure nos connaissances d'une espèce à l'autre. Elle représente aussi une étape indispensable pour s'assurer que les médicaments ou les protocoles de soin étaient sûrs et efficaces, avant de les proposer aux hommes.

Cependant, dans la société comme parmi les chercheurs, cette utilisation des animaux quant à son usage en vue d'un bien-être futur chez l'homme, mais engendrant une souffrance immédiate chez l'animal, a suscité de plus en plus d'interrogations morales, et renvoie à une problématique ancienne qui a connu des formulations changeantes au cours des âges.

Pour certains comme le philosophe français René Descartes (1596-1650), l'expérimentation sur les animaux pouvait être pratiquée sans limite étant donné ces êtres étaient inconscients, n'avaient pas de raison, et ne souffraient pas. Sur le même principe, Francis Bacon, scientifique et philosophe anglais (561-1626) encourageait les dissections afin d'améliorer les connaissances médicales. Mais pour d'autres, comme le philosophe britannique Jeremy Bentham (1748-1832), il n'était pas question de déterminer si les animaux pouvaient parler ou raisonner, mais plutôt s'ils pouvaient souffrir, ce qui était évident.

De nos jours, basés sur l'acceptation du principe de l'expérimentation animale jugée indispensable, il est devenu évident que tout devait être mis en œuvre en vue d'améliorer le bien-être, rendre l'expérimentation éthiquement plus acceptable, et éviter toute souffrance inutile. De là est né le concept d'éthique animale (4).

Depuis, beaucoup d'encre a coulé. Certains comme Peter Kemp ont même proposé que l'on puisse inclure dans la bioéthique médicale, non seulement l'éthique animale mais l'éthique environnementale concernant aussi les plantes et tout le système écologique (5).

1.3 La révolution industrielle et l'évolution de la médecine expérimentale

Le 19^e siècle est caractérisé par une transformation majeure, passant d'une économie agraire à une économie industrielle grâce à la révolution industrielle, qui a été rendue possible par les avancées techniques constantes. Les progrès techniques et scientifiques dans le domaine biomédical vont bouleverser les conceptions sur le vivant ainsi que les connaissances sur les maladies et leur traitement. C'est à cette époque que d'importants instituts de recherche médicale furent fondés, tels que l'Institut Pasteur en 1888, l'Institut Koch en 1891 et l'Institut Rockefeller en 1901.

Des acquisitions scientifiques majeures s'accumulent, comme la découverte de nouveaux traitements pour des maladies qui étaient encore jusque-là incurables, telles que le choléra, la peste, la maladie du sommeil ou encore la découverte de nouvelles bactéries. C'est ainsi qu'en 1882, le médecin allemand Rober Koch (1843-1910) identifia le bacille de la tuberculose et un an plus tard celui du choléra. Mais le succès expérimental le plus innovant de cette période fut certainement la vaccination introduite par Louis Pasteur en 1885. En plus de l'efficacité de cette nouvelle méthode de prévention, sa découverte nécessita la mise en place d'un véritable processus expérimental réglementé.

Ce siècle industriel verra encore la reconnaissance internationale du médecin et physiologiste français, Claude Bernard (1813-1878), pour avoir recommandé de renoncer à la médecine empirique en faveur des méthodes expérimentales de la médecine, fondées sur la recherche scientifique. De façon révolutionnaire, il va dans son « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » (Baillière 1865) définir et codifier les étapes de la méthode expérimentale animale. Selon lui, il était : « essentiellement moral de faire sur un animal des expériences quoique douloureuses et dangereuses pour lui, dès qu'elles peuvent être utiles pour l'homme. » Par contre, il ne pratiquait pas d'expérimentation humaine qu'il limitait aux bénéfices individuels uniquement : « On a le devoir et par conséquent le droit de pratiquer sur l'homme une expérience toutes les fois qu'elle peut lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel. » Et encore : « une expérience qui ne pourrait que lui être nuisible à un degré quelconque, bien que le résultat pût intéresser beaucoup la science, c'est à dire la santé des autres » ne pouvait pas être réalisée (6).

Bien que Claude Bernard soit reconnu pour avoir établi les fondements de la médecine expérimentale, le premier essai clinique comparatif randomisé sur des êtres humains n'a eu lieu que dans le milieu du 20ème siècle, avec l'émergence des thérapies modernes et l'évolution des concepts en méthodologie. Les résultats de cet essai furent publiés dans le *British Medical Journal* en 1948 par le statisticien britannique Austin Bradford Hill. L'auteur a remis en question l'essai 44 ans après sa réalisation en précisant que les patients n'avaient pas été mis au courant ni qu'ils participaient à une étude, ni que la streptomycine, traitement innovateur contre la tuberculose, puisse être responsable d'effets secondaires. Il avait cependant été prévu d'arrêter plus tôt le traitement en cours d'étude en cas d'effets secondaires (7).

Le développement d'autres essais thérapeutiques a cependant contribué progressivement à une prise de conscience de l'importance de la protection des personnes participant à des recherches biomédicales, et en particulier les personnes les plus vulnérables telles que les prisonniers de guerre, les malades mentaux et les personnes atteintes de maladies fatales. Prise de conscience déjà évoquée en 1798 par Kant: « L'homme raisonnable a-t-il le droit de se donner la variole par inoculation, à lui-même et aux autres qui n'ont pas de jugement (les enfants) ou bien est-ce que cette façon de se mettre en péril de mort n'est pas du point de vue moral totalement inadmissible ; sur ce point ce n'est donc pas le médecin tout seul mais aussi le juriste moral qu'il faudrait requérir » (2).

C'est ainsi que la protection des individus a progressivement fait l'objet d'une véritable institutionnalisation, laquelle a commencé en Allemagne.

En 1898, le médecin allemand Albert Neisser (1855-1916) a été condamné à une sanction disciplinaire pour avoir publié les résultats de ses essais de sérothérapie pour la syphilis sur des patients hospitalisés pour des raisons différentes, qui avaient été contaminés à leur insu. Le procureur royal avait intenté une action contre lui pour cette raison (8). Le gouvernement prussien a reçu la demande du parlement de s'assurer que le consentement des patients soit recueilli pour toute recherche sans objectif thérapeutique les concernant. En 1900, des « Instructions » en ce sont ont été largement diffusées dans les cliniques et hôpitaux du pays. Le gouvernement de Weimar a publié à son tour, trente ans plus tard, le 28 février 1931, des « Directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l'expérimentation scientifique », qui ont interdit toute expérimentation sans le consentement éclairé du sujet. Toutefois, l'impact de ces textes, qui n'avaient d'ailleurs pas force de loi, fut limité (9).

II. Les textes fondamentaux

2.1 Les grands textes fondamentaux

Code de Nuremberg (1947)

Quelques semaines après la clôture du premier procès de Nuremberg, au cours duquel les principaux dignitaires du régime nazi ont été jugés, eut lieu en 1946 le procès dit « des médecins ». Parmi les terrifiantes expérimentations qu'ils avaient effectuées dans les camps de concentration : l'euthanasie de malades mentaux, l'inoculation de poisons ou de maladies infectieuses, des stérilisations forcées, la congélation des prisonniers pour trouver un traitement contre l'hypothermie et les essais vaccinaux réalisés sans mesures de précaution et de sécurité. Ce fût un choc et une prise de conscience des risques des dérives possibles d'une science sans conscience qui a besoin d'être encadrée.

Le 19 août 1947, le président du tribunal, Walter Beals, définit les critères permettant de déterminer les expériences médicales licites et aboutit à l'énonciation de dix principes qui prirent ensuite le nom de « Code de Nuremberg », marquant ainsi une étape importante pour la protection des personnes participant à des recherches médicales.

Parmi ces principes : - le besoin du consentement éclairé de chaque personne impliquée dans une recherche médicale ; - le caractère humanitaire de la recherche qui doit avoir pour but de prévenir, traiter ou guérir les maladies ; - que les bénéfices attendus doivent être supérieurs aux risques encourus ; - que les expérimentations doivent être pratiquées de façon à éviter tout dommage physique ou mental et toute souffrance; et que le sujet est libre d'interrompre à tout moment l'expérience (9,10).

Bien que ce code eut une vocation universelle, beaucoup d'essais continuèrent d'être élaborés sans en respecter les principes. C'est ainsi qu'en 1966, Henry Beecher publia dans le *New England Journal of Medicine* un article intitulé « Ethics and Medical Research » dans lequel il dénonce vingt-deux expériences médicales réalisées aux États-Unis dont celles de Tuskegee et de Willowbrook qui firent scandale car les chercheurs avaient profité de la vulnérabilité des sujets. Son article sonna l'alarme sur la nécessité de mieux cadrer les essais cliniques (11).

Dans l'étude de Tuskegee, des médecins menèrent une étude pendant 40 ans (de 1932 à 1972) sur des afro-américains pour étudier la progression naturelle et le développement de la syphilis. Non seulement les sujets n'avaient jamais été informés qu'ils étaient atteints de syphilis, ni des risques de transmission, mais encore du fait qu'ils recevaient des placebo alors qu'ils pensaient bénéficier d'un traitement de faveur. De plus, quand en 1947, la pénicilline devient le traitement standard pour la syphilis, les médecins n'informèrent pas leurs patients de cette découverte et conservèrent le même protocole de recherche jusqu'à la révélation du scandale dans la presse en 1972. Un des directeurs du Service de santé publique à Tuskegee déclara même en 1976 que : « le statut de ces hommes ne requérait pas un débat éthique. C'étaient des sujets, pas des patients ; du matériel clinique, pas des malades » (12).

Dans l'étude de Willowbrook, afin de mieux connaître l'évolution de l'hépatite en l'absence de traitement, des médecins avaient délibérément infecté un groupe d'enfants retardés mentaux de l'école publique de Willowbrook à New York, par le virus de l'hépatite entre 1963 et 1966. Les parents se voyaient offrir des soins gratuits pour leurs

enfants en échange de leur accord pour participer à des expériences dont la nature leur était inconnue.

Déclaration d'Helsinki (1964)

La déclaration d'Helsinki est considérée comme l'un des textes essentiels dans le domaine de la recherche médicale impliquant des sujets humains. Elle a été adoptée par l'Association médicale mondiale (AMM), une organisation internationale non gouvernementale de médecins fondée à Paris en 1947. Un de ses objectifs était de garantir les normes possibles en matière d'éthique et de soins. La déclaration a été adoptée en 1964 et a été révisée sept fois depuis lors, la dernière révision datant de 2013.

Bien que cette déclaration n'ait aucune portée juridique, elle a inspiré plusieurs réglementations éthiques mondiales. La déclaration énonce des principes éthiques destinés à guider les médecins et autres acteurs impliqués dans la recherche médicale sur des êtres humains en leur fournissant des recommandations.

Elle rappelle aux médecins que leur mission est de recourir à leur savoir et de faire des expérimentations dans le but de prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies.

De même, elle précise que tout chercheur doit reconnaître les éventuels risques que peut poser l'expérience et protéger les droits, la dignité, l'intimité et la santé physique des sujets.

Mais encore, le chercheur doit aussi assurer la validité de son travail grâce à une revue de littérature pertinente, des résultats enregistrés sur les animaux, un protocole expérimental et un encadrement par des scientifiques et médecins compétents qui détiennent la responsabilité de l'étude. Il est par ailleurs précisé que le protocole de recherche doit être révisé par un comité d'éthique indépendant pour examiner le déroulement de l'expérience et éviter tout conflit d'intérêt avec les investigateurs et les

financeurs de la recherche. Ce comité devra aussi juger du rapport risque/bénéfice de chaque expérimentation. Toute recherche n'étant acceptée que si les bénéfices sont supérieurs aux risques ou contraintes pouvant être entraînés dans l'étude.

Cette déclaration reprend l'exigence de consentement déjà établie dans le code de Nuremberg. Elle précise que ce consentement doit être écrit et obtenu librement après que les sujets aient été informés de façon claire et concise sur tout le processus expérimental, y compris les risques encourus.

En ce qui concerne la relation médecin-malade, il est précisé qu'elle doit être préservée en dépit du choix du sujet.

Par ailleurs, au cas où les sujets seraient incapables de consentir juridiquement, le chercheur devra premièrement justifier son choix en montrant que cette recherche leur apporte un bénéfice, et deuxièmement obtenir l'accord préalable des représentants légaux des sujets et du comité d'éthique.

Une des notions nouvelles introduite dans la dernière révision de la déclaration d'Helsinki est « l'attention que l'investigateur doit porter aux dispositions éthiques, légales et réglementaires, et le fait que les dispositions nationales ne doivent pas affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées » (13).

Un des points faibles de cette déclaration a été évoqué par Zion, elle a été rédigée en prenant principalement en compte le point de vue des pays industrialisés, négligeant ainsi l'importance des préoccupations des populations les plus vulnérables, en particulier celles des pays économiquement faibles. De ce fait, la question difficile du consentement des populations économiquement faibles n'est pas abordée (14).

Le rapport de Belmont (1979)

Aux États-Unis, le service de santé publique constatant les insuffisances des codes de déontologie adoptés par les diverses organisations professionnelles, va mettre en place en 1966 les premiers comités d'éthique ou *review committees*. Ces comités sont locaux et décentralisés au niveau de l'université, ce qui donna lieu à des écarts d'interprétation incitant le service de santé publique à préciser sa démarche.

C'est ainsi qu'en mai 1974, le ministère publie l'arrêté 45CFR46, qui précise qu'aucune recherche ne pourra être financée par le ministère sans l'approbation d'un *Institutional Review Board* (IRB). Cet arrêté est toujours en vigueur actuellement.

En 1979, soit sept ans après le scandale de Tuskegee, la Commission nationale pour la protection des sujets humains impliqués dans la recherche biomédicale et du comportement humain publie le « rapport Belmont » qui fixe les bases de la régulation éthique de la recherche aux États-Unis. Ce rapport énonce les trois principes éthiques sur lesquels la recherche sur les sujets humains doit se fonder.

Premièrement, le principe de respect, en ce sens que la recherche doit porter sur des sujets humains autonomes et, le cas échéant, doit protéger les personnes vulnérables. Deuxièmement, le principe de bienfaisance qui précise que la recherche ne doit pas nuire aux sujets.

Troisièmement, le principe de justice, la recherche ne devant pas désavantager systématiquement certaines catégories de personnes.

Ces principes sont suivis de recommandations insistant sur l'importance du consentement éclairé (*informed consent*), de la réflexion sur l'équilibre entre les risques et les bénéfices de la recherche (*benefit-risk ratios*), ainsi que de l'équité dans la sélection des sujets de la recherche (15).

Autres textes internationaux

D'autres textes internationaux ont tenté de poser des normes afin de mieux cadrer les recherches et essais médicaux.

1. **Le serment de Genève** constitue une version modernisée du serment d'Hippocrate. Il a été adopté en 1948 par l'Association médicale mondiale et été amendé la dernière fois en 2020.

2. **Les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains**, élaborées par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 1982 et révisées en 2000 à Genève.

3. **La Convention d'Oviedo** a été signée en 1997 par l'Union européenne. Elle est entrée en vigueur en 1999 et a été ratifiée par 29 États en 2017. Cette convention constitue le seul instrument juridique pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la médecine et de la biologie. Elle fut complétée par quatre protocoles portant sur l'interdiction du clonage d'êtres humains, la transplantation d'organes et de tissus humains, la recherche biomédicale et le protocole relatif aux tests génétiques employés pour des fins médicales.

4. **La déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme** mise en vigueur en 2005 par l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO).

5. **Les recommandations publiées par l'OMS en matière d'éthique pour la surveillance de la santé publique** reprises dans un document intitulé « *WHO Guidelines on Ethical Issues in Public Health Surveillance* » en 2017. De même que des **modules d'enseignement des règles d'éthiques aux étudiants** « *Module for teaching of Medical Ethics to Undergraduates* » (16).

2.2 En France

En France, il aura fallu vingt-quatre ans après la déclaration d'Helsinki pour mettre en vigueur une loi spécifique pour la protection des personnes impliquées dans des recherches biomédicales.

Il s'agit de la loi 88-1138 du 22 décembre 1988 dite Huriot-Sérusclat. Elle régit pour la première fois l'organisation de la recherche en France et concerne tous les essais (publics ou privés) ou expérimentations pratiquées sur les êtres humains en vue du développement des connaissances biologiques et médicales. Elle répond ainsi à la nécessité de reconnaître la licéité de la recherche biomédicale tout en plaçant la protection des personnes au cœur du dispositif et en fixant les conditions techniques et matérielles de telles études.

Concrètement, cette loi a institué un devoir d'information écrit vis-à-vis de ces personnes, la nécessité de recueillir leur consentement écrit et l'obligation de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique.

Par ailleurs, elle impose à tout projet de recherche clinique la constitution d'un dossier et sa soumission à l'avis d'un Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ; le projet devant obligatoirement être déclaré par une lettre d'intention à l'autorité de tutelle concernée (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), ou direction générale de Santé (DGS)). Le projet doit comporter un promoteur et un investigateur principal.

Le promoteur pouvant être les établissements publics, les organismes à but non lucratif, les organismes à but lucratif (laboratoire pharmaceutique) ou même une personne physique. C'est lui qui assume la responsabilité légale du projet.

L'investigateur du projet qui dirige et surveille la recherche et qui assume la responsabilité scientifique doit obligatoirement être un médecin.

Cette loi a été modifiée à plusieurs reprises, la dernière modification datant de la loi de santé publique 2004-800 du 9 août 2004 qui a introduit dans le droit français la nouvelle directive européenne 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments et renforce encore les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Elle constitue une avancée de nature à contribuer aux bonnes pratiques et à promouvoir les droits de la personne malade dans son accès et sa contribution solidaire aux avancées de la connaissance ainsi qu'à l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques (17).

Une nouvelle loi a été enfin promulguée le 6 mars 2012, c'est la loi dite Jardé. Elle simplifie les démarches des chercheurs en leur offrant un cadre juridique unique pour toutes les recherches.

Si la loi Huriet-Serusclat faisait référence aux recherches médicales, la loi Jardé a une conception plus large en faisant référence aux recherches tout court. En fonction de la typologie de la recherche, différentes démarches devront être effectuées auprès d'instances éthiques (Comité d'éthique ou CPP), des autorités dites compétentes (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) si médicament ou dispositif médical, ou la DGS si hors produit de santé), et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) régulant la collecte de données (avec le plus souvent la nécessité d'obtenir l'avis du Comité consultatif pour le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)).

La loi crée également une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des CPP (18).

2.3 En Europe

À des fins d'harmonisation des processus de soumission, d'évaluation et de surveillance des essais cliniques menés au sein de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE), un nouveau règlement européen EU 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été voté.

Une période de trois ans est prévue entre son entrée en vigueur le 31 janvier 2022 et sa transition complète au 31 janvier 2025, date à partir de laquelle, tout essai clinique de l'ensemble des 27 États membres de l'UE auxquels s'ajoutent l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège devra suivre cette réglementation.

Les objectifs principaux de ce règlement sont de faciliter l'accès des patients aux traitements, de renforcer l'attractivité de l'Europe en matière d'essais cliniques et d'augmenter la transparence et l'accès aux données issues de ces essais.

L'évolution majeure est la création du portail CTIS (*Clinical Trial Information System*) qui représente un point d'entrée unique pour les demandes et les autorisations d'essais cliniques. Ces demandes seront ainsi harmonisées tant du point de vue de leur soumission, que de leur évaluation et de leur surveillance.

Tout dossier d'essai clinique sera fait selon deux parties distinctes.

La première partie est scientifique et constituée par le protocole de recherche et les produits utilisés. Elle est commune à tous les États participants à la recherche.

La deuxième partie est éthique et propre à l'État membre concerné. Elle est constituée par les modalités de recrutement, l'information et l'indemnisation des participants, l'adéquation des sites et équipements et la preuve de conformité au règlement général sur la protection des données (RGPD) (19).

III. Les essais cliniques

3.1 Définitions

La validation ou l'infirmité d'une hypothèse scientifique issue de la recherche fondamentale et des essais précliniques est cruciale, et les essais cliniques jouent un rôle essentiel dans ce processus.

Avant de développer un médicament, la recherche fondamentale est une étape primordiale au cours de laquelle les chercheurs étudient la maladie et ses spécificités pour découvrir de nouvelles molécules qui ont le potentiel d'agir sur les cibles biologiques liées à la maladie.

Pour leur part, les essais précliniques sont menés sur des animaux de laboratoire ou des cellules humaines *in vitro*, dans le but d'évaluer les effets biologiques et comportementaux de la molécule sur ces systèmes.

L'essai clinique est l'ultime étape de la recherche clinique avant le lancement éventuel chez l'homme d'un produit de santé qui peut être :

- un médicament. Il peut s'agir d'un médicament nouvellement développé, de nouvelles modalités de soins (dosage, durée de traitement, forme, associations de médicaments, etc.), d'un médicament connu non encore utilisé dans le cadre de la maladie étudiée, ou encore d'un médicament ancien dont l'efficacité n'est plus prouvée selon les réglementations scientifiques récentes.
- un dispositif (comme une prothèse)
- de nouvelles techniques de traitement telles qu'un nouveau type d'opération chirurgicale ou de radiothérapie.
- de nouvelles techniques de diagnostic (nouveau test biologique, par exemple) ou de prévention
- une thérapie cellulaire et génique

L'objectif des essais cliniques consiste à évaluer la sécurité (non-toxicité et tolérance) ainsi que l'efficacité d'un produit de santé chez des volontaires sains ou malades. Pour garantir la sécurité des participants, ces essais doivent répondre à de nombreux critères organisationnels et éthiques encadrés par la loi. Leur fiabilité repose sur une méthode scientifique rigoureuse (20).

Avant d'être mis en place, un essai clinique obtient une validation réglementaire par une autorité compétente qui est, en France, l'ANSM.

Le promoteur doit non seulement obtenir l'autorisation de l'ANSM, mais également l'avis favorable d'un CPP qui veille au respect des droits et du bien-être des participants à l'essai.

Les essais cliniques sont généralement organisés en plusieurs phases, mais les études portant sur la prévention, le dépistage, le diagnostic ou le soutien de soins peuvent ne pas être soumises à cette organisation en phases.

Par exemple, les essais cliniques liés à la génétique ou au comportement de population ne nécessitent pas forcément de phase 1 (21).

Pour un médicament, l'essai clinique s'effectue en 4 phases.

Phase 1 : première administration à l'homme.

Ils permettent de déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament, c'est-à-dire sa manière d'être absorbé, distribué, métabolisé et éliminé par l'organisme. Elle permet aussi de définir la quantité et la fréquence d'administration du nouveau médicament. Ces essais se déroulent généralement sur un petit nombre de volontaires sains ou parfois malades. Les volontaires sont le plus souvent suivis dans un centre spécialisé où ils subissent des contrôles réguliers.

Phase 2 : essais cliniques qui ont pour objectif de déterminer de manière plus précise l'efficacité et la sécurité du médicament. Ces essais impliquent un nombre plus important de participants, entre 50 et plusieurs centaines en général.

Cette phase vise en premier lieu à déterminer la dose efficace la plus faible pour laquelle les effets indésirables sont minimes voire inobservables.

En deuxième lieu, cette dose sera administrée à une centaine de malades environ, afin de rechercher un effet thérapeutique bénéfique.

Cette phase se déroule au sein d'un milieu hospitalier et permet à son issue d'envisager les modalités optimales d'administration de la substance afin d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité (voie d'administration, posologie, fréquence des prises journalières, etc.)

Phase 3 : essais de confirmation destinés à confirmer la tolérance et l'efficacité du médicament. Ils prennent généralement la forme d'études comparatives dans lesquelles le nouveau traitement est comparé au traitement standard existant.

Ces essais impliquent des centaines, voire des milliers de patients. Les volontaires sont divisés en deux groupes le plus souvent : un groupe qui recevra le produit d'étude et un autre qui recevra un médicament de référence si présent ou bien un placebo.

L'essai clinique à cette phase est généralement réalisé par plusieurs centres hospitaliers de référence.

Après la phase 3, les résultats peuvent être soumis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour une demande d'AMM du médicament.

Phase 4 : pharmacovigilance après la mise sur le marché du médicament.

Pendant cette phase, il est possible de suivre l'utilisation du produit dans des conditions réelles, de noter les éventuels effets indésirables rares ou complications tardives et d'identifier de mauvaises méthodes de prescriptions ou d'usage.

Tout effet indésirable devra être déclaré auprès d'agences compétentes, comme par exemple en France, l'AFSSAPS.

	Objectifs	Durée	Effectifs	Résultats
PHASE 1	- Sécurité du médicament - Étude de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie	De quelques jours/mois	Volontaires en petit nombre (10-50)	70% des produits expérimentés franchissent ce cap
PHASE 2	- Efficacité du produit - Détermination de la posologie idéale	De quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (50 à plus de 100)	Un tiers des produits parviennent à passer les phases 1 et 2
PHASE 3	- Étude du rapport bénéfice/risque - Comparaison	1 année ou plus	Plusieurs centaines voire milliers de malades	70 à 90% des médicaments qui ont atteint la phase 3 pour une demande d'AMM
PHASE 4	- Meilleure connaissance du médicament dans la vie réelle - Évaluation de la tolérance et des effets secondaires à grande échelle	Post-AMM	Plusieurs dizaines de milliers de personnes	

Tableau 1: Phases successives des essais cliniques (22).

3.2 Méthodologies des essais cliniques

Il existe différentes méthodologies d'essai clinique.

Le type d'essai et le protocole seront déterminés par les objectifs et les conditions de réalisation – faisabilité et acceptabilité – de l'expérimentation (23).

Ces méthodes de recherche clinique peuvent être classées selon différents critères :

- La méthode utilisée pour répartir les participants entre les groupes de traitement ou de contrôle (essais contrôlés randomisés ou non-randomisés)
- Le niveau de connaissance des participants ou des chercheurs, sur la répartition des participants du groupe (études en double aveugle ou simples)
- L'ampleur de l'écart attendu entre les groupes de traitement et de contrôle (essais de non-infériorité ou supériorité).

Parmi ces méthodes utilisées, on peut retenir :

- L'étude contrôlée : qui compare un produit expérimental à un placebo ou bien à un médicament de référence dont l'efficacité est déjà connue.
- L'étude randomisée : la randomisation fait référence au processus consistant à affecter de manière aléatoire selon des programmes scientifiques sophistiqués, un participant à un essai clinique à des groupes de traitement ou de contrôle.
Cette méthode supprime le biais de sélection des participants et permet de les regrouper en des groupes comparables comme le sexe, l'âge, le degré de gravité de la maladie et la présence de facteurs externes pouvant interférer avec les résultats (comme par exemple la présence de comorbidités).
- L'étude ouverte : le traitement administré est connu par l'investigateur et le participant. Elle est conduite le plus souvent en phase d'essai 1 ou 2.

- L'étude en simple aveugle : seul l'investigateur connaît le traitement donné. Ce type d'étude permet d'éviter le jugement du participant à l'égard du choix du produit qui lui est donné (médicament candidat, de référence ou placebo).
- L'étude en double aveugle : l'investigateur et le participant ne connaissent pas le produit donné. Ceci renforce la qualité de l'étude pour éviter toute subjectivité de l'investigateur lors de la conduite de l'examen et de l'analyse des résultats. Toutefois, ce dernier peut recourir à un centre de vigilance ayant accès aux différentes données afin de « lever l'aveugle » si la situation le demande, en cas d'un éventuel problème par exemple qui nécessite une intervention de secours.
- La méta-analyse : est une analyse rétrospective de plusieurs études antérieures portant sur un même sujet, dans le but de les synthétiser et de les intégrer en une analyse unifiée. Elle permet à l'investigateur d'avoir une analyse plus précise et de reconnaître les informations utiles pour la décision thérapeutique.

Les essais cliniques réglementés ont profondément modifié la vision qu'on avait sur les recherches scientifiques du fait qu'il s'agit d'une médecine factuelle fondée sur des preuves. Par preuve, on entend des études cliniques approchées, en particulier les essais cliniques randomisés, mais aussi les revues systématiques.

Ce concept de médecine fondée sur des preuves a été développée à l'université de médecine Mc Master au Canada dans les années 1980, en réponse de la quantité croissante de publications scientifiques qu'il fallait intégrer à la pratique clinique. Le terme anglais *Evidence-Based Medicine* (EBM) est couramment utilisé dans le monde médical. Un des pionniers de l'EBM fut le médecin et épidémiologiste écossais A.L. Cochrane (1909-1988). Cette approche s'efforce de fonder, autant que possible, les décisions cliniques sur les données actuelles les plus probantes (24).

3.3 Les acteurs

Dans chaque essai clinique, il existe différents acteurs, qui en plus des participants, sont principalement : le promoteur, l'investigateur et les contrôleurs.

- Le participant est toute personne qui consent à participer à l'essai clinique. Il peut être un volontaire sain ou malade.
- Le promoteur assume les responsabilités, le financement et l'organisation de l'essai clinique (mise en place et suivi). Il assume la responsabilité légale, morale et financière de l'essai clinique en décidant de sa réalisation et en veillant au respect des bonnes pratiques. Le promoteur est une personne physique (médecin ou non) ou morale (établissement de santé, entreprise pharmaceutique, fabricant de dispositif médical, laboratoire, etc.)
- L'investigateur est toujours un médecin dans les essais cliniques portant sur des médicaments. En ce qui concerne les dispositifs médicaux, l'investigateur est souvent un médecin, mais dans certains cas, il peut être un kinésithérapeute ou un infirmier, en fonction des spécificités du produit à tester. L'investigateur conduit l'étude dans son ensemble ; son rôle consiste à assumer la responsabilité scientifique de l'étude, en définissant les critères, en dirigeant la mise en œuvre, en guidant l'analyse et en supervisant le recrutement, l'inclusion des sujets, l'administration des traitements et le recueil des données.

L'investigateur principal, responsable de l'essai clinique, peut être assisté de co-investigateurs dont il assure la coordination. Son équipe comprend du personnel

formé à la recherche clinique tels que des techniciens d'études cliniques (TEC), des infirmiers spécialisés, des pharmaciens, des médecins, des radiologues, des biologistes ; et autres professionnels de la santé.

- Les contrôleurs à travers le comité de suivi de l'essai. Ce comité, composé d'experts en pathologie et essais cliniques, est responsable de l'évaluation continue des données de sécurité et la mise en place de mesures correctives ou de l'arrêt de l'essai si nécessaire.

Ce comité est chargé de garantir la sécurité des participants en surveillant en permanence les données cliniques de laboratoire.

Dans la plupart des essais, le promoteur établit un comité d'éthique chargé de donner son avis sur le protocole et les modalités d'information du patient. Ce comité vérifie aussi que le protocole respecte les principes éthiques et les droits du sujet participant à l'essai.

- Les autorités : qui en France sont l'ANSM, les CPP, CNIL.

A ces acteurs principaux, s'en ajoutent d'autres dont :

- L'attaché de recherche clinique (ARC). Soit l'ARC de monitoring qui s'assure du respect du protocole de recherche et travaille en parallèle avec le promoteur, soit l'ARC du centre qui s'assure du bon déroulement des protocoles au sein des sites où l'étude est menée, en général les services hospitaliers.
- Le statisticien qui réalise l'analyse statistique des résultats.

- Le TEC qui coopère avec l’investigateur afin d’apporter aux participants toutes les informations relatives à l’essai clinique.
- Le chef de projet qui veille sur le bon déroulement de la recherche dans le respect des règlements et de l’éthique. Il coordonne les différentes étapes de l’étude clinique et encadre le travail des ARC et TEC.
- Le responsable des données ou *Data Manager* qui est responsable d’assurer la collecte et l’organisation des différentes données : informations relatives à la maladie, au médicament, aux différentes observations dégagées, etc. Il organise un cahier d’observation ou *Case Report Form* (CRF) qui contient toutes les données utiles au contrôle de l’essai et à l’analyse des résultats par le biostatisticien.

3.4 Les documents

Les documents à réunir pour obtenir l'autorisation de mise en place d'un essai clinique diffèrent selon que la demande concerne un médicament, un dispositif médical, ou non.

Parmi les documents nécessaires on retiendra principalement :

- Titre de l'essai et numéro d'identification du protocole
- Le protocole détaillé
- La justification scientifique de l'essai
- Les conditions dans lesquelles l’essai sera mené
- Les noms des différents acteurs responsables et les coordonnées des lieux d’étude
- La description détaillée du plan expérimental (type d’essai, technique, méthode de recherche)
- La sélection des participants selon des critères d’inclusion et d’exclusion

- La description du traitement étudié avec les éventuels risques et les moyens proposés pour la prise en charge
- Les détails statistiques
- Les dates prévues pour chaque étape et la durée potentielle que pourraient prendre le projet de recherche.
- Les dispositions éthiques adoptées dont l'obtention du consentement des participants.

Une fois que le projet d'essai clinique reçoit les autorisations demandées, la recherche peut commencer (22).

3.5 Les essais cliniques en pédiatrie

État des lieux

La prescription des médicaments est particulièrement difficile en pédiatrie car plus de la moitié des médicaments prescrits n'ont pas reçu d'AMM pédiatrique, ou ont une AMM dans une autre indication, une autre posologie, une autre forme galénique ou un autre âge.

L'évaluation des médicaments en pédiatrie est pourtant indispensable en raison des particularités pharmacologiques qui caractérisent l'enfant tout au long de son développement et rendent peu fiable l'extrapolation aux enfants des données de l'adulte. Cette prescription hors AMM en pédiatrie est très répandue. Elle est estimée entre 36 % et 100 % et est plus fréquente en soins intensifs qu'en ville. S'il n'est pas légalement tenu de respecter l'AMM, le médecin engage cependant sa propre responsabilité s'il ne respecte pas les usages thérapeutiques conformes aux données de la science au moment de la prescription (25).

Le médecin doit souvent lui-même juger de la forme et de la dose à administrer, sans être sûr ni de l'efficacité thérapeutique ni de l'innocuité. Selon le Vidal, en 2015, il a été estimé chez les enfants une incidence des effets indésirables de 11 % à l'hôpital, de 1 % en ambulatoire et une fréquence des hospitalisations pour effets indésirables de 1,8 %.

On note également qu'en l'absence d'essais cliniques, la majorité des contre-indications pédiatriques sont « relatives » simplement parce que le médicament n'a pas été évalué chez l'enfant.

Le retard d'évaluation des médicaments qui leur sont destinés expose donc les enfants non seulement à un risque médicamenteux accru mais aussi à ne pas bénéficier de certains progrès thérapeutiques. C'est pourquoi, une des priorités en matière de santé chez l'enfant est l'acquisition de meilleures connaissances quant aux thérapeutiques qui lui sont destinées (26-28).

Problématique

S'il manque encore sévèrement d'essais cliniques en pédiatrie, c'est qu'il existe de nombreuses difficultés et contraintes spécifiques à cette population. Quelles sont-elles ?

1. La population pédiatrique a ses spécificités et on ne peut en aucun cas considérer l'enfant comme un petit adulte et extrapoler les résultats des essais cliniques réalisés chez l'adulte à l'enfant.
 - a. La population pédiatrique n'est pas homogène. On distingue cinq tranches d'âge différentes : - les prématurés de moins de 36 semaines de gestation ; - les nouveaux nés à terme de 0 à 27 jours ; - les petits enfants de 28 jours à 23 mois ; - les enfants de 2 mois à 11 ans ; - les adolescents de 11 à 17 ans.

- b. Chaque tranche d'âge présente des caractéristiques en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme, de pharmacodynamique et de pharmacocinétique. Les résultats des essais cliniques varient d'une classe d'âge à l'autre et ne peuvent être transposés.

Ces particularités expliquent les variations du schéma posologique entre les adultes et les enfants, et entre les enfants eux-mêmes.

Les modes d'administration des médicaments (comprimés, gouttes, sirop, suppositoires) doivent aussi être adaptés en fonction de l'âge.

- c. La tolérance aux médicaments est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, en raison de la moindre occurrence de pathologies et de prescriptions. Cependant, l'enfant peut être exposé à des effets indésirables spécifiques, tels que des retards de croissance dus aux corticoïdes qui affectent la maturation osseuse. Il faut aussi signaler que l'administration de médicaments en fin de grossesse peut nuire au fœtus. Un des malheureux exemples en est l'utilisation de la thalidomide, médicament prescrit comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes durant les années 1950 et 1960, qui a été à l'origine de graves malformations congénitales (27).
- d. Certaines pathologies enfin sont propres à l'enfant et n'existent pas chez l'adulte. Elles nécessitent donc des recherches spécifiques.

2. Le marché médicamenteux à destinée pédiatrique est relativement étroit, ce qui ne motive pas les industriels à concevoir des traitements adaptés .

Hormis les antibiotiques, les antipyrétiques, les antiasthmatiques et les vaccins qui sont largement prescrits, l'industrie pharmaceutique manifeste peu d'intérêt pour la recherche sur de nouveaux médicaments, notamment dans les domaines cardio-vasculaire (antihypertenseurs et antiarythmiques) et en psychiatriques (neuroleptiques et antidépresseurs), qu'elle considère peu rentables.

La recherche en pédiatrie est aussi plus difficile à réaliser.

Une des raisons est que le recrutement doit se faire parmi toutes les tranches d'âge. Une autre est liée aux problèmes techniques, comme le besoin d'outils d'évaluation validés, peu douloureux et non invasifs. Il est important par exemple de limiter les prélèvements sanguins grâce à des micro-méthodes car le volume total sanguin de l'enfant est estimé à 80ml/kg. Une autre contrainte des études chez l'enfant sont les contraintes qui peuvent avoir des conséquences sur l'organisation des essais sur la famille (travail, école, frères et sœurs).

Pour combler ce manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique, de nombreux projets ont été développés par des réseaux internationaux tels que : *The European Network of Pediatric Research (Enpr-EMA)*, *the European Study of Neonatal Excipient Exposure (ESNEE)*, *the European Pediatric Formulation Initiative (EuPFI)*, and *the Global Research In Pediatrics project (GRiP)*. Malheureusement, ces projets sont souvent financés par des États et des organisations non gouvernementales dont le budget est assez limité (29,30).

3. Il existe également de nombreuses contraintes éthiques à la réalisation de la recherche en pédiatrie, en particulier dues au devoir d'information et de consentement, non seulement des titulaires de l'autorité parentale mais aussi, le cas échéant, des enfants et adolescents.

En France : selon l'article 371-2 du code civil français : « L'autorité appartient aux père et mère pour protéger l'enfant dans sa sécurité, sa santé, et sa moralité. Ils ont à son égard droit et devoir de garde, de surveillance et d'éducation ».

En droit français, un mineur non émancipé est considéré incapable de donner un consentement valable. Par conséquent, le consentement doit être obtenu auprès de son ou de ses détenteurs de l'autorité parentale (mère, père ou tuteur en cas de défaut). Toutefois, la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 reconnaît le droit à l'information et au consentement de la personne mineure, ce qui atténue la règle du consentement parental, notamment en ce qui concerne la recherche biomédicale. Ainsi, selon l'article L.1122-2 du code de la santé publique modifié par la loi n°2004-806 du 9 août 2004, il est précisé que : « le consentement du mineur [...] doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement ».

Et encore : « Les mineurs non émancipés [...] reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 [essentiellement les objectifs, la méthodologie et la durée de l'étude, les bénéfices, contraintes et risques éventuels], adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur. Ils sont consultés dans la mesure où leur

état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation ». Ce qui signifie que le mineur a le droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans subir de responsabilité ou de préjudice pour cela.

Par ailleurs, lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur une personne mineure [...], l'autorisation est accordée par le représentant légal du sujet, et si le CPP (article L. 1123-1) juge que la recherche comporte, en raison de l'importance des contraintes ou de la spécificité des interventions auxquelles elle conduit, un risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité physique, l'autorisation est donnée par le conseil de famille s'il existe ou par le juge des tutelles (31, 32).

Selon David Weisstub, professeur de bioéthique à l'université de Montréal, deux niveaux de protection des enfants doivent être assurés. Le premier par un consentement des deux parents. Le deuxième par l'autorisation de l'essai clinique par un comité d'éthique spécialisé (33).

Il fait en outre référence au procès contre Pfizer qui avait été le promoteur d'un essai clinique mené sur 200 enfants atteints de méningite au Nigéria sur la trovafloxacin en 1996. Le taux de guérison était de 95% mais 11 enfants sont décédés, dont cinq dans le groupe traité par cet antibiotique.

Pfizer a été accusé d'avoir planifié des expérimentations sur des individus vulnérables sans avoir obtenu les approbations requises des organismes de

réglementation compétents du Nigeria, ni le consentement écrit des parents à la participation de leur enfant à cet essai (34). Suite à l'aboutissement du procès, Pfizer a versé 10 millions de dollars à l'État de Kano. La trovafloxacinine a été retirée du marché peu de temps après à cause de sa toxicité hépatique. Cette histoire a remis en question le respect des règles de bioéthique des recherches menées par les firmes pharmaceutiques dans les pays en développement.

Weisstub insiste encore sur le rôle pivot du pédiatre dans les essais cliniques. Car si le consentement des parents est important, il est souvent influencé par l'avis du pédiatre qui joue un rôle essentiel dans la communication entre les différents acteurs, notamment avec les parents, les pédiatres investigateurs et les promoteurs. Il rappelle également qu'aucun essai clinique ne pourrait avoir lieu sans pédiatre.

Au Liban :

Le système juridique libanais est grandement influencé par les sources d'origine française, que ce soit en matière de doctrine, législation ou jurisprudence.

En 2004, le parlement libanais a promulgué la loi n°574, première loi libanaise de bioéthique, sur les droits du malade et le consentement éclairé. Les droits des patients étaient déjà établis dans le Code de déontologie et les règlements professionnels, mais ces dispositions s'adressaient principalement aux professionnels de la santé. La loi n°574 met en avant les droits du patient en reconnaissant la primauté de sa dignité sur tout autre intérêt et en s'opposant au paternalisme qui a longtemps été affiché par le corps médical. Dans son article

n°11 il est écrit que : « La participation à des recherches cliniques d'une personne mineure suppose le consentement de l'autorité parentale. Le consentement de la personne concernée doit également être recherché si celle-ci est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement» (35).

4. Quatrièmement, la réticence des parents à l'enrôlement de leur enfant dans un essai clinique. S'ils seraient prêts à accepter de prendre des risques pour leur propre santé, les parents ne sont en effet pas prêts à faire courir des risques à leur enfant, voulant agir en premier dans leur meilleur intérêt en les protégeant. Ils ont peur de prendre la mauvaise décision et d'ensuite le regretter. C'est pourquoi, les investigateurs doivent prendre en compte les craintes des parents et leur besoin d'être rassurés quant aux mesures qui seront prises dans l'essai clinique pour minimiser les risques. Plusieurs facteurs influencent la décision des parents :
 - Bénéfices : l'espoir de meilleurs soins pour leur enfant, l'opportunité d'avoir accès à de nouveaux traitements, davantage de contacts avec les professionnels de santé et plus d'informations sur la santé de leur enfant, rencontrer d'autres familles dans les mêmes conditions et aider les autres. Dans l'étude de Vanhelst, publiée en 2013, la principale motivation était les bénéfices pour leur enfant (87 à 100%) (36).
 - Risques : peur des effets secondaires, peur d'être randomisé dans un groupe contrôle et de ne pas faire bénéficier leur enfant d'un nouveau traitement. Peur des contraintes dues à leur participation (37).

- Facteurs parentaux : L'acceptation des parents semble meilleure lorsque qu'ils appartiennent à un milieu socioéconomique faible, ou lorsque leur niveau d'éducation est peu élevé (38). Les croyances et réponses émotionnelles des parents peuvent aussi influencer leur décision (37). Par ailleurs, le fait d'avoir déjà participé à un essai les encourage à participer à d'autres essais. 91% des parents déclarent qu'ils participeraient à d'autres études dans le futur (38).
- Facteurs dépendants de l'enfant : Selon l'état de santé de leur enfant, les décisions sont plus ou moins difficiles. Les situations les plus difficiles étant celles de l'oncologie ou la néonatalogie, où les émotions qui dominent sont la peur de voir leur enfant mourir. En revanche, les essais pour des maladies chroniques comme l'asthme sont mieux acceptés. Par ailleurs, le partage de responsabilité entre les préférences des parents et de l'enfant peut poser un problème lors que leurs avis sont contradictoires (37,39).
- Facteurs dépendants de l'étude : moins il y a de risques, plus l'essai sera accepté. En revanche, lorsqu'il y a utilisation d'un placebo ou des incertitudes quant à l'étude, il y aura plus de réticences de la part des parents (36,37).
- Facteurs dépendants des médecins : influence de leurs recommandations et de la qualité de la communication des informations relatives à l'étude (37). Les parents ont souvent plus confiance dans l'avis de leur médecin traitant que des investigateurs.
- Altruisme : le bénéfice pour les autres est aussi évoqué parmi les motivations des parents. En plus du bénéfice espéré pour leur enfant, l'intérêt pour d'autres enfants (31%), et la contribution à la science (27%) sont évoqués (36,38).

- Communication : les parents désirent passer plus de temps à discuter avec les investigateurs de la recherche pour en connaître les détails et les règlements (36).

Les législations et recommandations internationales

Les réglementations permettant de cadrer au mieux, sur les plans scientifique et éthique les essais cliniques chez les enfants, ont été mises place Etats-Unis en 1997 et dans l'Union européenne en 2007.

En 1990, les États-Unis, l'Europe et le Japon ont créé l'*International Conference of Harmonisation* (ICH) pour discuter des exigences techniques nécessaires pour l'enregistrement des médicaments destinés à l'usage humain, ainsi que pour garantir l'efficacité, la qualité et la sécurité de ces thérapeutiques. Cette initiative a connu un grand succès, montrant qu'une harmonisation des recommandations était souhaitable et possible. Les dernière recommandations de l'ICH datent de septembre 2017.

Le comité directeur de l'ICH regroupe différentes instances.

Six organisations ont collaboré pour créer l'ICH : - l'Union européenne ; - l'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*; - le ministère japonais de la Santé et des affaires sociales; - la *Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)*; - la *US Food and Drug Administration (FDA)*; - la *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)*.

Trois autres instances jouent un rôle d'observateur. Ce sont la *World Health Organization (WHO)*, Santé Canada, et l'*European Free Trade Association (EFTA)*.

En matière de recherche clinique, la ligne directrice ICH-E6 définit les bonnes pratiques cliniques comme « une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets

humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais». Le respect de ces recommandations devrait garantir au public que les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets participant à l'essai sont protégés, et que les données sur les essais cliniques sont fiables. Ce texte décrit les responsabilités du comité d'examen de l'établissement (CEE), également connu sous le nom de comité d'éthique de la recherche (CER) ou comité d'éthique indépendant, du promoteur et de l'investigateur. Il stipule également les éléments obligatoires du protocole d'essai clinique et la brochure de l'investigateur (40).

La recommandation ICH-E11 est la première recommandation à définir les modalités spécifique de la recherche en pédiatrie. Son objectif est de faciliter et d'encourager le développement rapide et international de produits médicinaux pour les enfants, dans le respect de l'éthique (41).

Le règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil est entré en vigueur dans l'Union européenne le 26 janvier 2007. Ce règlement modifie le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) n°726/2004. Il s'agit d'un outil de documentation qui n'a pas d'effet juridique contraignant. Il établit un système d'exigences, de récompenses et d'incitations pour faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique, garantir un haut niveau de qualité dans la recherche, l'évaluation et l'approbation des médicaments pour les enfants. En outre, il vise à améliorer l'accessibilité des informations sur l'utilisation des médicaments chez les enfants, à la fois pour les professionnels de la santé et le grand public

Le règlement soutient le développement d'un réseau européen d'investigation clinique (*European Paediatric Network*) dans le domaine des médicaments en pédiatrie (42,43).

Le Règlement impose aux entreprises pharmaceutiques l'obligation de soumettre un plan d'investigation pédiatrique (PIP) au Comité des médicaments pédiatriques (PDCO) de l'EMA.

Le programme de recherche et de développement complet implique que la société pharmaceutique présente au PDCO l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques envisagées pour démontrer, la sécurité, la qualité et l'efficacité du médicament chez la population pédiatrique, dans le but d'obtenir l'AMM national ou européen. En échange, les firmes bénéficient de mesures de protection renforcées une fois que le développement approuvé dans le cadre d'un PIP est mis en œuvre.

Ce système s'applique non seulement aux nouveaux produits en cours de développement, afin que les développements pédiatriques soient inclus dans le plan de développement global du nouveau principe actif, mais aussi aux médicaments déjà autorisés, y compris ceux ne sont plus protégés par un brevet.

Dans le cadre de ce règlement européen, deux bases de données ont été créées pour améliorer l'accessibilité des informations de référence :

- Base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm)
- Base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EUDRACT).

L'EMA dans son rapport de 2017, soit 10 ans après l'application de la régulation pédiatrique de l'Union européenne, a confirmé les impacts positifs de ce règlement sur le développement des médicaments à usage pédiatrique (nouvelles molécules, nouvelles indications et nouvelles posologies).

Avant la mise en place de la nouvelle réglementation européenne, entre 2004 et 2006, seuls 30 nouveaux médicaments et nouvelles indications avaient été autorisés pour leur usage en pédiatrie.

De 2014 à 2016, ce nombre a plus que doublé avec 74 nouveaux médicaments ou nouvelles indications. Le nombre de produits autorisés avec une nouvelle posologie pédiatrique a augmenté de 21 entre 2004 et 2006 à 35 entre 2012 et 2014.

Au total, de 2007 à 2016, 267 nouveaux médicaments à usage pédiatrique et 43 nouvelles formes pharmaceutiques ont été autorisés dans l'Union européenne. Le nombre d'essais cliniques, y compris chez les nouveau-nés, a augmenté et l'information est mieux diffusée (sécurité, avertissements et contre-indication) (44).

Cependant, il faut soulever certains reproches qui ont été faits à l'EMA. C'est ainsi qu'on lit dans la revue *Prescrire* de 2009 : « L'EMA censure certaines parties importantes de documents contenant des informations d'intérêt scientifiques. Le fait que l'EMA occulte des documents au nom de l'intérêt des firmes témoigne de l'insuffisance de la prise en compte de l'intérêt des patients en Europe ». Les auteurs dénoncent aussi le retard de mise en ligne des informations, la censure de certaines données de pharmacovigilance, des éventuels conflits d'intérêts parmi les experts de l'Agence. Ils concluent par « l'EMA a encore beaucoup de chemin à faire pour mériter la confiance des citoyens européens » (45).

3.6 États des lieux dans le monde

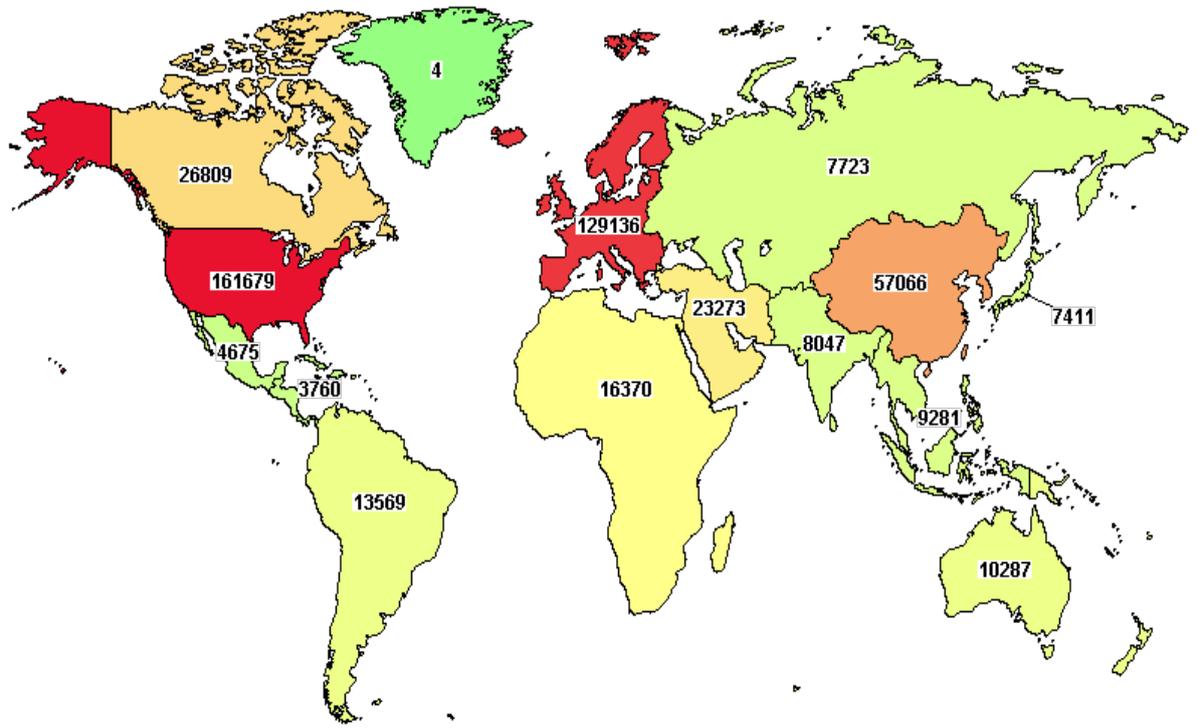
Situation mondiale

Une base de données sur la recherche clinique dans le monde est publiée sur le site internet de *Clinicaltrials.gov* qui constitue une base de données de toutes les recherches cliniques répertoriées dans le monde. Le but de cette base de données est de communiquer des informations relatives aux études pour le public, les chercheurs et les professionnels de santé (46).

On observe que le nombre d'essais cliniques augmente continuellement avec le temps (Tableau 2). Cependant, il existe des inégalités dans la répartition des essais selon les continents et pays. En réalité, la majorité des essais répertoriés sur la plateforme *clinicaltrials.gov* ont été menée en Amérique du Nord, avec les États-Unis en tête de classement. L'Europe vient en second classement, suivie de l'Asie de l'Est. En avril 2023, le Moyen-Orient a enregistré 23 273 essais, tandis que l'Afrique n'en comptait que 16 370 (Figure 1).

Année	Nombre d'essais à la fin de l'année
2000	2,119
2002	5,270
2004	12,024
2006	35,739
2007	48,288
2008	65,852
2010	100,206
2012	137,485
2014	181,226
2015	205,332
2016	233,119
2017	262,295
2018	293,246
2019	325,761
2020	362,483
2021	399,501
2022	437,536
2023	449,470 (jusqu'au 23 avril)

Tableau 2: Nombre d'essais cliniques annuels enregistrés depuis l'année 2000 (clinicaltrials.gov)



Colors indicate the number of studies with locations in that region.

Least  Most

Labels give the exact number of studies.

Figure 1: Répartition des essais cliniques dans le monde (23/04/2023) (clinicaltrials.gov)

En Europe, selon l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France (LEEM) concernant les essais initiés dans le monde par les entreprises du médicament sur la période 2018-2019, dans sa participation aux essais mondiaux, la France restait au 4ème rang européen derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni, et l'Espagne. L'ensemble des États européens participent moins aux essais précoces (phases 1 et 1/2) que les seuls États-Unis (33 % vs 47 %) (Figure 2).

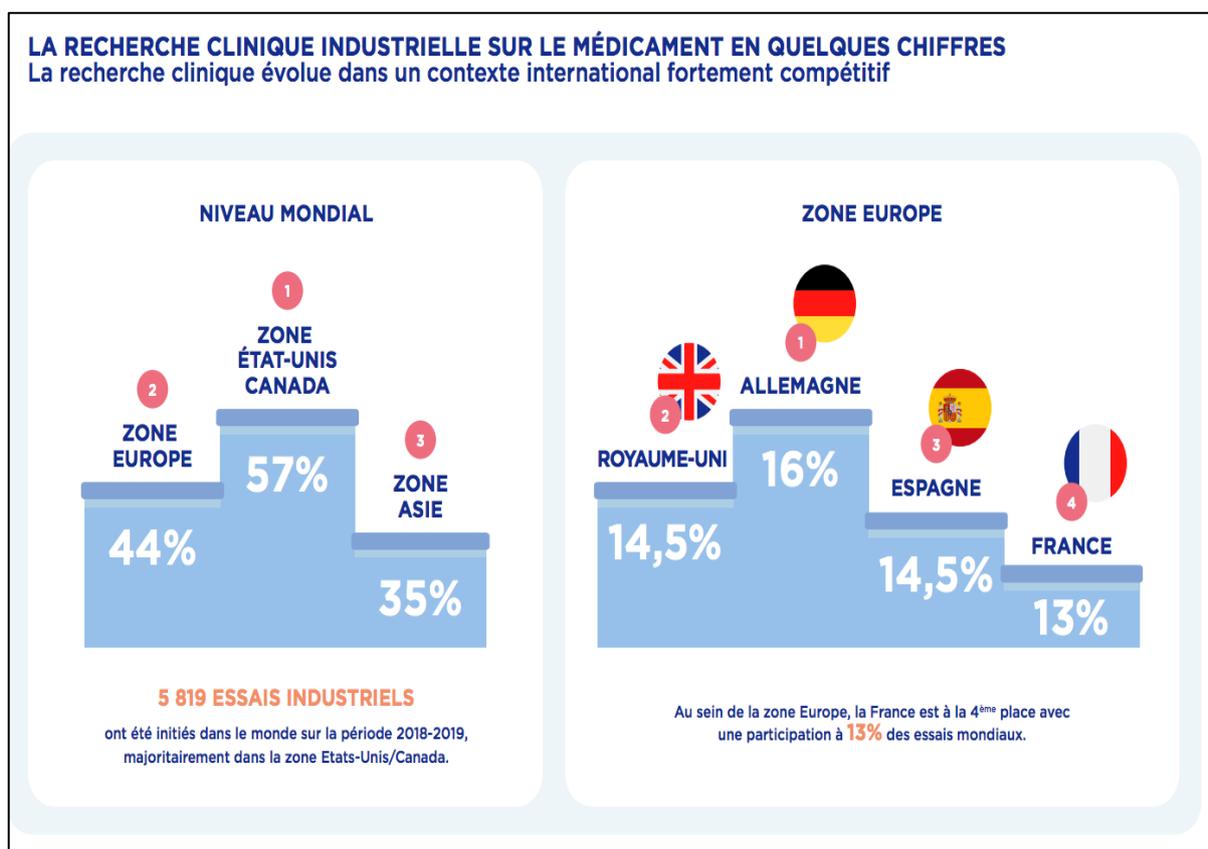


Figure 2: Recherche clinique industrielle sur le médicament (2018-2019) (47).

Situation au Moyen-Orient et au Liban

En avril 2023, parmi les 23 273 essais au Moyen-Orient, la majorité des essais étaient réalisés en Turquie et en Israël. Le nombre d'essais enregistrés au Liban était de 636, représentant ainsi moins de 0,2 % des essais réalisés dans le monde et moins de 3 % des essais réalisés dans la région (Figure 3).

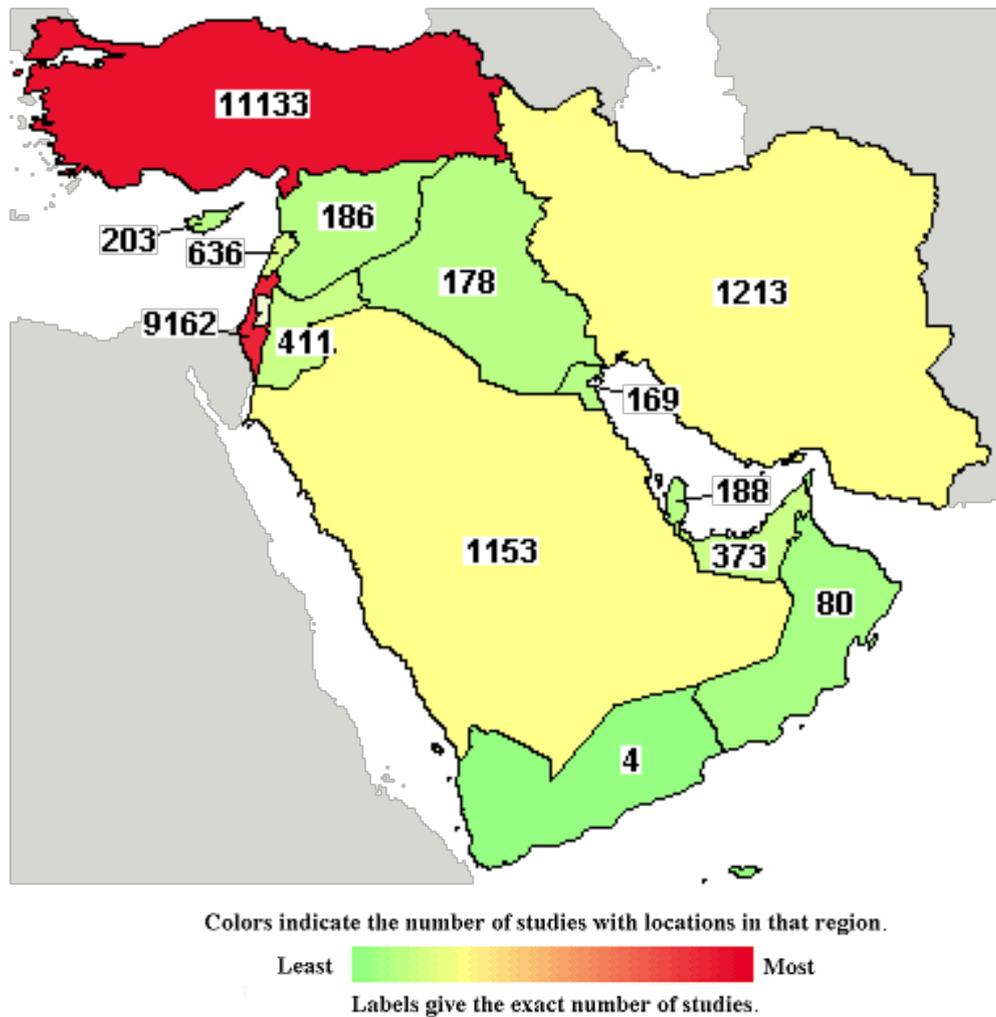


Figure 3: Répartition des essais cliniques au Moyen-Orient (23/04/2023) (clinicaltrials.gov)

A noter que le Liban dispose d'un registre en ligne dédié aux essais cliniques, *Lebanon Clinical Trials Registry* (LBCTR), mis en place en 2019 et permettant de répertorier les essais cliniques conduits sur l'ensemble du territoire libanais (48,49).

Situation en pédiatrie

Selon les statistiques de l'ONU, un quart de la population mondiale en 2020 était âgée de moins de 15 ans, soit près de 2 milliards d'enfants (50).

En avril 2023, sur les 449 470 essais enregistrés dans la base de données *Clinicaltrials.gov*, on comptait 88 735 essais portant sur la population pédiatrique. La répartition des essais pédiatriques dans le monde semble assez similaire à celle des essais chez l'adulte, avec une forte concentration aux États-Unis (31 504 essais), suivie de l'Europe (21 479 essais) puis de l'Asie de l'Est (9 391). Au Moyen-Orient, on recensait 5 556 essais, dont 209 menés au Liban (Figure 4).

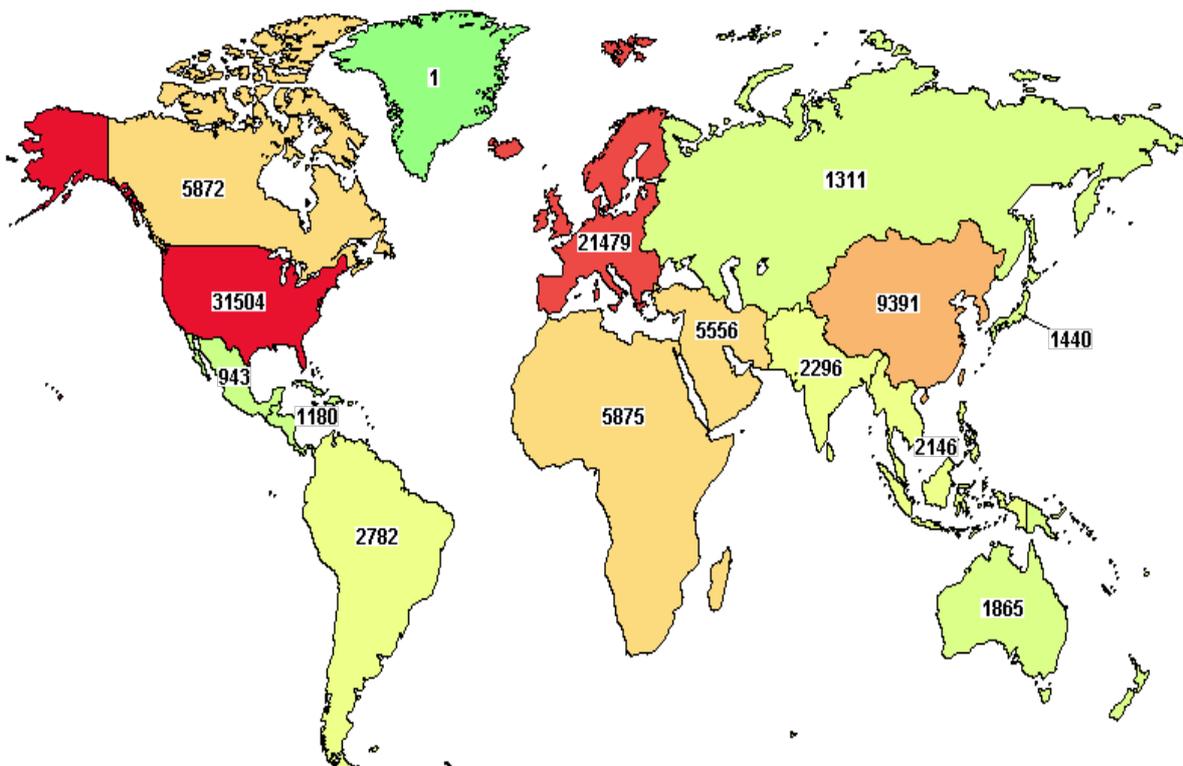


Figure 4: Répartition des essais cliniques pédiatriques dans le monde (23/04/2023) (clinicaltrials.gov)

3.7 Impact de la pandémie de COVID-19 sur la recherche mondiale

La pandémie de COVID-19 a engendré une recherche menée de manière urgente et massive. De nombreux pays ont rapidement développé des projets pour caractériser le nouveau virus et sa physiopathologie, développer un traitement spécifique ou un vaccin, évaluer le repositionnement de médicaments dans de nouvelles indications. Ces projets sont portés par des académiques, des industriels, ou des consortia public-privé.

En 2020, la recherche clinique a été fortement impactée par la pandémie de COVID-19 et de très nombreuses recherches sur la COVID-19 ont compensé un ralentissement et une baisse des autres recherches.

Sur 420 436 essais enregistrés dans la base de données *Clinicaltrials* en juillet 2022, on comptait 8 700 sur la COVID-19, soit 2% de toutes les études mondiales (46).

Partie 2 : Les essais cliniques au Liban

I. Introduction

Comme décrit précédemment dans la partie I (3.3), il existe des disparités dans la répartition des essais cliniques selon les continents et pays, avec un nombre limité d'essais réalisés dans les pays en développement. Cela revient en partie aux besoins de financement de la recherche qui vient de sponsors des pays développés, mais aussi au manque de réglementations claires et uniformes en matière d'éthique de la recherche. Bien que certains pays en développement au Moyen-Orient possèdent leurs propres lignes directrices en matière d'éthique de la recherche, comme la Jordanie, le Qatar, le Bahreïn, le Koweït, l'Arabie saoudite, les Émirats arabes unis, d'autres pays, comme le Yémen, n'en disposent pas (51).

Comme mentionné précédemment, il existe des réglementations internationales qui protègent les participants aux essais cliniques. Par exemple, les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains élaborée en 2002 par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) en collaboration avec l'OMS (52), « L'éthique de la recherche liée aux soins de santé dans les pays en développement » réalisée en 2002 par le *Nuffield Council on Bioethics*, un organisme caritatif indépendant basé au Royaume-Uni (53), ou encore le dernier amendement de la Déclaration d'Helsinki réalisé par l'AMM en 2013 (54).

II. La bioéthique dans la législation libanaise

1. Introduction

La Constitution libanaise reconnaît dix-sept communautés religieuses, les principales étant sunnite, chiite, chrétienne et druze. Chaque communauté a son propre statut personnel.

Bien que le droit libanais ait été largement inspiré du système juridique français, en particulier des textes de loi, de la jurisprudence ou d'ouvrages de doctrine, il y a une distinction fondamentale en ce qui concerne les questions relatives au statut personnel. Ces questions sont principalement régies par les lois des tribunaux religieux communautaires. L'État libanais n'est malheureusement jamais parvenu à promulguer un Code du statut personnel unifié, sans aucune discrimination entre tous les citoyens, et encore moins un Code civil laïc.

Dans la Constitution, il est précisé que : « En rendant hommage au Très-Haut, l'État respecte toutes les religions et confessions et garantit sous sa protection le libre exercice des cultes religieux à condition qu'il ne soit pas porté atteinte à l'ordre public. Il garantit également aux populations, à quelque rite qu'elles appartiennent, le respect de leur statut personnel et de leurs intérêts religieux ». Ce qui signifie que les statuts des diverses communautés religieuses sont sur pied d'égalité.

Le docteur Fouad Boustany, ancien secrétaire général du CCNLE et président de l'Ordre des médecins de Beyrouth, avait clairement énoncé les difficultés liées à la mise en place de règles de bioéthique de la recherche au Liban : « Dans un état si particulier de par son système politique, ses statuts civils, ses cultures, ses croyances traversées actuellement par des mouvances religieuses exacerbées, comment institutionnaliser une discipline [la bioéthique] dont un des buts principaux reste la régulation sociale apolitique et aconfessionnelle ? [...]

Au Liban, la plupart des questions bioéthiques (tels que l'interruption volontaire de grossesse, l'assistance médicale à la procréation, la contraception, la recherche sur l'embryon, les greffes d'organes, l'acharnement thérapeutique, l'euthanasie) dépendent uniquement des pouvoirs religieux car ils sont du domaine du statut personnel» (55).

2. L'évolution de la législation en bioéthique de la recherche

Certaines législations relatives à la recherche ont cependant été établies. Voici les principales par ordre chronologique :

- **1983**: Le code pénal libanais avec ses articles 186 et 187 (56).

Article 186 – « Il n'y a pas d'infraction lorsque le fait était autorisé par la loi.

Sont autorisées :

1. Les corrections infligées aux enfants par leurs parents ou leurs maîtres dans la mesure où elles sont tolérées par le commun usage ;
2. Les opérations chirurgicales et les traitements médicaux pratiqués selon les préceptes de l'art et, sauf le cas d'urgence, du consentement du patient ou de ses représentants légaux;
3. Les violences commises au cours d'exercices sportifs si les règles du jeu ont été respectées ».

Article 187 – « Il n'y a pas d'infraction lorsqu'un fait incriminé en tant qu'il constitue une atteinte à la volonté d'autrui a été commis avec le consentement préalable ou concomitant de celui-ci ».

-1964 : les articles 30 et 36 du code de déontologie médicale(57):

Article 30 (Alinéa 2)

« Il est interdit au médecin de prescrire des traitements à titre d'expérimentation pouvant faire du tort au malade ou le mettre en danger ».

Article 30 (Alinéa 3)

« L'emploi de thérapeutiques nouvelles ne peut être envisagé qu'après consentement du malade et à condition que ce traitement lui procure un bénéfice direct et après que des études scientifiques adaptées aient été pratiquées pour chaque cas particulier. Quand il s'agit de mineurs ou de personnes avec handicaps mentaux, l'accord des parents ou du tuteur légal doit être obtenu.

Si le traitement est appliqué dans un établissement hospitalier, l'accord des responsables de l'hôpital doit être obtenu et cela après accord du Comité scientifique de l'Ordre des médecins quand le traitement est appliqué en dehors de l'hôpital ».

Article 36 (Alinéa 4)

« Les médecins doivent élire un comité médical dont un des rôles est d'encourager les recherches médicales avec l'aide des sociétés scientifiques de l'Ordre des médecins ».

Le Code de déontologie médicale actuellement en vigueur a été édicté pour la première fois par la loi n°288 du 22 février 1994 puis a été révisé en profondeur par la loi n°240 du 22 octobre 2012. Ce Code a force de loi puisqu'il a été voté par le parlement libanais.

- 1996 : le décret n° 569/2 du 4 décembre 1996 impose l'obligation de mener toute recherche clinique dans un hôpital universitaire ou un hôpital ayant une affiliation avec une faculté de médecine (58).

- 2004 : le parlement libanais promulgue la loi n°574, première loi libanaise sur les droits de la personne malade (59) ; droits qui étaient déjà reconnus dans le code de déontologie et des règlements professionnels, mais ces textes s'adressaient fondamentalement aux professionnels de la santé. La loi n°574 aborde les droits du patients sous l'angle de la primauté de sa dignité sur tout autre intérêt, y compris le paternalisme qui a longtemps caractérisé la profession médicale.

Loi n° 574

Article 6

« §1 Aucun acte médical, aucun traitement, sauf urgence ou impossibilité, ne peut être pratiqué sans le consentement préalable de la personne concernée. Ce consentement doit être éclairé, c'est-à-dire précédé de toute l'information nécessaire ; il doit être libre et peut être retiré à tout moment. Sauf urgence ou impossibilité, ce consentement doit être renouvelé pour tout acte médical non primitivement prévu ».

« §2 Ce consentement est normalement signifié par écrit pour des interventions chirurgicales importantes. Il peut être soumis à des conditions supplémentaires pour des interventions spécifiques telles que l'interruption médicale de grossesse, la participation à des recherches cliniques ».

Article 11

« Le consentement aux soins n'implique pas un consentement à des recherches cliniques. La participation d'une personne hospitalisée à une recherche clinique à fin collective ou à une expérimentation de médicaments suppose que cette participation n'ait pour cette personne aucun caractère obligatoire, son refus n'entraînant aucune mesure discriminatoire à son égard; elle suppose qu'elle ne présente aucun risque sérieux prévisible pour sa santé, qu'elle puisse avoir un bénéfice thérapeutique pour elle ou pour des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de maladie.

Elle suppose enfin que le protocole de recherche ait été explicitement agréé par le Comité d'éthique de l'établissement de santé concerné après qu'il se soit assuré de la rigueur scientifique du projet, de sa conformité aux règles éthiques et de son utilité, de la qualification de son promoteur et de ses investigateurs, de l'existence d'une assurance garantissant la responsabilité civile de ceux-ci et enfin qu'il ait approuvé le document d'information remis à la personne dont le consentement est sollicité et le formulaire soumis à sa signature ».

Malgré cette législation, Abou Mrad avait évoqué une superficialité législative dans le domaine des essais cliniques au Liban et avait aussi conclu qu'un encadrement solide était indispensable afin d'éviter tout risque de dérives éthiques dans la protection des participants aux essais (60).

- **2012** : le ministère de la Santé émet deux mémos : mémo n° 27 (20 avril 2012) (61) suivi du mémo n° 72 (14 septembre 2012) (62) qui exigent que tout essai clinique au Liban soit enregistré auprès du ministère de la Santé. Cet enregistrement nécessite l'inclusion d'une série de documents : le protocole de recherche, l'attestation d'accord du comité d'éthique et la déclaration de l'investigateur principal confirmant que l'étude aura lieu sous sa supervision. Par ailleurs, l'importation de tout produit d'essai et/ou l'importation et l'exportation

d'échantillons biologiques ou chimiques peuvent être fait sans l'enregistrement préalable de l'essai.

En août, le décret ministériel n°1398/1 voit le jour (30 août 2012) et exige la création d'un Comité national pour la régularisation des essais cliniques (63).

La même année encore, le décret n°2440/2 est publié (27 décembre 2012) (64). Il détaille la procédure de dépôt des documents de recherche au ministère de la Santé. Il précise que tous les documents soient enregistrés au département de pharmacie et soient approuvés par son pharmacien qui s'engage à respecter le principe de confidentialité lors du traitement des données.

- **2014** : le 23 juin 2014, le ministère de la Santé met en place un système d'accréditation des comités d'éthique à travers la décision n°1/1159(65) qui détaille les modalités d'application de la loi n°274 du 15 avril 2014) (66). Dorénavant, seuls les comités d'éthique accrédités pourront approuver des essais cliniques au Liban. Ce comité a pris fonction et la vraie accréditation a été appliquée et les décisions transmises aux comités d'éthique de la recherche en 2018.

- **2016** : le ministère de la Santé a adopté la décision n° 1/141 qui détaille les étapes à suivre par les comités d'éthique dans le but d'homogénéiser les pratiques et le bon fonctionnement de ces comités (67).

Selon l'article 2, aucune étude clinique menée chez l'homme ne peut être réalisée avant d'être révisée et approuvée par un comité d'éthique de la recherche (CER), un comité institutionnel de contrôle (IRB) ou un comité d'éthique indépendant (CEI). Les CER, IRB ou CEI libanais souhaitant superviser et examiner les aspects éthiques de la recherche impliquant des sujets humains doivent être enregistrés et officiellement autorisés par le ministère de la Santé libanais.

Les hôpitaux qui souhaitent participer à un essai clinique et n'ayant pas un comité d'éthique de la recherche au sein de leur institution peuvent collaborer avec un comité d'éthique d'un autre hôpital, à condition qu'il soit approuvé par le ministère de la Santé.

Cette décision a tenu compte de plusieurs lois, mémos et avis :

- la loi n° 288 du 22 février 1994 relative à l'éthique médicale
- la loi n° 574 du 11 février 2004 relative aux droits des patients et au consentement éclairé,
- le mémo n°32 du 9 avril 2002 relatif aux essais cliniques sur l'homme
- la loi n°274 du 15 avril 2014
- l'avis du CCNLE
- l'avis du Conseil d'État n° 304/2002 -2003 du 25 septembre 2003
- l'avis du Conseil d'État n° 47/2003-2004 du 15 décembre 2003
- les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki modifiée en 2013
- le rapport de Belmont
- les recommandations internationales de l'OMS relatives à l'éthique de la recherche sur l'homme.

III. Les différents comités et le CNRS-L

1. Le Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

Le Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNLE) a été établi le 5 mai 2001 par le biais de l'arrêté n° 63/2001 émis par le premier ministre (68).

Le CCLNE se caractérise par son indépendance et constitue une référence tant nationale qu'internationale en matière d'éthique relative aux sciences de la vie et de la santé. Son avis peut être demandé par le président de la République, les membres du gouvernement et du parlement, un établissement public ou d'enseignement supérieur, ou une fondation active dans le domaine de la recherche. Il peut également être demandé par un des membres. Son rôle est strictement consultatif et fonctionne sans budget.

Le CCNLE collabore en matière d'éthique avec des organisations régionales et internationales, notamment, l'OMS, l'UNESCO, l'Organisation islamique pour l'éducation, les sciences et la culture (ISESCO), l'Organisation arabe pour l'éducation, la culture et les sciences (ALESCO), le Comité permanent pour la coopération scientifique et technologique (COMSTECH) et le Comité consultatif national d'éthique français (CCNE).

Le CCNLE se compose de trois groupes de travail, qui sont le comité plénier, le comité exécutif et les sous-comités.

Le comité plénier discute de questions éthiques, prépare des projets de loi et des recommandations à soumettre aux instances concernées. Les décisions des réunions sont validées dès lors qu'au moins la moitié des membres y ont participé.

Le comité exécutif a pour mission de suivre le bon fonctionnement du CCNLE et veille sur l'évolution des recommandations et projets de lois proposés. Il est formé par le président du CCNLE, le vice-président et son secrétaire général.

Les sous-comités sont des groupes de travail composés de membres du CCNLE qui étudient des questions éthiques. Ils peuvent avoir recours à des spécialistes extérieurs. Ils rédigent un rapport et le soumettent au comité plénier.

Initialement, le CCNLE comprenait un président et dix-huit membres pluridisciplinaires et multiconfessionnels (composé de médecins, juristes, philosophes, sociologues, chercheurs, hommes de religion). Ce nombre a ensuite augmenté à 20 membres dont 5 femmes.

Le CCLNE a adressé au ministère de la Santé, au Conseil d'État et au Parlement, plusieurs projets de lois concernant les droits des malades et le consentement éclairé, les dons de tissus et d'organes, la formation des comités d'éthique dans les hôpitaux, les droits des malades atteints de troubles mentaux et psychiatriques et un projet de loi sur les techniques de procréation médicalement assistées. Le CCLNE a aussi émis des recommandations en matière d'acharnement thérapeutique et les droits des patients en fin de vie.

Grâce aux efforts du CCLNE, on retrouve déjà sous forme de loi ou de décret ministériel, la réglementation sur le don d'organes (décret-loi No. 109 /1983, décret No. 1442/1984 pour l'exécution du décret-loi No. 109/1983), les droits du malade et le consentement éclairé (loi No. 574 /2004), sur les tests génétiques (loi n°625/2004), l'accréditation des comités d'éthique de la recherche de 2016 (Décision n°1/141), la réglementation de l'entreposage et de l'utilisation des cellules souches (arrêté n°79/1 de 2017) et l'amendement de certaines dispositions du code de déontologie n° 288/1994 (loi no. 240/2012) (69).

2. Le Comité national pour la régularisation des essais cliniques

En 2012, le comité national a été créé suite au décret ministériel du 30 août (n°1398/1). Il est dirigé par le directeur général du ministère de la Santé et est composé de plusieurs membres du ministère, de représentants des universités libanaises et d'un représentant d'un hôpital universitaire.

Le rôle de ce comité est de promouvoir la recherche en développant les règles de bonnes pratiques. Il veille à instaurer des protocoles relatifs à la planification et à la conduite d'essais cliniques, assurer des contrôles de qualité et d'audits et garantir au mieux la sécurité des participants aux essais. Et ce conformément aux standards définis par l'OMS, l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) ou la FDA.

Ce comité est composé de 12 membres, dont un président, un vice-président et un membre décideur. Parmi ses membres, on dénombre 5 femmes dont un membre décideur. Il veille sur le bon fonctionnement des comités intrahospitaliers, approuve la formation de nouveaux CER et porte à la connaissance du ministère et des autorités les CER nouvellement agréés.

Il comprend le secrétaire général du CCNLE, la directrice du département de l'éducation sanitaire et des relations publiques du ministère de la Santé, la directrice du département de pharmacie au ministère, les doyens de la faculté de médecine des universités (libanaise, Saint-Joseph et Balamand), la directrice du centre de recherche et d'innovation de l'AUB, le directeur de la recherche à l'université libanaise américaine (LAU), le directeur de la fondation Medical Research Institute (F-MRI), la directrice du programme de qualité du médicament et la directrice du programme Salim Hoss de bioéthique et de professionnalisme à l'AUB (63).

3. Le Conseil national de la recherche scientifique libanais (CNRS-L)

Devant l'augmentation croissante et la complexité des essais cliniques au Liban, le CNRS-L a publié en juillet 2016 la Charte des principes éthiques en matière de recherche scientifique au Liban (70). Le projet de la rédaction de la Charte avait été financé en partie par l'UNESCO, en collaboration avec le CCNLE et les institutions universitaires et scientifiques impliquées dans la recherche au Liban.

La Charte a été rédigée par le secrétaire général du CNRS-L, un conseiller auprès du CNRS-L ainsi qu'un professeur à l'AUB. Elle contient 7 articles :

1) Art. 1 : Le respect des lois et des principes éthiques : le chercheur, le scientifique, ou l'étudiant doivent respecter les lois et les politiques adoptées par l'institution dans laquelle ils travaillent. Ils doivent s'assurer que les protocoles de recherche sont conformes aux régulations et déclarations internationales et protègent la personne bénéficiant de la recherche. Il est également précisé que le travail de recherche doit être bénéfique et servir la société.

Parmi les principes éthiques à respecter par le chercheur, sont spécifiés : la crédibilité, l'intégrité scientifique, l'honnêteté, l'objectivité, l'ouverture d'esprit, l'autodiscipline et la transparence des résultats de recherche. Le chercheur doit par ailleurs travailler avec compétence et éviter toutes sortes de plagiat ou d'abus. Il est recommandé d'éviter les discriminations de toutes sortes confondues et de respecter la Déclaration universelle des droits de l'homme. Le chercheur doit encore respecter le secret des informations en sa possession et ne pas les utiliser pour des fins ultérieures. Pour finir, la présentation des résultats doit se faire avec impartialité et transparence et les conflits d'intérêts mentionnés.

- 2) Art. 2 : La crédibilité du chercheur : condamne la violation des conduites non responsables en recherche notamment en matière de falsification de résultats, plagiat, fausses déclarations de conflits d'intérêts, négligence ou autres.

- 3) Art. 3 : La recherche collaborative. Il est précisé que la recherche doit être faite en toute indépendance, avec le respect du principe de volontariat des individus participant à la recherche et de la possibilité de retrait de la recherche à tout moment s'ils le souhaitent. Par ailleurs, il est indiqué qu'un travail de recherche collaboratif impliquant des institutions d'un État « non-ami » du Liban ne pourra être autorisé par les autorités libanaises.

- 4) Art 4. : La récupération des données et la publication des résultats : Il est précisé qu'il est important d'avoir une traçabilité des données et résultats pour une durée minimale de 5 ans La publication rapide des résultats est recommandée avec « transparence, honnêteté et professionnalisme ».

- 5) Art 5 et 6. : Les droits d'auteur : il est indispensable de citer toutes les personnes ayant véritablement participé dans le travail de recherche, notamment si elles ont participé à la rédaction ou l'interprétation des résultats.

- 6) Art 7. : La création de comités d'éthique et la formation à l'éthique de la recherche : cet article détaille les responsabilités des universités et des centres de recherche avec par exemple la mise en place de comités d'éthique engagés à étudier les protocoles de recherche, mais aussi de former les étudiants et chercheurs à travers des programmes d'enseignement portant sur l'éthique de la recherche. Les institutions doivent s'engager

à protéger la recherche contre les fraudes et contre les potentiels conflits d'intérêts qui peuvent en découler de la recherche.

4. Les Comités d'éthique de la recherche

4.1 Autorisation

Afin d'être autorisé par le ministère de la Santé (décision ministérielle n° 1/141 de 2016) (67), les CER doivent soumettre une série de documents comprenant :

1. Les objectifs et les procédures de travail des CER
2. Le règlement interne du CER et ses sources de financement.
3. La liste des membres du CER avec leurs titres respectifs et spécialités
4. La durée de leur nomination
5. Les lignes directrices utilisées et les exigences pour rendre les décisions du CER
(recommandations suivies pour prendre décisions et évaluer les essais)
6. La liste des documents requise par le CER pour évaluer une étude soumise par le promoteur ou son représentant
7. La procédure de réunion, le résumé du déroulement des réunions
8. Les documents détaillant le système de vote dans les réunions et la procédure de délivrance du compte-rendu de la décision finale

Après la soumission, un rapport d'évaluation est envoyé par le ministère qui donne son autorisation ou non pour un CER ou un IRB (71).

4.2 Composition des CER

Les membres du CER sont élus par la direction de l'hôpital ou la faculté de médecine respective.

Le comité comprend au moins 3 médecins hospitaliers, dont au moins un professeur universitaire, un assistant social, un juriste et un membre indépendant de la société civile et de la région géographique hospitalière. Ce comité doit élire un directeur et une secrétaire, et toutes les réunions doivent être enregistrées, archivées et répertoriées.

Si la participation d'experts indépendants est importante lors des réunions des CER, ils n'ont cependant pas le droit de vote. Par ailleurs, le chercheur ou le promoteur ne participent pas aux décisions prises par le comité, et n'ont pas le droit de revendiquer ou de participer au vote.

4.3 Mission des CER

Les CER doivent veiller à la protection des participants à l'essai contre les risques ou les abus. Ils doivent veiller au respect des normes et directives de l'OMS pour la recherche clinique, de même que les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki et du rapport de Belmont.

Les normes de l'OMS sont reprises dans un guide publié en 2011 : « *Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants* (72). L'adhésion à ces normes permet aux CER d'obtenir un travail de qualité. Les normes 2 à 6 de ce guide sont consacrées aux fonctions des CER, à leur composition, à la formation des membres, leur indépendance et les conflits d'intérêts potentiels. La norme 9 présente des directives adressées au secrétariat et à l'administration des CER.

4.4 État des lieux des CER

En 2014, 24 hôpitaux universitaires avaient obtenu l'autorisation du ministère de la Santé et étaient habilités à conduire des essais cliniques au Liban. Ce nombre est passé à 27 en 2019.

	Hôpitaux et universités	Date d'autorisation
1.	Université Saint Joseph (USJ)/ Hôtel-Dieu de France	Octobre 2016
2.	Hôpital Universitaire Rafic Hariri	Octobre 2016
3.	Lebanese American University (LAU)/ Hôpital Rizk	Octobre 2016
4.	Hôpital Universitaire Hammoud	Novembre 2016
5.	Bellevue Medical Center	Novembre 2016
6.	Université de Balamand/ Hôpital Universitaire de St George	Novembre 2016
7.	Hôpital Ain et Zain	Février 2017
8.	Hôpital universitaire Jeitawi	Février 2017
9.	Beirut arab university	Février 2017
10.	Université américaine de Beirut (AUB)	Février 2017
11.	Hôpital psychiatrique de la croix	Mars 2017
12.	Hôpital universitaire de Makassed	Mars 2017
13.	Chronic Care Center	Avril 2017
14.	Hôpital Nini	Juin 2017
15.	Hôpital Clemenceau	Juin 2017
16.	Hôpital Mont-Liban	Juin 2017
17.	Centre hospitalier du Nord (CHN)	Août 2017
18.	Hôpital universitaire Notre-Dame des Secours	Octobre 2017
19.	Hôpital universitaire Zahraa	Février 2018
20.	Middle East Institute of Health University hospital	Février 2018
21.	École doctorale en sciences et technologie - Université libanaise	Février 2018
22.	Hôpital Eye and Ear	Juin 2017- Octobre 2019
23.	Hôpital Ryaq	Août 2018
24.	Hôpital Al Rassoul Al Aazam	Décembre 2018
25.	Hôpital Beirut Eye and ENT Specialist (affilié à l'USJ)	Décembre 2018- Octobre 2019
26.	Hôpital Bahman	Juin 2019
27.	American University of Science and Technology (AUST)	Juin 2019

Tableau 3: Hôpitaux et universités ayant des comités d'éthique approuvés par le ministère de la Santé

4.5 Exemple du Comité d'éthique de l'Hôtel-Dieu de France (HDF) à Beyrouth

Le Comité d'éthique de l'HDF a été créée en 1998. Il est composé de 12 membres (cinq médecins, une infirmière, un pharmacien, le directeur du centre d'éthique de l'USJ, un théologien, une assistante sociale, un membre indépendant et un juriste). Le comité se réunit mensuellement. Il traite plusieurs sujets, tels que les patients en fin de vie et l'acharnement thérapeutique, évalue les demandes de publication d'articles dans des revues scientifiques et donne son accord ou refus sur la participation de médecins ou chercheurs à des études multicentriques.

Chaque demande d'essai clinique est soigneusement étudiée en vérifiant spécifiquement que les droits des participants seront respectés, tels que l'obtention de leur consentement libre et éclairé et leur liberté à se retirer à n'importe quel moment de l'étude.

Toutes les décisions prises par le comité sont rédigées et envoyées par courrier au directeur médical, aux médecins ou chercheurs concernés.

Par ailleurs, le Comité d'éthique de l'HDF consacre également une journée annuelle pour la formation en éthique du personnel de l'hôpital, abordant des sujets éthiques diverses, notamment sur l'autonomie du patient, l'acharnement thérapeutique, les soins palliatifs, le secret médical, le consentement des patients, l'autonomie des patients (73).

IV. Programme de Salim El-Hoss de bioéthique et de professionnalisme médical (SHBPP)

Lancé en avril 2010 grâce à un don de l'ancien Premier ministre Salim el-Hoss, ce programme, le premier et seul du genre au Liban et dans les pays arabes, vise à éduquer à la bioéthique, à appuyer la recherche dans ce domaine et à mettre en lumière des questions et des problèmes moraux liés aux nouvelles pratiques médicales et aux recherches en biologie.

Un objectif que le SHBPP s'efforce d'atteindre en développant des activités d'enseignement à destination des étudiants en médecine et des résidents, en organisant des conférences, des ateliers et des séminaires sur des questions d'éthique et en menant des actions de sensibilisation. Affilié à la faculté de médecine et au centre médical de l'AUB, le SHBPP constitue une ressource interdisciplinaire pour les professeurs, les étudiants, les professionnels de la santé et les décideurs impliqués dans l'éducation à la bioéthique, la recherche et la médecine (75).

V. Évaluation de la performance des CER

1. Un questionnaire d'auto-évaluation

Étant donné le manque de données quant à la performance des comités d'éthique dans les pays en développement, surtout lorsqu'un processus d'accréditation n'existe pas, un questionnaire d'auto-évaluation a été proposé en 2010 par H.Sleem et al (74). Cet auto-questionnaire permet aux CER de revoir si leurs politiques et procédures sont conformes aux normes internationales, en particulier en ce qui concerne la protection des participants aux études.

Ce questionnaire de 19 pages est divisé en 9 catégories à savoir les aspects organisationnels, les membres et leur compétences en éthique de la recherche, la procédure de soumission d'un projet d'essai et la documentation requise, les procès-verbaux des réunions, la procédure de revue des protocoles (y compris la revue des risques et bénéfices, la sélection des participants,

le respect de la confidentialité, la communication avec les participants, la sécurité de l'essai, le consentement éclairé et la recherche en pédiatrie), la communication d'une décision (lettre d'approbation), le processus de suivi continu de l'essai, les ressources et la charge de travail des CER.

1, 2 ou 5 points sont attribués par question. Le score maximum étant de 200 points pour l'ensemble du questionnaire.

2. Étude Atallah et al. (2018)

Peu de données concernant la performance des CER au Liban étaient disponibles avant 2018, date à laquelle Atallah et al. et al ont publié une étude auprès des CER des hôpitaux universitaires en utilisant une version modifiée de l'auto-questionnaire descriptif et quantitatif développé par Steem et al. Bien qu'on connaisse les limitations des auto-questionnaires, tels que la sous- ou la sur-évaluation, c'est la seule étude publiée disponible qui décrit la performance des CER (76).

Le premier objectif de cette étude était d'analyser l'adhérence des CER aux règles d'éthique reprises dans les chapitres II et IV des « *Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants* » de l'OMS et d'analyser la perception des membres des CER quant à leur rôle lors des essais cliniques.

Au total, 52 personnes membres de 10 CER ont répondu au questionnaire: 4 présidents de CER, un vice-président et 47 membres ordinaires. 94,9% des questionnaires (soit 39 participants) ont été inclus dans les résultats.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude ont montré une excellente adhésion des CER libanais aux standards de l'OMS avec un score moyen de $129.6 \pm 22.3/175$ points.

Si on extrapole ces résultats avec ceux publiés par Sleem et al. en 2011 sur l'état des CER de différents pays en voie de développement (Inde, Moyen-Orient, Afrique Centrale et Europe de l'Est), dont le score était en moyenne de 146.2 ± 34.1 points/200 points pour les 36 présidents concernés, le résultat est légèrement meilleur pour le Liban ($148.1/200$ pour les membres et $153.8/200$ pour les 4 présidents)

Cependant certaines lacunes ont été identifiées. En premier lieu, la formation inadéquate des membres. En effet, si plus de 90% avaient une expérience antérieure dans la recherche clinique et 57.7% avaient obtenu un diplôme ou avaient suivi une formation en éthique de la recherche, 41% ont cependant estimé qu'ils devraient bénéficier d'une formation en éthique de la recherche clinique. Ces données sont un peu alarmantes. Comment un protocole de recherche peut-il être revu si tous les membres ne sont pas formés sur les aspects méthodologiques et éthiques de la recherche clinique, tels que repris dans le standard 5 de l'OMS ?

En deuxième lieu, seuls 33,3% des CER ont indiqué qu'ils avaient une politique d'anti-corruption. Avoir des politiques claires d'anticorruption ou adopter des politiques internationales telles que : la UK Anti-Bribery Act (77) ou l'American Foreign Corrupt Practices Act (FCPA) (78), est indispensable pour assurer la performance et la transparence du fonctionnement des CER. Ces politiques interdisent de soudoyer les membres des CER avec des avantages financiers pouvant influencer leurs décisions.

En troisième lieu, un manque de programme d'amélioration de la qualité de la recherche. Seuls 27,8% avaient mis en place un tel programme.

En quatrième lieu, le manque de budget puisque seulement un tiers en disposaient.

En dernier lieu, si une politique de déclaration et de gestion des conflits d'intérêts potentiels des membres est bien présente dans les 10 CER interrogés, on déplore que dans 15,4% des cas, la déclaration de conflits d'intérêts ne soit pas exigée pour les chercheurs, ce qui n'est pas compatible avec le standard 10 des recommandations de l'OMS.

La conclusion de cette étude était que la formation des membres (et en particulier celle du président) et la mise en place de politique d'anti-corruption devraient être renforcées afin d'améliorer la performance des CER.

Pour clôturer leur étude, les auteurs avaient émis les recommandations suivantes:

1. Partager les résultats de cette étude à l'ensemble des CER au Liban afin dévaluer leurs besoins et le cas échéant poser des actions correctives. Comme par exemple, le renforcement des exigences en matière de formation des membres.
2. Rendre les résultats de l'étude accessibles au public et les publier dans une revue avec une évaluation collégiale (*peer review*).
3. Avertir le ministère de la Santé des lacunes d'exigences en matière de formation des membres des CER.
4. Informer les CER des formations qui nécessitent le plus d'attention, à savoir : les aspects fondamentaux de la méthodologie de recherche, les considérations éthiques et les formations d'anti-corruption.

5. Élaboration par les CER de recommandations permettant d'identifier et gérer les conflits d'intérêts des chercheurs afin d'accroître la transparence et leurs responsabilités lors de la conduite des essais cliniques.
6. Élaboration par les CER de politiques adéquates de lutte contre la corruption afin d'améliorer la transparence et la qualité des essais cliniques.
7. Assurer une formation des membres des CER relative à l'organisation des CER et mettre en place des politiques visant à améliorer la performance et le fonctionnement des CER.
8. Garantir un meilleur accès internet auprès des CER.

VI. Les acteurs de la recherche clinique

Parmi les acteurs des essais cliniques, on distingue les promoteurs de la recherche, les chercheurs et les participants à l'étude. Chacun a ses droits et ses obligations.

1. Les promoteurs de la recherche

Avant de débiter toute étude, le promoteur doit présenter au CER une demande d'autorisation de réalisation d'un essai clinique. Les documents annexés à la demande sont le protocole de recherche détaillé, le formulaire de consentement éclairé des patients, la police d'assurance de recherche, le curriculum vitae de l'investigateur principal et les propriétés de la substance à tester.

L'étude ne peut débiter avant l'approbation du CER de l'hôpital concerné. Le promoteur doit également demander à la direction de la pharmacie du ministère de la Santé l'autorisation d'importer le médicament expérimental dans tous les hôpitaux impliqués dans l'essai.

Après approbation, le dossier sera transféré au département de l'éducation sanitaire pour accord final avant de le transmettre à un comité qui s'occupe de l'importation des produits au sein du ministère de la Santé.

Le promoteur est aussi responsable de s'assurer du bon déroulement de l'essai, de garantir la fabrication, la préparation, le stockage et la livraison du médicament aux fins de l'essai clinique. Ils doivent s'assurer que l'étiquetage du médicament à tester soit écrit en arabe, français ou anglais.

Par ailleurs, il est essentiel que la molécule testée inclue le numéro de l'étude, le nom du promoteur, le nom et la description du produit ainsi que les conditions de stockage (article 5, décision n°1/1159) (65).

2. Les chercheurs

Les chercheurs sont responsables de la conduite de leur recherche et doivent se conformer aux normes médicales et éthiques. Ils doivent savoir que le produit testé est interdit de vente (article 2, décision n°1/1159) (65).

3. Les participants

Les participants, acteurs principaux de tout essai, ont droit qu'il faut respecter. Parmi ces droits on retiendra essentiellement celui de donner leur consentement libre et éclairé.

3.1 Le consentement libre et éclairé

Alors que la recherche médicale doit être éthiquement acceptable, les informations pertinentes doivent être fournies aux participants potentiels de manière intelligible. Avant de prendre part dans une étude, les participants doivent être bien informés sur tous les détails relatifs à l'essai et comprendre ses principes. Le consentement qui doit être signé requiert non seulement de fournir aux participants toutes les informations relatives à l'expérience, y compris les avantages et les risques encourus (article 3, décision n°1/141) (67) de même que les alternatives envisageables, mais aussi de s'adapter au niveau de compréhension des sujets, répondre à toutes

leurs questions et s'assurer que les informations soient données dans une langue qu'ils comprennent. La présence d'un traducteur peut être requise (article 2, décision n°1/1159) (65).

L'exigence du consentement est particulièrement importante dans les pays en développement où de nombreux sujets donnent leur consentement éclairé car ils pensent que l'essai proposé est leur seul moyen de recevoir des soins de santé ou que grâce à leur participation, ils pourraient bénéficier de plus de temps avec les chercheurs pour leur poser des questions qu'ils n'ont pas toujours l'occasion de poser lors d'une consultation médicale.

Dans certains cas, les participants pensent ne pas pouvoir s'opposer à des essais cliniques parce que le consentement a été donné par un membre de la famille ou représentant légal. Quand il s'agit de mineurs ou d'handicapés mentaux, l'accord des parents ou du tuteur légal doit être obtenu. Dans les lois n°274 et n°574, il est cependant précisé que le consentement de la personne mineure doit également être recherché si celle-ci est apte à exprimer sa volonté et qu'il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement (59,66).

3.2 Autonomie des participants

L'autonomie des sujets est capitale, dans la mesure où ils peuvent décider, sans être soumis à aucune pression, s'ils souhaitent participer ou pas, et si ultérieurement, ils veulent se retirer de l'étude.

Le principe de justice sociale est aussi important pour la sélection des participants. Les chercheurs ne peuvent ainsi pas sélectionner des personnes qu'ils considèreraient comme « indésirables » pour une étude risquée et au contraire en favoriser d'autres pour une recherche qui leur serait plus bénéfique.

Respecter les personnes, considérer leur autonomie et les traiter avec courtoisie est primordial dans toute recherche médicale.

3.3 Protection des participants

Comme nous l'avons vu précédemment, différentes législations au Liban ont pour but de protéger les participants aux essais cliniques.

1. Sécurité des médicaments et produits testés :

En 1994, le Code de déontologie (57) précisait que le médecin ne pouvait prescrire des traitements à titre d'expérimentation pouvant faire du tort au malade ou le mettre en danger.

La loi n°574 (59) précisait également que la participation d'une personne à un essai clinique supposait qu'il ne présente aucun risque sérieux prévisible pour sa santé.

En 2014, la loi n°274 (66) précisait que le promoteur d'essais cliniques devait informer le CER et le ministère de la Santé des effets indésirables possibles du médicament testé et devait également leur soumettre un rapport annuel de sécurité concernant les participants à l'essai. (*Annual Safety Report*).

En 2016 (article 3 de la décision n°1/141(67), il était ajouté que l'investigateur ne pouvait mener un essai clinique s'il avait suffisamment de preuves que le médicament à l'étude peut-être néfaste à la santé du participant.

2. Bénéfice direct et indirect:

Le Code de déontologie (57) précise que l'essai doit procurer un bénéfice direct au patient.

La loi n°574 (59) ajoute que le bénéfice thérapeutique doit être direct et aussi indirect pour des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de maladie.

En 2016 (article 3 de la décision n°1/141 (67), il était ajouté que tout essai clinique devait avoir un but scientifique bien précis.

En ce qui concerne le participant mineur, la loi n°274 (66) précise que l'étude doit être réellement bénéfique et dans son intérêt.

3. La protection des données des participants doit être assurée (article 6 de la décision n°1/1159) (65).

4. Compensation financière en cas d'évènement indésirable à la suite de l'essai.

Les remboursements pouvant être effectués directement ou par l'intermédiaire de la compagnie d'assurance. (article 3 de la décision n°1/141) (67).

5. Garantie que le produit testé soit assuré durant toute la période de l'essai et après la fin de l'essai éventuellement jusqu'à l'obtention de l'AMM si l'efficacité du produit a été démontrée (article 3 de la décision n°1/141)(67).

VII. Le Registre national des essais cliniques

1. Création

Lors du sommet ministériel sur la recherche en santé qui a eu lieu au Mexique en 2004, le ministère libanais de la Santé avait témoigné de sa volonté de créer un registre national pour les essais cliniques qui soit conforme aux registres internationaux existants, et ce afin d'assurer une amélioration de la qualité des essais cliniques et favoriser la transparence dans les démarches (79).

Avec l'aide technique de l'OMS, le registre des essais cliniques du Liban (LBCTR) a vu le jour en juillet 2019. Le LBCTR a été officiellement reconnu comme registre primaire de la plateforme d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) dans le réseau de registres de l'OMS. C'est le premier dans les pays arabes et le 18^{ème} dans le monde.

2. Caractéristiques

Le LBCTR est dirigé et financé par le ministère de la Santé. Il est accessible en ligne à tous gratuitement. Il comporte les essais cliniques expérimentaux menés au Liban qui impliquent des produits pharmaceutiques (phases II à IV), dispositifs médicaux ou tests génétiques.

Les études de phase I ne sont pas autorisées sauf pour de rares exceptions : si le produit sera fabriqué localement (pour soutenir l'innovation) ou si son innocuité est prouvée chez l'homme (utilisé dans d'autres maladies/conditions).

3. Enregistrement des essais

L'enregistrement des études interventionnelles est obligatoire et se fait après l'approbation d'un comité d'éthique, au plus tard au moment de l'inscription du premier patient. Sauf exceptions, Il n'est pas possible d'enregistrer une étude qui a déjà commencé ou qui est achevée. L'étude est revue et évaluée. Si elle répond aux exigences de l'OMS, elle sera publiée sur le site dans un délai de deux semaines, après quoi, un numéro d'enregistrement unique sera attribué. L'enregistrement au registre est gratuit.

4. Rôle du promoteur dans l'enregistrement des essais

La responsabilité de l'enregistrement d'un essai incombe au promoteur, défini comme la personne, l'entreprise, l'institution ou l'organisation responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement de l'essai. Il revient à lui de s'assurer que les informations communiquées soient exactes et à jour.

5. Avantages de l'enregistrement des essais au registre national libanais

Un des avantages de l'enregistrement des essais est l'obligation de transparence des protocoles de recherche qui sont rendus publics, ce qui favorise aussi d'éviter des duplicata d'essais.

Un autre est l'obligation de conformité aux exigences internationales en matière de recherche clinique.

Par ailleurs, depuis 2005, le Comité international des éditeurs de revues médicales (ICMJE) exige l'enregistrement de l'essai clinique à un registre national afin d'être éligible à une éventuelle publication.

6. État des lieux des essais cliniques inscrits dans le registre national

Sur les 130 essais cliniques enregistrés dans le LBCTR en juillet 2022, 124 étaient interventionnels alors que seulement 6 essais étaient observationnels (répartis entre l'oncologie (3), l'infectiologie (1), l'hépatologie (1) et la neurologie (1)).

VIII. Répartition des essais en fonction du domaine de spécialité

D'après le registre, les domaines de spécialité les plus étudiés au Liban sont l'oncologie avec 39 essais (30%) et l'hématologie avec 31 essais (24%). Ensemble, ils représentent 54% de tous les essais menés au Liban.

Les autres domaines étudiés sont par ordre décroissant : l'hépatologie (11), la neurologie (8), l'endocrinologie et la nutrition (6), la santé mentale (6), la néphrologie (6), l'infectiologie (5), la dermatologie (5), l'obstétrique (4), la pneumologie (3), la cardiologie (3), l'ORL (1), l'orthopédie (1) et l'ophtalmologie (1).

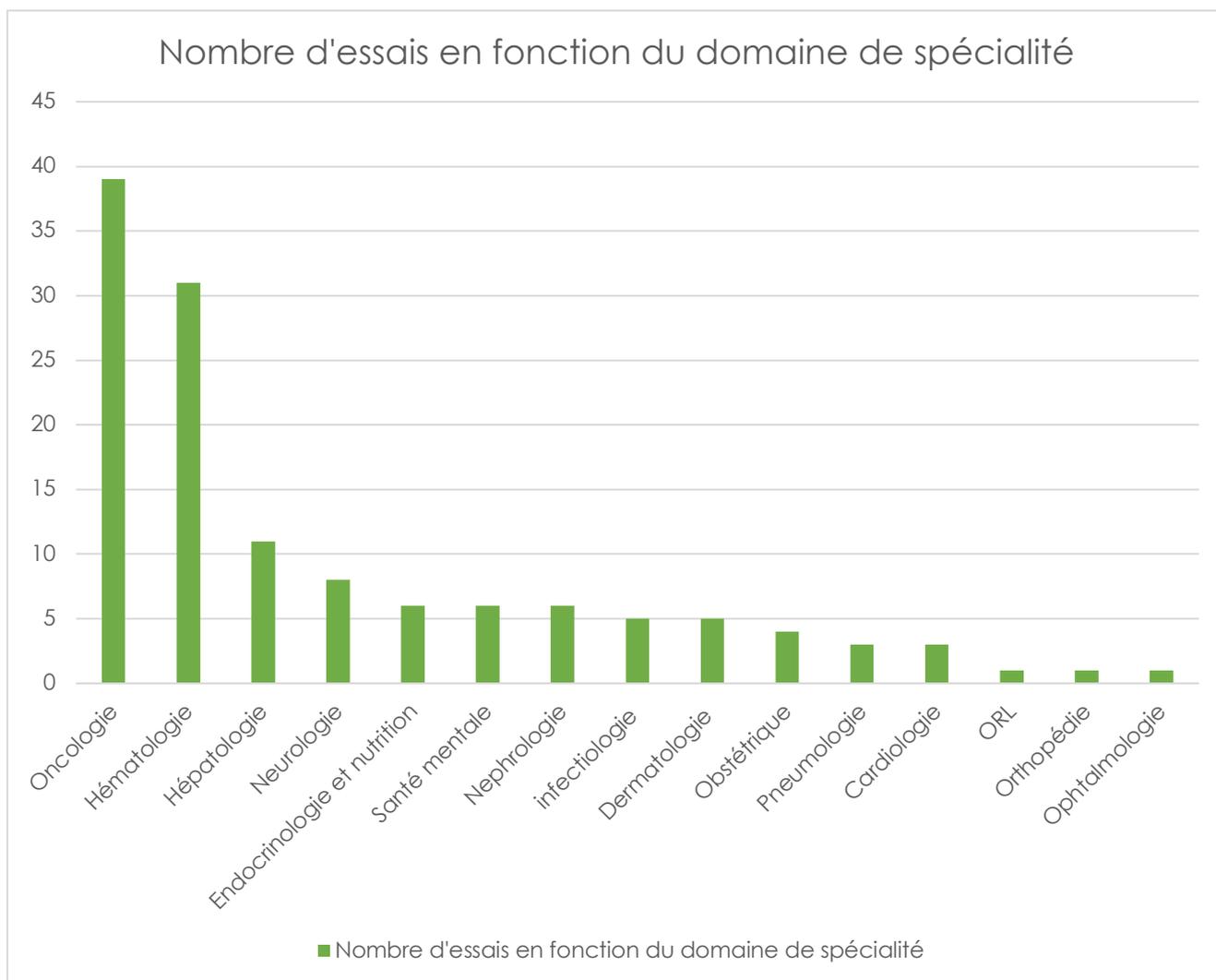


Figure 5: Nombre d'essais cliniques en fonction du domaine de spécialité (79)

IX. Répartition des essais en fonction de la population d'étude

Selon le registre, la majorité des essais cliniques enregistrés sont des essais adultes (91%).

X. Répartition des essais en fonction des phases cliniques

Plus de la moitié des essais cliniques réalisés au Liban sont de phase 3 (58%), tandis que 28% sont de phase 2.

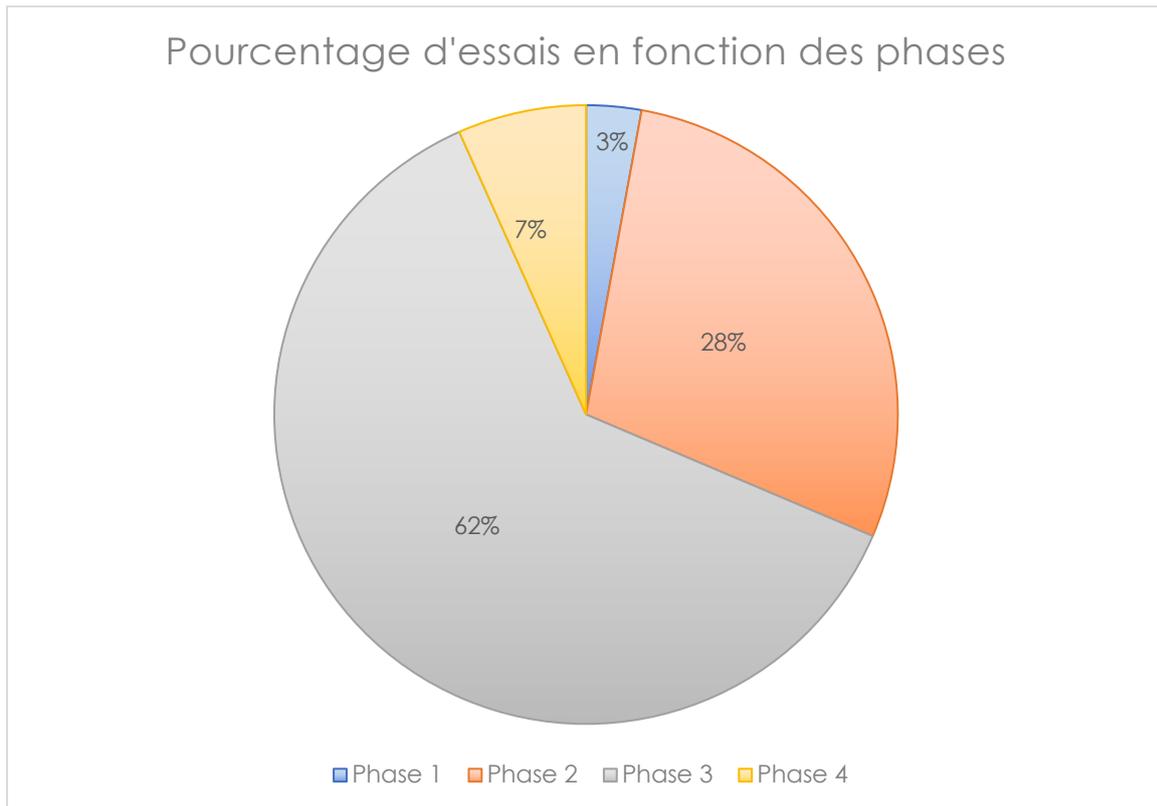


Figure 6: Pourcentages des essais en fonction des phases cliniques (79)

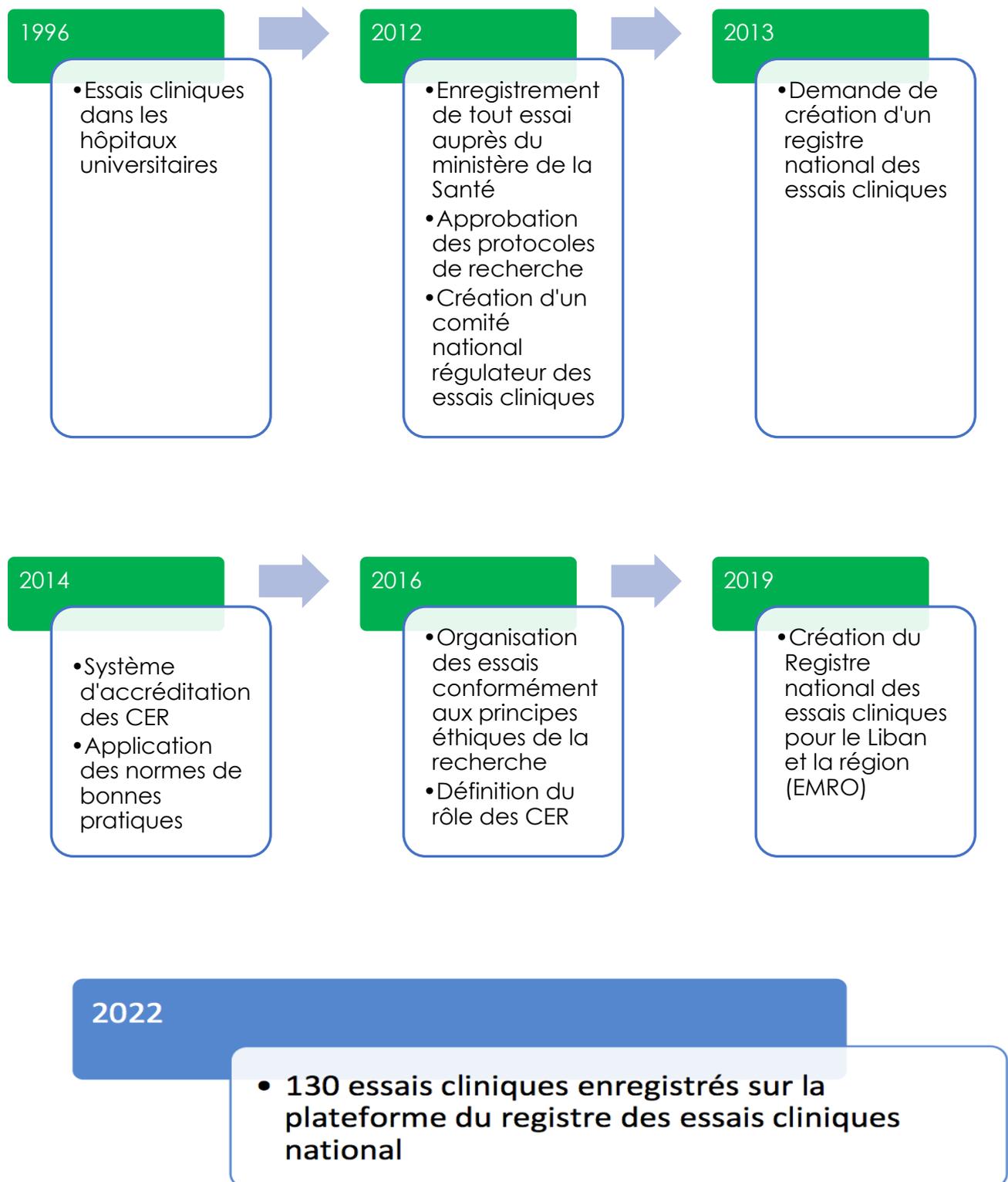


Figure 7: Évolution de la recherche clinique au Liban (1996-2022)

Partie 3 : Les différences crises libanaises et leurs impacts sur le système de santé

Depuis 2019, le Liban passe par trois crises considérées comme les plus dévastatrices de son histoire moderne. La crise politico-économique avait débuté en octobre 2019 et s'est aggravée en raison de deux autres crises ultérieures à retentissement économique désastreux : la pandémie de COVID-19 et l'explosion du port de Beyrouth en Août 2020.

Cependant, la crise politico-économique reste celle qui de loin impacte le plus négativement la situation au Liban.

Nous allons détailler dans cette partie ces différentes atteintes et leurs impacts, ainsi que la crise des réfugiés syriens qui date depuis 2011. Nous évoquerons aussi les conséquences qui en découlent sur le système de santé libanais.

I. La crise économique et politique

Selon le dernier rapport de la Banque Mondiale, la crise financière que traverse le Liban représente la pire atteinte depuis la moitié du 19ème siècle (80).

En effet, il s'ensuit un effondrement de la livre libanaise qui a atteint son niveau historique le plus bas malgré les tentatives de la Banque du Liban pour stabiliser le taux de change. Si avant la crise de 2019, un dollar américain équivalait à 1500 livres libanaises, en décembre 2022 il équivaut à 48000 livres libanaises. La livre libanaise ne cesse de se déprécier ; 137 % en 2020, 219 % en 2021 et 145 % de plus courant l'année 2022.

Depuis juillet 2020, le Liban assiste à une augmentation du taux d'inflation estimé en 2021 à 150% et qui atteint en 2022 près de 186%, un des taux les plus élevés au monde. La dette publique a atteint 180% du PIB (81).

La Banque mondiale a modifié le classement du Liban en juillet 2022, qui est passé dans la catégorie revenu moyen à inférieur, alors qu'il faisait partie de la catégorie revenu intermédiaire supérieur (82).

1. Dégradation importante du pouvoir d'achat des Libanais

Le taux d'extrême pauvreté a triplé en une année avec un passage de 8 à 23% entre les années 2019 et 2020 (83). Le rapport de l'UNICEF sorti le 20 avril 2022 parle d'un taux de 80% de pauvreté au sein de la population Libanaise (84) avec une augmentation du nombre de personnes vulnérables et pauvres. Le pouvoir d'achat des Libanais est à son plus bas. Selon le rapport conjoint de l'Organisation internationale du Travail (OIT) et l'Administration centrale des statistiques au Liban (CAS), le taux de chômage a atteint 29,6% en 2022 alors qu'il ne dépassait pas les 11,4% en 2018-2019 (85).

2. Précarité alimentaire

La crise économique grave du pays a entraîné une inflation et une hausse galopante des prix des denrées alimentaires, ce qui a augmenté les niveaux de vulnérabilité alimentaire pour une grande partie de la population. Cela a été exacerbé par la pandémie de COVID-19 (86).

Selon le Programme alimentaire mondial, près de 46% des Libanais étaient en situation de sécurité alimentaire précaire en 2021 (87).

3. L'éducation

L'éducation au Liban n'a pas été épargnée, avec par conséquent une insuffisance de fonds pour les établissements scolaires, ce qui a favorisé la baisse de la qualité de l'enseignement et la fermeture d'établissements scolaires publics. Il a été observé aussi, par manque de ressources, une augmentation du taux d'abandon scolaire (88).

4. Impact de la crise sur le système de santé libanais

La crise économique et politique depuis 2019 ne fait que fragiliser le système de santé libanais qui jour après jour voit sa qualité se dégrader et sa sécurité sanitaire menacée (89).

Les pénuries de devises ont abouti à des pénuries d'équipements médicaux et de médicaments, une baisse des salaires des professionnels de la santé et une dégradation de leurs conditions de travail, le tout aboutissant à une augmentation des coûts de la santé et une détérioration de la qualité et de la disponibilité des soins de santé (90-92).

4.1 Impact de la crise sur les professionnels de la santé

La crise économique a eu des répercussions sur les professionnels de la santé en raison de la dépréciation de la monnaie qui a rendu leur vie plus chère et a péjoré leur pouvoir d'achat et leur niveau de vie.

Mais encore, les soins ont été difficiles à fournir à cause de la pénurie de médicaments, d'équipements médicaux et de fournitures en raison de la pénurie de devises indispensables pour l'importation.

Majorée par la survenance du coronavirus avec un taux d'occupation de lits d'hôpitaux qui a augmenté de plus de la moitié, la crise économique a fait que les hôpitaux sont dans l'incapacité d'honorer adéquatement les salaires de leurs équipes avec une réduction de leurs salaires et des heures de travail (93).

Par conséquent, un grand nombre de spécialistes et chercheurs ont dû quitter définitivement le pays. Les médecins les plus jeunes sont les plus concernés ; ils n'ont plus d'espoir, surtout en l'absence de plans de réforme prévus, avec la non condamnation des responsables de l'explosion du port de Beyrouth qui a ébranlé le pays, et la prévalence d'une politique non transparente de l'État qui n'encourage point les jeunes à y rester.

En même temps, la pandémie de COVID-19 a augmenté davantage la demande de médecins libanais dans les pays européens et les pays du golfe (94).

Non seulement en raison de la crise économique que traverse le pays, mais aussi du fait qu'un grand nombre de médecins ont vu leurs cliniques complètement détruites suite à l'explosion du 4 août, les praticiens quittent de plus en plus le pays, ne voulant plus exercer au Liban. Les spécialistes de pointe sont en train de partir, surtout les réanimateurs adultes et pédiatriques et les médecins urgentistes, qui à la base n'étaient pas en nombre suffisant localement (94-96).

Selon l'OMS, une estimation de 40% de médecins ont quitté le pays en 2021 (97) alors qu'elle était de 20% en 2019 (94). En mars 2022, les chiffres sont en hausse ; 3000 médecins ne sont plus au Liban (98). La majorité qui est partie est âgée entre 35 à 55ans (94).

Le nombre d'infirmières a lui aussi diminué. La réduction de leurs salaires et de leurs avantages sociaux a rendu difficile le fait de poursuivre leur profession au Liban. (93). Selon les derniers chiffres de l'OMS, 30% du personnel infirmier a quitté le pays (97).

4.2 Pénurie de médicaments et d'équipements médicaux

Le Liban est un pays importateur de produits pharmaceutiques par excellence (89). Normalement, les médicaments, tout comme les matières premières comme le fioul et la farine, font partie des produits qui sont subventionnés par les réserves monétaires de la banque centrale. Cette subvention risque de prendre fin à cause de la diminution des réserves monétaires de la banque centrale ce qui aurait des répercussions catastrophiques pour les patients. En conséquent, le prix des médicaments augmente au quotidien (99).

La pénurie de médicaments au Liban est une des conséquences de la crise économique et politique avec la dépréciation de la livre libanaise, la restriction sur les transferts de devises et des difficultés à obtenir des fonds pour les importations de médicaments.

Le 4 juillet 2021, le syndicat des importateurs de médicaments confirme la rupture de stocks de plus d'une centaine de produits. Cela se poursuit encore en 2022 ; une des raisons revient aux importateurs de médicaments qui refusent de fournir aux pharmacies les médicaments dans l'attente de la fin du programme de subvention, car les indicateurs de change de devise ont beaucoup changé par rapport aux prix des produits à livrer. Par conséquent, les pharmacies se vident petit à petit, manifestent, et beaucoup sont obligées de fermer leurs portes en raison de cette pénurie (98).

Le Conseil de l'Ordre des pharmaciens du Liban confirme la présence d'une pénurie de médicaments atteignant un taux de 50%. En effet, il y a une difficulté à importer les médicaments en raison de la crise économique, surtout que pour importer, il est nécessaire d'avoir une devise étrangère devenue très difficile à obtenir. Les pharmacies au Liban organisent de plus en plus de grèves avec pour demandes de rendre disponibles les médicaments le plus tôt possible (99,100).

Le président de la Commission de la santé au parlement libanais parle d'une fermeture d'environ de 700 pharmacies depuis le début de la crise (89). Les patients sont forcés de chercher en permanence les médicaments en pénurie, voire de les commander de l'étranger (101).

Il existe déjà une pénurie de médicaments et de kits d'analyse sanguine dans les hôpitaux ; les bilans sont réduits au strict minimum, aux hospitalisations et aux urgences. Les bilans sanguins externes ne sont plus réalisés dans un grand nombre d'hôpitaux, en raison du manque de réserves dans les dépôts de ces établissements. La pénurie inclut également les antalgiques, les anesthésiques, les antibiotiques, les anticancéreux, les antiasthmatiques, etc. En raison de la pénurie de médicaments anesthésiques et du matériel médical, le nombre d'opérations froides aux blocs opératoires ont chuté (102,103).

Mais encore, avec la dévaluation de la livre libanaise face au dollar, les hôpitaux ne sont plus en mesure d'acheter des équipements médicaux, comme les prothèses par exemple, car le coût des produits importés a doublé, voire triplé, avec des importateurs qui demandent le remboursement direct et à courts délais de leurs produits ; avec pour condition que le remboursement soit obtenu en dollars américains et un taux de change multiplié par plus de cinq fois le taux de base (104). Parfois les fonds utilisés proviennent des dépôts supplémentaires versés par les patients eux-mêmes en l'absence d'une solution donnée par l'État (102,103).

Par conséquent, face à l'écart entre les coûts hospitaliers et les pertes, les hôpitaux privés, représentés par leur syndicat, arrivent au point de ne plus effectuer de très nombreux actes hospitaliers, notamment chirurgicaux, et de se limiter aux vraies urgences et d'assurer les soins uniquement aux patients avec des pathologies chroniques (105).

4.3 Pénurie de carburant et fioul

La crise économique touche également les centrales électriques qui ne peuvent plus fonctionner normalement car l'État n'a plus les moyens de payer le fioul importé, payé en devise étrangère. Par conséquent, une privation pouvant atteindre 22 heures par jour a lieu. Les hôpitaux ont leurs propres générateurs afin de remplacer les coupures d'électricité, mais peinent quand même à trouver du fioul. Les coupures d'électricité répétées ont de graves conséquences sur le fonctionnement des équipements médicaux, le bon filtrage des eaux et la sécurité des vaccins et médicaments et peuvent compromettre la qualité des soins prodigués aux patients ; par exemple ceux qui sont sous respirateurs, sous oxygène, ou qui ont besoin d'être opérés au bloc opératoire. Les Libanais peuvent mourir de causes qui auraient pu être prévenues et traitées par manque de courant électrique, de staff médical ou de matériel adéquat.

De plus, la pénurie de carburant rend difficile la distribution des fournitures et des médicaments dans l'ensemble du pays (106).

La période « COVID-19 » n'est pas aidante surtout avec la flambée du nombre hebdomadaire de cas, comptant par exemple le 14 août 2021 plus de 1500 cas par jour, 360 hospitalisations, dont 140 aux soins intensifs et 30 sous respirateurs (107).

Certains hôpitaux se voient dans l'obligation d'éteindre l'électricité dans les couloirs et dans certains bureaux afin d'en économiser au maximum la consommation. De plus, et en l'absence de solutions fournies par l'État, les grands hôpitaux de Beyrouth et bien d'autres sont dans le risque de fermer définitivement leurs portes.

Par exemple, l'université américaine de Beyrouth, a déclaré le 14 août 2021, en raison de la pénurie de fioul, une fermeture forcée de son institution deux jours après, ce qui a conduit à l'arrêt de marche de ses ventilateurs ; 40 patients adultes et 15 enfants sur respirateurs en mouraient. Mais encore, 180 patients sous dialyse perdaient leurs vies. Des centaines de patients, adultes et enfants, atteints de cancer mouraient dans les prochaines semaines et mois sans traitement approprié (102,108).

Pire encore, les ambulances et le corps médical peinent à remplir leurs voitures d'essence ; ce qui peut compromettre la capacité de fournir des soins médicaux en temps opportun aux patients qui en ont besoin. Les médecins doivent attendre deux à trois heures afin de pouvoir, avec de la chance, remplir leurs réservoirs d'essence. Par conséquent, de nombreux médecins sont forcés à rester à domicile. Certains hôpitaux ont décidé de suspendre l'admission de nouveaux patients, sauf ceux en urgence extrême, par manque de personnel, de résidents et de médecins incapables de se déplacer pour s'occuper des patients. (109).

À tout cela vient s'ajouter la guerre entre l'Ukraine et la Russie avec des répercussions notables sur les prix et la disponibilité du gaz surtout que la Russie est considérée comme un important fournisseur de gaz naturel pour le Liban (110).

5. Impact de la crise sur le patient

5.1 Financement des soins par l'État

La crise socio-économique du pays résulte d'un État défaillant et corrompu. Non seulement les hôpitaux commencent à se vider de leurs médecins et personnel, mais une vraie question se pose sur la possibilité de couvrir les patients qui ont besoin d'accéder aux soins et qui dépendent directement du financement de l'État.

En réalité, le secteur privé qui dépend à plusieurs niveaux du financement du secteur public serait à risque de disparaître. Il faut savoir que l'état couvre en principe jusqu'à 95% des

factures dans les établissements publics, et jusqu'à 85% des factures dans les établissements privés. Ce remboursement provient des patients qui cotisent au Fonds national de sécurité sociale (FNSS) (111).

Selon la conseillère des affaires médicales dans le gouvernement libanais, la Banque du Liban n'a pas les moyens de financer les honoraires des médecins et payer les factures des hôpitaux. Mais encore, les systèmes de couverture sanitaires de l'État (FNSS, COOP, ou armée) sont en faillite et nécessitent un financement urgent pour pouvoir continuer leurs missions et couvrir les frais de leurs adhérents. Par conséquent, ceci se répercutera sur le patient, car les hôpitaux privés ne recevront plus des patients adhérents à ces mêmes systèmes de couverture sanitaire (112).

Avec la dévaluation de la livre libanaise, le matériel médical et les médicaments importés, même les plus urgents, deviennent assez difficiles d'accès car les firmes pharmaceutiques ne peuvent plus retirer leur argent suite au contrôle de capitaux d'une part, et les montants en euros ou dollars requis deviennent intenable et très élevés à la suite de la dévaluation monétaire d'autre part.

5.2 Nouvelle attitude des patients : renoncer à un soin ou le retarder

Suite à la crise socio-économique, politique, et sanitaire, et avec la dévaluation de la livre libanaise par rapport au dollar, les prix ont quintuplé, voire plus : si le prix d'une prothèse de hanche a quadruplé, les ressorts pour infarctus, les pacemakers, les tests allergiques, les tests génétiques, les fonctions pulmonaires respiratoires, les bronchoscopies et gastro colonoscopies eux ont quintuplé leur prix.

Sauf extrême urgence, les patients libanais adoptent une nouvelle attitude, celle de renoncer au soin ou de le retarder en raison du coût surélevé et qu'ils ne peuvent plus se permettre, en raison de leurs faibles revenus ; ils éviteraient d'aller chez le dentiste, le psychologue, ou

l'ophtalmologue car leurs cas pourraient attendre un peu. S'il le faut, ils préféreraient aller voir le généraliste plutôt que le spécialiste avec un moindre tarif de consultation.

Par conséquent, l'accès aux soins pour le patient libanais devient très difficile, les moyens diagnostiques et thérapeutiques ne sont plus facilement concevables. Mais encore, l'accès aux médicaments indispensables pour différentes maladies chroniques néphrologiques, respiratoires, cardiologiques, neurologiques et surtout hémato-oncologiques fait face à une pénurie sans précédent, surtout que les firmes pharmaceutiques libanaises importatrices doivent payer en cash et en devises étrangères et n'ont pas accès à leurs devises bancaires.

En notant qu'au Liban, avant cette crise, le Libanais pouvait accéder aux soins basiques beaucoup plus facilement.

5.3 La santé des enfants en danger

Témoignage d'un pédiatre, président de la Société de Pédiatrie au Nord Liban

« J'attends une heure et demie devant la station d'essence pour faire le plein pour pouvoir me déplacer à l'hôpital et à la clinique et répondre aux besoins des enfants hospitalisés et malades ».

« Je prescris un médicament pour un enfant, les parents me rappellent car le médicament n'est pas disponible à la pharmacie, ce qui m'empêche de soigner au mieux cet enfant ».

« Je demande aux parents de réaliser un bilan sanguin pour leur enfant, les parents m'informent qu'une partie seulement du bilan a été faite par le laboratoire car il manque de réactifs, ce qui pourrait rendre le diagnostic correct difficile à faire ».

« Quelques vaccins obligatoires sont indisponibles, ce qui pourra entrainer la réémergence de maladies infantiles fatales ».

« Je demande aux parents d'hospitaliser leur enfant à l'hôpital, les parents m'informent qu'ils ne peuvent pas le faire car le montant supplémentaire demandé pour l'admission dépasse leurs capacités de financement ».

« Depuis un an et demi, le ministère de la Santé n'a pas encore versé les honoraires des médecins, alors que réciproquement le médecin doit payer ses impôts sans retard et sous peine d'amendes pour tout délai ».

« Après tout cela, il est demandé au médecin de rester au Liban, comme si de rien n'était » (113).

Autres témoignages anonymes

a- *« En Août 2021, il n'y avait plus que 3 radiologues interventionnels dans tout le pays, ainsi que 3 néphrologues pédiatres uniquement. Un exemple concret des conséquences de ce manque est celui d'un enfant de 3 ans intubé aux urgences d'un hôpital de la capitale depuis 3 jours, à qui il fut impossible de mettre un cathéter pour réaliser une dialyse en l'absence d'un radiologue interventionnel ou d'un médecin vasculaire ».*

b- *« Un autre cas est celui d'une fille de 3 ans qui a aspiré dans ses poumons une écorche de prune et qui a fait un arrêt cardiorespiratoire. Le retrait du corps étranger a eu lieu 3 jours après avoir pu réaliser un transfert dans un hôpital équipé d'une bronchoscope pédiatrique. Le corps étranger a été retiré, mais la fille est décédée des suites de son arrêt cardiorespiratoire ».*

- c- *« Mais encore, l'enfance est en danger. Il n'est pas admissible que les enfants du Liban soient privés de nutrition, soient en mauvaise santé et attrapent des maladies à la base éradiquées à cause d'une crise complexe sans précédent qui touche le Liban ».*
- d- *« Que dire des enfants avec thrombose qui ne trouvent plus d'anticoagulants ? Que dire des enfants qui dépendent de leurs machines de dialyse et qui risquent de ne plus avoir de filtres pour hémodialyse dans 3 mois ou sous la merci des coupures d'électricité prolongées pour ceux qui sont en dialyse chronique ? Que dire des enfants qu'on est en train de soigner à domicile avec des perfusions car aucun hôpital n'accepte de les recevoir ? ».*
- e- *« Que dire d'une fille diagnostiquée de fièvre méditerranéenne familiale (FMF), résistante à la colchicine, et qui n'arrive pas à trouver son médicament pour se faire traiter, et qui se contente de prendre les doses restantes un jour sur deux au lieu de tous les jours. Par conséquent, son état se détériore, sa fièvre réapparaît, et elle souffre de douleurs abdominales. Mais encore, le suivi de cette fille devient de plus en plus compliqué en l'absence de tests ».*

Témoignage d'un père qui a perdu son nourrisson lors de la crise

- f- *« Nous vivons dans un pays où les hôpitaux n'ont pas de médicaments et où les pharmacies sont fermées et en grève. A qui dois-je me plaindre ? Aux requins qui ont laissé couler le pays ?", dit le père d'un nourrisson de 10 mois décédé au Sud-est de Beyrouth par faute de médicaments et de soins, en présence d'une fièvre élevée persistante et d'une infection pulmonaire il y a 3 jours » (114).*

Impact des crises sur la nutrition des enfants, leur croissance

Plus de 80% des enfants du Liban (1,8 millions) font face à la pauvreté suite à la crise complexe qui touche le Liban (115). 77% des parents seraient incapables de nourrir leurs enfants et 60% emprunteraient de l'argent pour acheter de la nourriture à leurs petits (116).

Par conséquent, la quantité de nourriture par enfant diminuerait, les restrictions alimentaires augmenteraient aussi. 53% des familles rapporteraient qu'au moins un de leur fils ou filles auraient abandonné un repas pour nourrir leur fratrie, fin de l'année 2021(117).

Une enquête libanaise sur la nutrition des jeunes enfants en 2021 a conclu que plus de 90% des enfants du Liban ne suivent pas des régimes alimentaires adaptés à leur croissance et leur développement entre la naissance et l'âge de 2 ans (118). Actuellement une pénurie de laits de croissance existe en raison de la pénurie de devises et de la hausse des coûts. Les consommateurs peuvent rencontrer des difficultés à trouver du lait en raison des problèmes d'approvisionnement, de stockage et de distribution (119,120). La fréquence des repas, elle aussi, n'est pas respectée, la diversité alimentaire non plus. Le 6 avril 2022, le Liban souffrait déjà d'une pénurie de pain. Plusieurs familles n'ont plus les moyens d'assurer la nourriture à leurs enfants pour grandir et s'épanouir (118).

La pénurie de vaccins

La Société Libanaise de Pédiatrie, l'Ordre des médecins et les pédiatres s'inquiètent sur la pénurie de vaccins obligatoires et facultatifs au Liban, sachant qu'avant cette pénurie, les enfants libanais étaient parfaitement bien pris en charge et complètement vaccinés. Par conséquent, le risque de résurgence de maladies évitables et éradiquées auparavant n'est plus impossible.

Selon le rapport de l'UNICEF sorti le 20 avril 2022, la vaccination au Liban a diminué de plus de 30%. Ceci revient à plusieurs raisons, d'une part l'indisponibilité des vaccins devenus très chers d'ailleurs, d'autre part, certains parents rencontrent des difficultés de payer les frais de

transport pour venir aux centres de vaccination ou centres de soins primaires. Le pourcentage d'enfants qui n'ont pas reçu leur première dose du vaccin pentavalent (protection contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, l'hépatite B et l'*Haemophilus influenzae* type b) est passé de 4% en 2019 à 13% en 2020. De plus, les enfants qui se faisaient vacciner dans le secteur privé ont diminué de moitié (4 enfants/10 avant la crise économique contre 2 enfants /10 après la crise économique) à cause des problèmes financiers.

Mais encore la pénurie de fioul fait qu'il y a régulièrement des coupures d'électricité mettant à risque l'efficacité de ce petit nombre de vaccins disponibles chez les médecins ou dans les pharmacies (118).

Après 3 années de crise économique, la situation des enfants au Liban va de pire en pire. Selon l'UNICEF, entre les mois d'avril et d'octobre 2021, le pourcentage d'enfants qui n'ont pas accès aux soins de santé est passé de 28 à 34% (117,121).

Mais encore, une étude récente a conclu que plus de 50% des familles seraient incapables de récupérer les médicaments dont ils ont besoin.

La crise économique est devenue grave à tel point que les parents, avec les moyens financiers limités qu'ils possèdent, priorisent les soins de leurs enfants au prix de leur propre santé (121).

II. La pandémie de COVID-19

Le Liban a été gravement touché en 2020 et 2021 par la pandémie de COVID-19 avec une hausse des cas et des décès.

Impact de la pandémie de COVID-19 sur le système de santé libanais

L'impact de la pandémie a été considérable sur le système de santé libanais avec des coûts financiers très élevés. La crise politico-économique qui précédait la pandémie avait exacerbé les problèmes déjà présents, telles les pénuries de médicaments, de matériel et les coupures d'électricité. Avec la recrudescence des cas, les hôpitaux manquaient de fournitures médicales, tels que les respirateurs, les gants, les blouses et les masques ainsi que du personnel soignant. La pandémie a entraîné une forte augmentation des hospitalisations pour la COVID-19, ce qui a mis à rude épreuve les capacités des hôpitaux qui ont été obligés de convertir leurs unités de soins non-COVID en unités COVID. L'accès aux soins était aussi limité pour les patients avec des maladies chroniques en raison de l'occupation des lits par les patients atteints de la COVID-19. Mais encore les chirurgies non urgentes ont été reportées. Sans oublier l'épuisement des professionnels de la santé qui étaient confrontés non seulement à une charge de travail sans précédent, mais aussi étaient à risque d'infections et de troubles dépressifs en raison de la pression émotionnelle intense (122).

III. L'explosion du port de Beyrouth

L'explosion qui a eu lieu au port de Beyrouth le 4 août 2020 a été causée par l'ignition de 2750 tonnes de nitrate d'ammonium qui avaient été stockées au port depuis six ans sans précautions de sécurité adéquates.

Les investigations sont toujours en cours pour connaître les causes exactes de cette déflagration, sachant que des erreurs de sécurité et de gestion ont été pointées du doigt.

Cette explosion tragique a causé des dommages matériels considérables aux infrastructures y compris les routes, les écoles, les hôpitaux, les cliniques, les commerces, les voitures, les immeubles résidentiels, etc., laissant des milliers de personnes sans abri et sans emplois.

On note plus de 200 décès et plus de 6000 blessés qui ont été pris en charge dans les différents hôpitaux du pays. Les pertes financières ont été estimées à plus de trois milliards de dollars (123-125).

Le système de santé a été gravement affecté par cette explosion. Les cliniques et les hôpitaux proches du port ont été lourdement endommagés ou détruits, devenus non opérationnels et contraints de fermer leurs portes pour les habitants de la ville.

Les patients qui étaient déjà présents dans ces hôpitaux ont été évacués vers d'autres établissements de soins, ce qui a entraîné une surcharge et une pénurie de lits. Par conséquent, certains patients avec des maladies chroniques ont vu leurs soins de santé interrompus.

Par exemple, à l'hôpital Saint Georges, un grand hôpital universitaire de Beyrouth composé de neuf étages, plus de 300 personnes ont été évacuées, dont 12 patients aux soins intensifs, des prématurés, des enfants dans le service d'oncologie pédiatrique, des patients dialysés. L'évacuation n'était pas du tout simple car, en l'absence d'électricité et d'ascenseurs fonctionnels, elle devait se faire entre des morceaux de plafond recouvrant le sol, des tables brisées, des vitres et de multiples autres défis logistiques.

Plusieurs blessés étaient pris en charge à même le sol, des réanimations cardiaques effectuées à l'entrée des hôpitaux et des accouchements avaient eu lieu dans les couloirs. La panique régnait partout avec ces personnes ayant besoin de soins, des personnes non identifiées, certaines gravement brûlées, d'autres avec des blessures majeures.

De nombreux médecins et infirmières étaient eux-mêmes blessés et ne pouvaient pas traiter les autres personnes atteintes, sans parler de quelques professionnels de la santé qui avaient perdu la vie, ce qui a entraîné un manque accru de personnel soignant.

Non seulement de nombreux équipements médicaux avaient été endommagés, les infrastructures médicales existantes étaient déjà surchargées en raison de la crise financière d'une part, et la surcharge créée par la présence des réfugiés syriens d'autre part.

Durant cette période, les hôpitaux étaient confrontés aussi à d'autres défis sanitaires tels que la pandémie de COVID-19 et les problèmes économiques et politiques (104).

1. Impact de l'explosion du port de Beyrouth sur le système de santé libanais

Pour toutes ces raisons citées ci-dessus, l'explosion du port de Beyrouth a eu un impact significatif sur le système de santé ; plusieurs hôpitaux de la capitale ont été détruits ou gravement endommagés entraînant une pénurie de matériel médical et de lits. En outre, le nombre de personnel a été affecté, car plusieurs étant tués ou blessés. Un an après l'explosion, les hôpitaux sont toujours en difficulté et en état de reconstruction (126).

La crise économique et la pandémie de COVID-19 avaient déjà mis le système de santé sous forte pression et ont contribué à l'aggravation de la situation (123,124).

A son tour, l'explosion du port a contribué à une augmentation des cas de patients atteints de COVID-19 car personne n'avait le temps ni le luxe de porter un masque à ce moment-là (127).

2. Conséquences sanitaires à long terme de l'explosion du port de Beyrouth

Il est encore précoce afin de déterminer de manière exacte les diverses conséquences sanitaires à long terme de l'explosion du port de Beyrouth car les études nécessaires ne sont pas généralement disponibles dans l'immédiat après un événement aussi grave.

2.1 Contamination de la zone par des produits chimiques dangereux

Plusieurs problèmes de santé peuvent émerger suite à la libération des produits toxiques et chimiques dans l'air et dans l'eau, tels que les cancers, les maladies de la peau et les maladies respiratoires, favorisant la contamination des eaux souterraines et des sols (128).

2.2 Problèmes de santé mentale

A long terme, les personnes qui ont été témoins ou touchées par l'explosion pourraient souffrir de dépression, de stress post-traumatique, des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux.

2.3 Les amputations et les blessures graves chroniques

Les personnes qui ont dû subir des amputations ou ceux avec des blessures chroniques doivent faire face à des défis considérables. Ils peuvent non seulement souffrir de troubles psychologiques majeurs, mais peuvent faire face à difficultés de réintégration dans leur vie quotidienne et avoir des douleurs chroniques (129).



Figure 8: Naissance d'un nouveau-né à l'hôpital Saint-Georges au moment de l'explosion du port de Beyrouth (SGH)



Figure 9: Patiente hospitalisée à l'hôpital Saint-Georges au moment de l'explosion (SGH)



Figure 10: Entrée de l'hôpital Saint-Georges au moment de l'explosion (SGH)

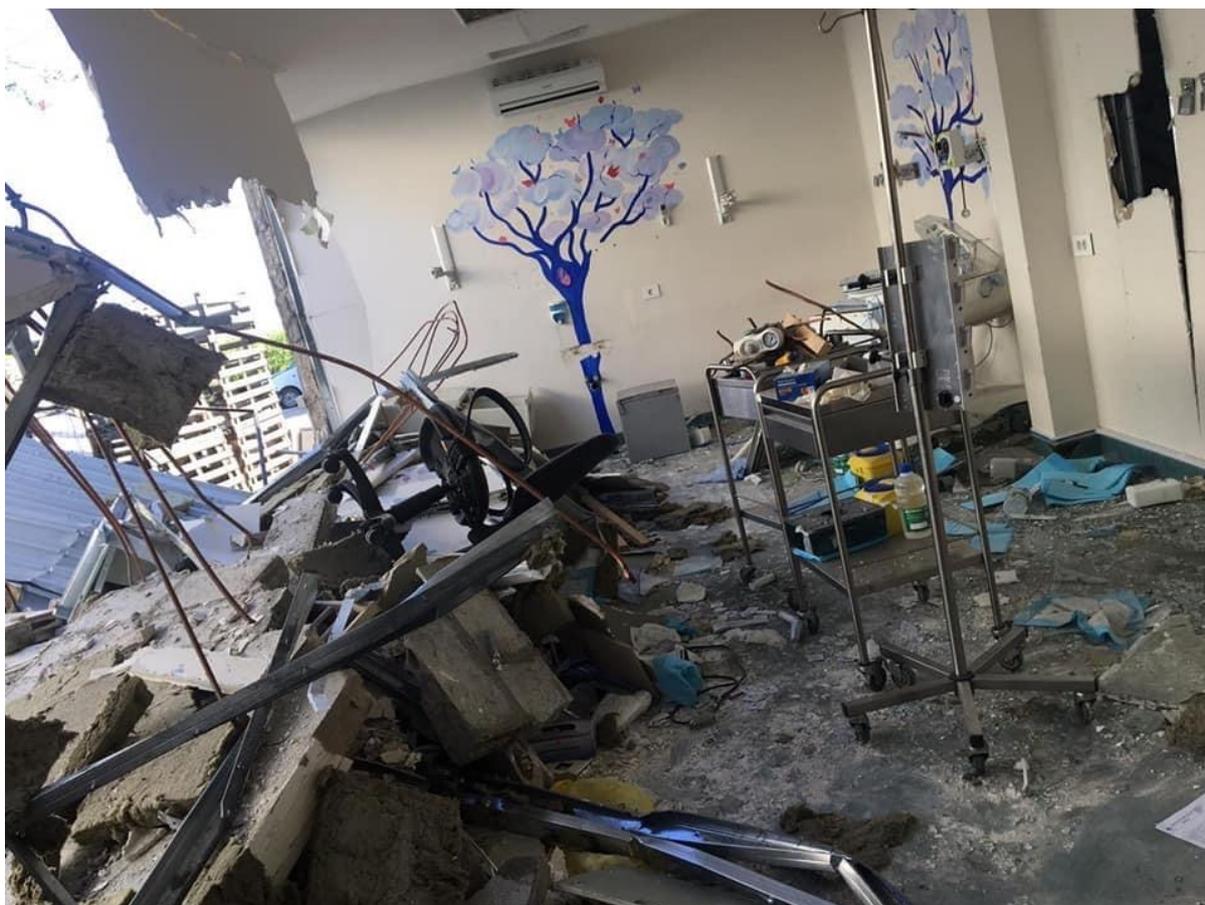


Figure 11: Salle de réanimation néonatale à l'hôpital de la Quarantaine lors de l'explosion du port de Beyrouth (Hôpital de la Quarantaine)

IV. La crise des réfugiés syriens

Selon le Haut-Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés, plus de 1,5 million de réfugiés syriens ont afflué au Liban depuis le début de la guerre civile en Syrie en 2011. Le pays des cèdres, comptant aux alentours de 4 millions d'habitants fait face à des défis majeurs accueillant un nombre de réfugiés proche de plus de 25% de sa population totale. Cela constitue un véritable défi et a un impact négatif sur les ressources du pays à la base limitées, les infrastructures, l'économie et les services publics et sociaux.

Cette crise est toujours en cours et le gouvernement libanais en pleine crise économique et une politique instable manque de solutions (130).

1. Impact des réfugiés syriens sur le système de santé libanais

1.1 Demande accrue des services de santé

L'arrivée massive de réfugiés syriens a eu un impact considérable sur le système de santé libanais. Cela a entraîné une surcharge de demande pour les soins médicaux et une pression sur les infrastructures qui se détériorent, dans un pays avec des ressources assez limitées. Par conséquent, les coûts de la santé ont augmenté et la qualité des soins s'est dégradée (130).

1.2 Augmentation des maladies et dégradation des conditions d'hygiène

L'émergence des maladies sur le territoire libanais peut être due en partie à la présence des réfugiés syriens qui ont potentiellement pu rapporter avec eux des maladies transmises depuis leur pays d'origine vers leur pays d'accueil ; mais la raison principale serait la mauvaise gestion des ressources d'eau, la carence en services de santé, la malnutrition et la pauvreté auprès des réfugiés syriens sur le territoire libanais. Tous ces facteurs ont contribué à la propagation de certaines maladies comme le choléra, l'hépatite A ou la tuberculose. Les crises politique et économique ne font qu'empirer la situation avec un accès aux soins de santé assez limité (130,131).

V. La santé mentale des Libanais en danger

1. « Crise » de santé mentale

Face à une récession sans précédent depuis 2019, une classe politique corrompue inchangée, et une absence de solutions, de réformes ou de politiques monétaires ou budgétaires pour gérer la pire crise économique de l'histoire du Liban, la santé mentale des Libanais semble en danger et nécessite une intervention imminente (132).

À la crise économique vient s'ajouter le traumatisme psychologique de la pandémie COVID-19 mais aussi de l'explosion du port de Beyrouth qui a induit des séquelles psychiques importantes (133, 134).

Derrière le sourire et les rires des Libanais se cachent une angoisse, un mal-être et une tristesse qui dominent leur quotidien. La jeunesse est la génération la plus touchée, son avenir est en question. Une jeunesse qui ne fait que subir (134, 135).

2. Anxiolytiques, toxicomanie et alcoolisme

Les médecins voient leurs patients tomber dans la dépression, avec une dévaluation de la livre libanaise, en l'absence de médicaments, d'essence, d'électricité et avec la flambée du chômage. Le nombre de prescriptions d'anxiolytiques, de tranquillisants et d'antidépresseurs ne cesse de se multiplier, affirment les pharmaciens malgré l'absence de statistiques officielles. Malgré le coût cher de ces produits en majorité importés, la demande ne cesse de croître. Certains vont même vers les drogues ou l'alcool pour diminuer leur stress (133).

3. Tabagisme

Que dire des taux alarmants de tabagisme en 2021 qui situent le Liban en 6ème position mondiale (42,6%) après Nauru, Kiribati, Tuvalu, Myanmar et Chili. Avec le cumul de crises, les Libanais fument de plus en plus, avec l'apparition des potentielles complications du tabac

comme le cancer : des poumons, de la vessie, de la gorge, des seins, ou les maladies pulmonaires de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il ne faut pas non plus oublier l'effet du tabagisme passif sur les populations vulnérables, notamment la population pédiatrique ou les femmes enceintes.

Les Libanais qui ont perdu un proche lors de l'explosion du port, qui ont eu des cicatrices, qui souffrent de troubles post traumatiques, qui ont perdu leur travail ou qui n'arrivent plus à nourrir leurs familles, fument davantage tentant ainsi d'échapper à leurs souffrances (136).

4. La santé mentale des salariés

Anxiété, dépression et suicide

De plus en plus de patients demandent l'aide aux services de santé mentale avec des symptômes de dépression, d'anxiété, de troubles émotionnels et de désespoir. Les conséquences sont très néfastes sur le bien-être. Voici quelques témoignages :

Témoignage 1 : « *Je me sens déprimé et tellement inutile. La situation économique au Liban est désastreuse. J'espère seulement que nous ne finirons pas à la rue* », témoigne Tawfik, qui dépend entièrement des organisations humanitaires pour survivre.

Témoignage 2 : « *Pourquoi je suis encore en vie ?* ».

Témoignage 3 : « *Quand je me rends au centre de santé, ils me disent souvent qu'il n'y a pas de médicaments disponibles. Les pharmacies aussi sont régulièrement à court de médicaments* », explique Mariam, Libanaise, diabétique, mère de huit enfants, et qui vit au nord du Liban. « *Je suis anxieuse quand je pense à ce qui arriverait si je ne pouvais plus*

travailler. Comment pourrais-je me procurer tous les médicaments ? Il faudrait que je choisisse entre les médicaments pour mon fils asthmatique et mes propres traitements ».

Bellos a pu mettre en évidence dans un sondage adressé à des entreprises et des salariés, une détérioration de la santé mentale des libanais salariés en raison de la crise financière, avec une augmentation des cas d'anxiété et de dépression.

Plus de 95% des participants avaient répondu être partant pour des sessions d'encadrement et/ou d'entraînement en ligne sur la santé mentale ou même pour des rencontres avec des bénévoles ou conseillers en santé mentale.

Depuis la révolte des Libanais en octobre 2019 et à ce jour, les dernières statistiques montrent une augmentation des taux de suicide. Il s'agit d'une vraie urgence même si des structures de soutien pour la santé mentale ont été déjà mis en place (132).

Partie 4 : L'étude

I. Problématique

Les essais cliniques sont des études scientifiques qui évaluent la sécurité, l'efficacité et les effets secondaires de nouveaux traitements médicaux sur les patients. Ils jouent un rôle crucial dans le développement de nouvelles thérapeutiques et améliorent la qualité des soins de santé. Sans ces essais, beaucoup de traitements prometteurs ne pourraient être développés.

Réaliser des essais cliniques est un processus complexe qui implique la collaboration de multiples acteurs, notamment : les chercheurs, les investigateurs cliniques, les participants, les comités d'éthique, les sponsors, les autorités réglementaires. Tous ces acteurs travaillent ensemble afin que l'étude soit menée de façon éthique, efficace et avec des résultats valides. Ces essais cliniques doivent être menés suivant un cadre réglementaire bien précis, avec un respect des normes éthiques afin de garantir la sécurité des participants et la validité des résultats de l'essai.

Le Liban était considéré avant l'année 2019 comme un centre de recherche en santé émergent. Les essais cliniques au Liban sont principalement menés dans les hôpitaux universitaires et les centres de recherche, avec des thérapeutiques de recherche dans des domaines divers notamment la cancérologie, l'hématologie, l'infectiologie, les maladies cardiovasculaires et bien d'autres.

Toutefois, le nombre d'essais cliniques reste relativement faible par rapport à d'autres pays de la région malgré la mise en place d'un cadre réglementaire solide pour les essais cliniques.

Le système de santé libanais quant à lui était relativement bien développé avec un nombre important de professionnels de la santé qualifiés et des hôpitaux privés et publics qui offraient une multitude de services de soins de santé.

A partir de 2020, le secteur des essais cliniques au Liban a été touché par trois crises concomitantes considérées comme les plus dévastatrices de son histoire :

- *la crise socioéconomique et politique* avec par conséquent des difficultés pour les chercheurs et les professionnels de la santé en termes de ressources humaines qualifiées, d'infrastructures et de financement.

- *l'explosion du port de Beyrouth* le 4 août 2020 qui a provoqué la destruction de plusieurs hôpitaux universitaires et cliniques de la capitale, et qui a entraîné le décès de nombreux professionnels de la santé ainsi qu'une hémorragie de départ de nombreux médecins et infirmières.

- *la pandémie de COVID-19* qui a eu un impact sur les essais cliniques au Liban en raison de la pression exercée sur le système de santé et des difficultés rencontrées pour mener des études pendant la période de confinement. Certains essais ont été interrompus ou suspendus en raison de cette crise sanitaire.

Face au développement des essais cliniques à l'échelle mondiale, et dans un pays qui dispose d'un cadre réglementaire solide pour les essais cliniques, la problématique que nous avons choisie de développer dans cette thèse est : **quelles sont les représentations des médecins, quant à la possibilité de réaliser encore des essais cliniques, en particulier face aux enjeux éthiques, dans le contexte actuel de crise au Liban ?**

Dans ce travail de thèse, nous nous intéressons donc particulièrement aux représentations que se font les médecins, acteurs clé des essais, de l'état des lieux actuel des essais cliniques au Liban du fait des circonstances sanitaires, socio-économiques et politiques, et nous mettrons en valeur les enjeux éthiques des essais cliniques avec les nombreuses crises que traverse le pays.

II. Matériaux et méthodes

1. Approche des construits sociaux

En tant que médecin clinicienne et chercheuse, j'ai voulu commencer par faire une distanciation face à l'objet de recherche afin que ma position personnelle n'entache pas la conduite des entretiens ni n'encourage une réponse positive ou négative lors des entretiens. Lors de la déconstruction des a priori, j'ai voulu explorer la situation actuelle de l'exercice de la recherche ainsi que les conditions de travail qui sont consenties aujourd'hui aux cliniciens chercheurs au sein des structures hospitalières.

2. Journal de bord

Le journal de bord a été un instrument indispensable pour nourrir mes réflexions, élaborer au mieux ma question de recherche et avancer dans ce projet de thèse. Il a permis de colliger les idées lors de la retranscription des notes prises lors des lectures et les experts en la matière (Annexe 1).

3. Méthodologie

Pour explorer cette problématique, une étude qualitative a été conduite à l'aide d'entretiens directifs de médecins libanais impliqués dans la recherche et les soins au Liban. Nous avons choisi une approche qualitative puisque l'analyse exploratoire de la littérature ne nous a pas permis de rassembler suffisamment de données pour répondre à notre question de recherche.

Étant donné nous examinons des représentations, notre méthodologie s'appuie sur la phénoménologie interprétative. C'est-à-dire que nous nous appuyons sur l'interprétation et le vécu des acteurs face à notre problématique.

Le choix de l'analyse qualitative par des entretiens directifs se justifie par l'objectif de l'étude qui consiste à déterminer les représentations des médecins qui ont la liberté dans leurs réponses de discuter, argumenter et développer leurs points de vue. Ce type d'analyse doit permettre l'identification de leurs questionnements, de leurs perceptions des essais cliniques au Liban, des failles actuelles, de leurs motivations et de leurs réticences vis-à-vis de ces essais en raison des crises que traverse le pays. L'objectif final étant d'évaluer et de mettre en évidence la présence de nouveaux éléments et faits à travers le vécu des professionnels de la santé interrogés.

L'analyse de ces entretiens doit permettre d'évaluer non seulement les représentations de ces médecins vis-à-vis des essais cliniques, mais aussi l'influence des différentes crises sur leurs pratiques tant au niveau du domaine de la recherche que des soins.

Selon Bétrémieux : « l'entretien, comme technique d'enquête, est né de la nécessité d'établir un rapport suffisamment égalitaire entre l'enquêteur et l'enquêté pour que ce dernier ne se sente pas, comme dans un interrogatoire, contraint de donner des informations » (137). De

plus, l'entretien permet de construire un discours là où le questionnaire provoque une réponse. Ceci constitue une raison de choix supplémentaire de cette méthode d'analyse.

4. Constitution de l'échantillon

Dans le cadre de notre choix méthodologique, nous avons constitué notre échantillon selon le principe de l'échantillonnage raisonné homogène. Il s'agit de prélever une population ciblée des personnes ayant vécu le phénomène à étudier : l'impact de la situation de crise sur la faisabilité éthique de réaliser des essais cliniques.

Pour ce faire, nous avons recruté des médecins susceptibles de témoigner de leurs analyses, vécu, ressenti et perspectives sur notre problématique. C'est en cela que notre échantillon est homogène et raisonné quant aux critères de choix.

5. Modalités de recueil

La première étape était de choisir les acteurs à interroger et d'obtenir l'accord des enquêtés.

La deuxième étape était la réalisation des entretiens en face à face avec enregistrement (guide d'entretien en annexe 2).

La troisième partie consiste en la retranscription mot à mot (verbatim) (Annexe 3).

La quatrième étape a permis, à partir des retranscriptions, de constituer un corpus d'entretiens anonymes qui nous servira de base de données.

Consentement après information des participants

Le titre général « essais cliniques » a été énoncé aux participants sans pour autant mentionner le but précis de la recherche. Tous les professionnels de la santé ont été informés du caractère anonyme de ce travail. Le consentement oral a été la règle pour participer à cette étude. S'ils le souhaitaient, ils pouvaient obtenir en copie le papier de l'entretien réalisé.

6. Guide d'entretien

Le guide d'entretien a été construit en se fondant sur la recherche bibliographique et sur les faits actuels qui touchent le Liban (Annexe 2). Il comprend trois parties :

- La première partie concerne les représentations des professionnels de la santé sur les essais cliniques au Liban : le déroulement des essais cliniques, les régulations, le recrutement, les données recueillies et les comités d'éthique de la recherche au sein des hôpitaux.
- La deuxième partie concerne les enjeux éthiques des essais cliniques au Liban.
- La troisième partie évalue les difficultés rencontrées par les professionnels de la santé quant à l'accès aux soins et à l'avenir des essais cliniques suite aux différentes crises qui ont secoué le Liban.

7. Analyse du corpus d'entretien

La méthode décrite par les chercheurs français M. Mucchielli et P. Paillé a été adoptée pour l'analyse des entretiens dirigés (138). Cette méthode d'analyse de contenu est utile dans notre travail car elle permet d'analyser de manière rigoureuse et systématique les données qualitatives de l'entretien, évitant les biais et les interprétations subjectives. Mais encore, elle permet de comparer différents textes pour identifier les similitudes ou différences entre eux et comprendre les attitudes et les représentations des enquêtés.

Ces chercheurs évoquent « qu'avec l'analyse thématique, la thématisation constitue l'opération centrale de la méthode, à savoir la transposition d'un corpus donné en un certain nombre de thèmes représentatifs du contenu analysé, et ce en rapport avec l'orientation de recherche. Le

travail de chercheur revient alors à mener un travail systématique de synthèse de propos » (139).

À la suite du recueil des données lors des entretiens il nous sera possible de procéder à leur codage. D'abord un codage ouvert qui exclut toute tentative d'interprétation, puis une seconde lecture permettra une analyse thématique faisant intervenir des processus des données par regroupement par thèmes (ou catégories).

Ces thèmes peuvent être divisés en sous-thèmes (sous-catégories) si des nuances apparaissent lors d'une troisième phase de codage.

Enfin, des parties illustratives du verbatim seront isolées afin de constituer un ensemble d'unités minimales de sens ou de signification (UMS). Elles serviront à expliciter notre discussion en partant des propositions de nos interlocuteurs.

Pour résumer, cette méthode permet de créer un arbre thématique avec un relevé de thèmes qui découlent d'une réduction des données obtenues lors des différents entretiens analysés. Les thèmes respectent au plus près les paroles de l'enquêté. Un extrait de verbatim est ajouté pour chaque thème. Si le même thème est présent dans plusieurs entretiens, les extraits de verbatim seront rajoutés et enrichissent le thème défini. À partir des premiers thèmes dégagés, de nouveaux thèmes ressortent et sont liés soit par leurs divergences, récurrences ou convergences.

III. Résultats

1. Population d'étude

La population de l'étude est composée de onze médecins de différentes spécialités médicales, experts impliqués dans la recherche au Liban avec de nombreuses années d'expérience.

Ils ont été sollicités par appel téléphonique et un rendez-vous a été pris. Selon l'ordre de déroulement des entretiens, ces derniers ont été numérotés d'un à onze. Les entretiens dirigés ont été réalisés en face à face. Chaque entretien a été réalisé dans un lieu calme avec le professionnel de santé, en portant des masques par respect aux mesures sanitaires de la COVID-19. La même personne a réalisé tous les entretiens, pneumologue pédiatre et doctorante en éthique médicale à l'université Paris Cité. Tous les entretiens ont eu lieu en langue française et ont duré en moyenne 40 minutes (de 25 à 90 minutes). Ci-dessous un tableau récapitulatif des interrogés avec leurs caractéristiques (sexe, âge, spécialité et cadre professionnel) (Tableau 4).

	Genre	Tranche d'âge	Spécialité	Hôpital
1	F	60-70	Pneumologie- Réanimation	Universitaire
2	H	50-60	Psychiatrie	Universitaire
3	H	>70	Neurologie	Universitaire
4	F	30-40	Pédiatrie	Universitaire
5	H	50-60	Cardiologie	Universitaire
6	F	60-70	Néonatalogie	Universitaire
7	H	60-70	Urgences	Universitaire
8	H	60-70	Chirurgie	Universitaire
9	F	50-60	Hématoncologie	Universitaire
10	F	50-60	Infectiologie	Universitaire
11	H	50-60	Psychiatrie	Universitaire

Tableau 4: Tableau récapitulatif des médecins interrogés avec leurs caractéristiques

2. Résultats

Les résultats de l'analyse du corpus d'entretien ont permis d'aboutir à 5 thèmes et 23 sous-thèmes (Tableau 5). Les thèmes retenus sont les émotions et ressentis des médecins, l'impact des crises sur les essais, le cadre réglementaire des essais, les dérives et problèmes éthiques et enfin les priorités sanitaires.

Les thèmes qui n'ont pas de rapport avec notre sujet de recherche n'ont pas été rapportés. Dans chaque thème, la lettre E suivie d'un chiffre correspond au numéro de l'entretien réalisé. E5 correspond par exemple à l'entretien n°5. Lorsque les thèmes sont récurrents, les extraits de verbatim sont mentionnés dans le même paragraphe.

Thèmes	Sous-thème 1	Sous-thème 2	Sous-thème 3	Sous-thème 4	Sous-thème 5
1/ Les émotions et ressentis des médecins	Le manque de motivation et de temps pour les essais cliniques	La dépression	Le sentiment d'incertitude et d'instabilité	La responsabilité morale	La résilience et l'espoir
2/ L'impact des crises sur les essais	Le départ de chercheurs et de professionnels de la santé	La diminution du financement pour les essais	Moindre confiance des sponsors	L'état émotionnel des participants	La pénurie de médicaments et de matériel médical
3/ Le cadre réglementaire des essais cliniques	Conditions à l'hôpital	Conditions de surveillance de la qualité des essais cliniques	Adaptations et collaboration	Sujets spécifiques de recherche au Liban	
4/ Les dérives et les difficultés éthiques	Les droits des participants	Les dérives émergentes	Les publications	Le manque d'activité des structures de contrôle	
5/ Les priorités sanitaires	Reconstruire les hôpitaux détruits	Assurer l'accès aux soins et prise en charge de la santé mentale	Freiner l'exode des professionnels de la santé	Créer des comités de crise et assurer une bonne gouvernance	Poursuite de la recherche clinique

Tableau 5: Thèmes et sous-thèmes dégagés

2.1 Les émotions et ressentis des médecins

2.1.1 Le manque de motivation et de temps pour les essais cliniques

L'analyse des entretiens a permis de mettre en évidence la présence de similitudes dans les propos tenus par les médecins. La terminologie « manque de motivation » et « manque de temps pour la recherche » prédominent dans leurs discours. *« Je pense que je ne suis pas motivée du tout pour faire de la recherche. Je pense que la plupart des médecins aussi. Pour faire de la recherche il faut de la motivation » (E1).*

Cela revient à l'impact des crises successives. *« Si on me propose de faire de la recherche clinique non payée, je ne la ferais jamais en cette période de triple crise » (E1).* *« L'explosion du port de Beyrouth a tout détruit, notre moral, notre vie, notre lancement, notre énergie pour la recherche » (E6).*

Certains médecins estiment qu'ils n'ont plus assez de temps pour faire de la recherche. Un médecin nous explique que *« les médecins chercheurs doivent tout en même temps travailler, avoir leur cabinet privé et en même temps faire de la recherche. Donc ils n'ont vraiment pas assez de temps pour se consacrer à la recherche » (E4).* Un autre médecin clarifie que *« les gens qui faisaient de la recherche auparavant étaient assez à l'aise avec leur revenu clinique, ce qui leur permettait d'allouer un certain temps pour effectuer de la recherche. Actuellement les gens n'ont pas beaucoup de temps parce que leurs revenus se sont effondrés, ils ont besoin de compenser en travaillant plus, et donc ils ont moins de temps pour effectuer de la recherche » (E7).*

Devant cette situation, certains médecins se sentent mal à l'aise : *« ils n'osent plus proposer à leurs patients des essais parce que même la prise en charge standard a été affectée » (E9).*

2.1.2 La dépression

Il ressort des entretiens que la plupart des médecins interrogés étaient sujets à la dépression. Non seulement nous pouvons l'observer par leurs mots utilisés, mais également dans leur langage non verbal (soupirs, silences, visages tristes, absence de sourires).

Certaines UMS l'évoquent clairement : « *les professionnels de la santé sont en ce moment déprimés* » (E8).

La dépression ne se limite pas aux professionnels de la santé, mais s'étend aussi aux participants : « *il y a une dépression collective chez les Libanais, qu'ils soient du côté du corps médical qui va faire de la recherche ou du côté du participant* » (E1). « *On parle à peu près de 37 à 40% de troubles anxieux et dépressifs, même s'il n'y pas encore de chiffres officiels* » (E11).

2.1.3 Le sentiment d'incertitude et d'instabilité

L'incertitude vis-à-vis de la recherche se retrouve dans les mots utilisés et les questions sans réponse : « *quel avenir pour la recherche ?... Plutôt quel avenir pour le Liban ?* » (E1).

La plupart des médecins soulignent que les choses sont instables et à tous les niveaux. « *Tout est tellement instable, même les médecins, on ne sait pas quel médecin va quitter le lendemain, s'il débrouille quelque chose de bien, il quittera. Parfois les médecins doivent quitter à cause de leur famille* » (E10).

Un médecin a fait part de son inquiétude : « *actuellement rien n'est clair, le futur au Liban n'est pas clair : un hôpital risque de fermer ses portes tout d'un coup, on ne peut pas s'engager à long terme, nous-même on n'ose pas nous engager à long terme parce qu'on vit le jour au jour, et ça continue, c'est fou ce qui se passe au Liban* » (E6).

2.1.4 La responsabilité morale

Les médecins décrivent la responsabilité morale qu'ils ont envers les patients.

Ils craignent de ne plus pouvoir assurer des soins, des médicaments, du matériel médical, ce qui pourrait avoir des conséquences graves sur leur état de santé.

« Je suis allée passer mes vacances en Turquie, j'ai ramené une valise pleine de médicaments qui ne sont plus disponibles au Liban » (E1).

Malgré la situation difficile, des médecins partagent leur détermination et affirment leur responsabilité morale vis-à-vis de ses patients : *« il faut rester au Liban ; si on part tous, qui va s'occuper de nos patients ? On fait ce qu'on peut et jusqu'au dernier souffle » (E9).* *« La pandémie de COVID a tellement été dure à gérer, on ne pouvait pas être démotivés devant des patients en situation critique. Entre démotivation et responsabilité en tant que médecin, on n'avait que le choix de la responsabilité morale, sinon il faut arrêter la médecine » (E10).*

2.1.5 La résilience et l'espoir

Malgré la crise et leur démotivation, une partie des médecins gardent espoir quant à l'avenir de la recherche au Liban et font preuve de résilience : *« les médecins académiques qui ont l'habitude d'effectuer des recherches tout le temps ont toujours la même envie, cela ne change pas » (E6).*

Un médecin évoque qu'il est encore motivé à poursuivre la recherche clinique pour le plaisir et pour la continuité : *« Tout dépend des valeurs du médecin ; il y a des médecins qui ont décidé de rester au Liban malgré la triple crise, il y a aussi ceux qui aiment s'engager pour la recherche pour le plaisir et le développement intellectuel » (E11).*

Être résilient est essentiel pour certains : *« je pense qu'une bonne partie des médecins est encore motivée et souhaiterait encore faire de la recherche si on leur donne les capacités qu'il faut, si on les aide un tout petit peu à avoir le plateau technique nécessaire, la majorité des médecins aimeraient bien encore faire de la recherche au Liban » (E4).*

« Certains en présence de certaines émotions négatives prennent ça comme un stimulus pour se défouler et travailler davantage. Personnellement je n'ai pas arrêté la recherche, je n'ai pas été affecté ni positivement ni négativement. Je continue dans la mesure du possible » (E5).

Le manque de financement pour les essais cliniques n'a pas empêché un autre médecin de se focaliser sur les études épidémiologiques en attendant que la situation actuelle s'améliore : *« ces trois dernières années, je me concentre surtout sur les études épidémiologiques parce qu'on n'a pas assez de financement, alors que les années d'avant j'arrivais à avoir certains financements pour me lancer dans des études plus approfondies et de vrais essais cliniques » (E6).*

Un autre participant pointe le doigt sur le contexte politique : *« si la situation politique s'améliore, la recherche va grimper en deux ou trois mois, c'est sûr » (E9).*

2.2 L'impact des crises sur les essais

Pour la majorité des médecins, la réalisation d'essais cliniques a été influencée négativement :

- par le départ de chercheurs et professionnels de la santé ;
- la diminution du budget accordé pour le financement des essais ;
- le retrait de certains sponsors du marché libanais ;
- la pénurie de médicaments et de matériel et le manque de motivation des médecins et participants aux études.

Il semble y avoir une baisse du nombre d'essais depuis le début de la crise : « *en cette période de crise, je pense que la recherche au Liban va beaucoup reculer à cause des problèmes financiers, des problèmes logistiques et du manque de chercheurs et de médecins* » (E4).

2.2.1 Le départ de chercheurs et de professionnels de la santé

Plusieurs médecins insistent sur le départ de leurs collègues et les conséquences néfastes sur la recherche clinique. « *il ne faut pas croire qu'on n'a pas perdu beaucoup de chercheurs. Toutes les universités ont perdu des médecins chercheurs* » (E2). Mais encore ceux qui sont partis figurent parmi les plus compétents dans la matière : « *ce qui a changé c'est qu'un bon nombre de médecins qui auraient pu être de très bons chercheurs cliniciens sont partis* » (E3).

Selon un médecin : « *l'explosion du port de Beyrouth a encouragé beaucoup de mes collègues à partir définitivement, cela va diminuer la recherche* » (E4).

2.2.2 La diminution du financement pour les essais

La diminution du financement pour la recherche joue un rôle déterminant dans la détérioration de la recherche au Liban : « *la recherche scientifique c'est tout un climat ; il faut d'abord l'intention et il faut les moyens* » (E7).

À la suite de la dévaluation de la livre libanaise, le budget national dédié à la recherche a été amputé : « *la recherche qui est financée par les institutions libanaises va beaucoup décliner, et donc dans le système de santé libanais, fermé tel qu'il est, l'injection d'argent de l'étranger ne peut favoriser que certains secteurs de la recherche seulement* » (E3).

Le financement international semble indispensable pour assurer la pérennité de la recherche clinique avec devises étrangères : « une *recherche galopante au Liban ne peut avoir lieu que s'il y a de l'argent qui est injecté de l'étranger dans les structures universitaires, dans un but de recherche uniquement* » (E3). « *Pour ce qui est essais cliniques, carrément, ce sont les firmes pharmaceutiques qui sont en train de payer* » (E3).

La crise financière affecte également les étudiants : « *il n'y a pas beaucoup d'étudiants qui peuvent aller faire une thèse, ils attendent des bourses difficiles à obtenir* » (E2).

2.2.3 Moindre confiance des sponsors

Les médecins ont fait comprendre que la situation actuelle n'était plus favorable aux sponsors et pensent qu'il « *existe un climat de méfiance et d'insécurité par rapport au Liban* » (E1).

Les firmes pharmaceutiques internationales sont de moins en moins intéressées, estiment certains médecins : « *si j'étais une firme pharmaceutique, je n'investirais pas au Liban* » (E1).

Par exemple, « *en infectiologie, on a de moins en moins de projets parce que même les firmes pharmaceutiques qui normalement sponsorisent ces projets ont fermé dans leur majorité au Liban ; il y a quelques firmes qui restent et j'espère qu'elles vont rester, parce que c'est important* » (E10).

Il est intéressant de voir qu'un des médecins interrogés fait la distinction entre les pays instables et les pays pauvres en termes de recherche : « *la stabilité est très importante pour faire de la recherche ; on n'est pas un pays stable pour le moment. Ce n'est pas une question de pauvreté, mais d'instabilité, car même si on est un pays pauvre, on faisait de la recherche, des essais sur le VIH sans problème ; mais là tout est tellement instable, même chez les médecins, on ne sait pas quel médecin va quitter le lendemain* » (E6).

2.2.4 L'état émotionnel des participants

Il semble pour les médecins interrogés que les participants aux essais cliniques ne soient pas dans un état émotionnel favorable pour participer aux essais : *« je pense que les patients sont réticents à participer à des essais dans ces conditions parce qu'il y a l'impact psychologique à cause de la COVID-19 et de la situation économique. Cette situation a déstabilisé beaucoup de patients : ils sont soit déprimés, soit énervés, soit ils ont perdu toute confiance dans le système hospitalier et pharmaceutique, surtout avec la crise pharmaceutique qu'on a actuellement » (E5).*

Mais encore, avec la situation actuelle, l'état psychologique des participants influencerait leurs consentements : *« il faut que les patients aient une bonne explication de quoi il s'agit ; mais avant tout il faut qu'ils soient dans un état psychique un peu plus stable » (E5).*

En réalité, la difficulté d'accès aux soins ne rend pas les choses plus faciles pour les participants : *« il n'y a plus la motivation du passé. Les malades à peine peuvent se permettre de payer leur hospitalisation, on va aller leur parler d'essais cliniques ? Ils vont perdre la tête, déjà ils payent des sommes énormes pour rentrer à l'hôpital et se faire traiter, ils ne sont plus couverts » (E10).* *« Les patients tentent de ne pas faire cet effort pour venir prendre le médicament. Pourquoi vont 'il se déplacer de régions rurales vers la ville juste pour prendre le médicament ? » (E2).*

En parlant de santé mentale, après la crise financière, l'explosion du port et la pandémie de COVID : *« les études montrent un niveau plus élevé de symptômes cliniques au niveau psychique ; des symptômes d'anxiété, des symptômes dépressifs, des problèmes entre les couples, des symptômes psychosomatiques et une augmentation de recours à toutes formes de drogues et de nicotine » (E11).*

2.2.5 La pénurie de médicaments et de matériel médical

La pénurie de médicaments et matériel défavorise la réalisation d'essais cliniques : *« on a beaucoup d'essais qui ont été arrêtés pendant des années parce que le produit investigué est là, mais le produit comparatif qui devrait être testé sur le marché ne l'est pas » (E2).*

« La crise financière rend la recherche beaucoup plus compliquée parce qu'il y a des problèmes de stock dans les différents produits utilisés, dans les simples produits de laboratoire par exemple qui ne sont pas toujours accessibles pour l'instant. Donc dans n'importe quelle recherche clinique, il faut un minimum de tests pour pouvoir surveiller l'évolution des patients et les possibilités secondaires. Donc déjà c'est un peu plus difficile » (E4).

2.3 Le cadre réglementaire des essais cliniques

2.3.1 Conditions à l'hôpital

A l'issue de notre étude, nous avons voulu comprendre les représentations des médecins quant au cadre réglementaire des essais cliniques et du fonctionnement des CER au sein des hôpitaux au Liban.

La décision n°1/141 est directement liée aux essais cliniques : *« elle dicte comment doit être la réalisation des essais cliniques » (E2).* La majorité des médecins parlent de sérieux et de rigueur : *« je pense que la recherche au Liban est très bien cadrée » (E2).*

Ce sérieux et rigueur prédominent en particulier dans les hôpitaux universitaires : *« j'avoue que parmi les centres universitaires dans lesquels je travaille comme l'USJ, la LAU ou l'AUB, il y a de la rigueur et du sérieux » (E7), « les régulations dans les grands hôpitaux universitaires sont très strictes, mais je ne sais pas si c'est le cas dans les petites institutions » (E4).*

Pour certains, l'organisation des CER au sein des hôpitaux universitaires semble excellente : *« on présente normalement nos dossiers au CER, il y a toute une équipe qui va étudier le dossier, et puis on nous appelle pour présenter l'étude ; il y a des papiers d'éthique à signer, c'est vraiment très bien fait au Liban » (E10).*

« A titre d'exemple, au CER de l'AUB, on demande tous les détails possibles et inimaginables, on peut même vérifier les formulaires de consentement. Je trouve qu'ils sont très exigeants » (E7).

Pour d'autres, si dans certains centres les CER sont très exigeants et stricts, on retrouve des inégalités dans d'autres : *« dans d'autres centres que je ne citerai pas, j'ai obtenu l'accord des CER beaucoup plus facilement sans trop demander de questions » (E7).*

Parmi les problèmes évoqués par un médecin est que la majorité des essais se font dans la capitale. Pour lui : *« le problème est que ça ne donne pas une idée de ce qui se passe dans le pays ; quand on fait une étude, on a besoin de savoir comment les choses se passent dans tous les pays, et non pas juste dans les grands hôpitaux universitaires de la capitale. Il faut que le CNRS et les autorités donnent plus d'avantages pour que les gens qui travaillent dans les hôpitaux périphériques puissent le faire » (E7).* Pour un autre : *« la recherche est extrêmement limitée, quasiment exclusivement à quelques hôpitaux universitaires qui ont les moyens financiers de faire de la recherche » (E1).*

Mais encore, certains déplorent le manque d'organisation et d'assistants, ce qui rend la recherche difficile : *« il n'est pas facile de trouver des assistants qui nous aident à rédiger les manuscrits ; il manque la structure qui nous aide pour nous investir dans la recherche » (E11).*

*« Il nous manque le travail d'équipe et la structure pour encourager les chercheurs » (E5).
Cependant, « dans quelques institutions affiliées à l'étranger, comme la LAU ou L'AUB, ils
mettent plus d'effort pour la recherche, surtout qu'ils possèdent le budget » (E11).*

2.3.2 Conditions de surveillance de la qualité des essais cliniques

Selon un médecin, il existe des structures indépendantes qui surveillent les essais cliniques financés par les firmes pharmaceutiques : *« ça se passe de façon assez bonne au Liban, dans la mesure où il y a une structure indépendante qui contrôle la recherche ; le contrôle des étapes de la recherche, l'audit se fait non pas par la maison pharmaceutique qui produit le médicament, mais par une structure indépendante » (E6).*

Cependant, cela n'est pas uniforme partout au Liban : *« au Liban, on n'a pas une structure juridique nécessaire pour lutter contre les dérives. Il y a des structures vagues, on peut se baser sur des textes de loi, mais il n'y a pas de loi qui est vraiment dirigée pour le contrôle des essais thérapeutiques, et on sait très bien que si on avait demandé un projet de loi au parlement, ça aurait mis dix ans pour sortir, c'est pourquoi on s'est suffi d'une organisation des essais seulement » (E3).*

« On est en train de passer du côté des pays pauvres qui sont victimes d'essais cliniques pas très bien suivis, pas très bien contrôlés » (E5).

2.3.3 Adaptations et collaboration

Afin de poursuivre la recherche, les médecins ont évoqué l'importance de la collaboration interuniversitaires : *« on a plutôt une tendance de collaboration, les gens essaient de collaborer, de faire des équipes pour essayer de continuer la recherche avec les circonstances actuelles ; on a parfois des collaborations interuniversitaires » (E2)*, ou avec des centres internationaux : *« à l'Hôtel-Dieu, il y a eu une collaboration avec l'institut Mérieux qui s'est installé dans les locaux de l'USJ, et donc ça permet aussi des fonds. La LAU commence à le faire de façon sérieuse parce qu'ils ont des fonds aussi » (E3)*.

Mais encore, les CER tentent de maintenir la recherche en adaptant de nouvelles mesures et de moindres restrictions afin que les firmes continuent à investir et que les participants restent motivés et poursuivent les études : *« les firmes s'intéressent moins parce que c'est difficile, mais ils proposent davantage comme les frais de transport, ou proposent au patient de faire les injections à domicile au lieu de faire un déplacement. On essaie parfois d'acheminer le médicament à domicile pour les patients pour essayer de faire des tournures, et nous, comme comité d'éthique, on essaie de régler ces tournures le plus possible, pour qu'on puisse un tout petit peu cadrer, poursuivre cette recherche et faire profiter à ces patients » (E2)*.

2.3.4 Sujets spécifiques de recherche au Liban

Les derniers événements qui ont eu lieu au Liban ont fait que la recherche clinique ait été déviée vers des sujets d'actualité, tels que les conséquences de l'explosion du nitrate d'ammonium ou encore sur la nécessité de faire de la recherche sur les médicaments utilisés en cas d'extrême urgence : *« il y a peut-être une ouverture de la recherche, de voir est-ce que la pollution par les nitrates d'ammonium a pu entraîner des dégâts par exemple » (E1)*. *« Dans une explosion comme le 4 août, il est essentiel d'effectuer des recherches sur les médicaments d'urgence,*

voire d'extrême urgence, comme les hémostatiques qui sont de grande utilité dans ces cas-là. Quarante-deux hôpitaux au Liban ont tourné à bloc pendant trois jours. Donc cela demande beaucoup de médicaments, et dans ce cas, la recherche sur des médicaments d'extrême urgence est intéressante » (E7).

Par ailleurs, un autre sujet de recherche a émergé dans le cadre de la pandémie : « ces dernières années on a le plus travaillé sur les essais relatifs à la COVID-19 » (E10), « on ne va pas aller faire une recherche sur un antihypertenseur alors qu'on est en plein COVID, les études sur le coronavirus étaient la priorité durant la pandémie » (E1).

2.4 Les dérives et les difficultés éthiques

2.4.1 Les droits des participants

Les réponses des médecins semblaient assez comparables quant aux droits des participants aux essais cliniques, parlant du consentement libre et éclairé, de la distinction entre compensation et rémunération, du respect de la vie privée, de la couverture assurance, du droit de se retirer de l'essai à n'importe quel moment de l'étude et de la balance bénéfice risque de tout essai. Les droits des participants ne changeraient pas qu'il y ait ou pas de crise, il faut bien les définir : « l'enjeu essentiel des essais cliniques à mon avis est de définir les droits des patients dès le départ et les faire respecter » (E1).

Parmi les droits évoqués :

- Le bénéfice direct : « il faut que cette recherche ait un bénéfice direct ou indirect pour ce patient ; ça veut dire un bénéfice thérapeutique. Il ne faut pas qu'il y ait un bénéfice

financier parce que ce n'est pas éthique » (E7). « Il faut qu'il y ait un respect de la sécurité du patient. Il ne faut pas que la molécule testée soit nuisible » (E8).

- *Le droit à l'autonomie : « le principe de non-paternalisme doit être respecté » (E6).*
- *L'information et le consentement libre et éclairé : « il faut qu'il y ait un consentement bien éclairé » (E7). « Ce consentement doit être très strict surtout pour les études interventionnelles. Il ne doit pas y avoir de conflits d'intérêts » (E8). Le consentement « protège en quelque sorte le médecin en cas d'effets indésirables lorsqu'il aura tout expliqué d'avance » (E2).*
- *« Renoncer au consentement à tout moment même après le début de l'étude » (E7). Le participant a le choix dès le début de se retirer de l'essai « sans être sanctionné » (E2).*
- *La notion de compensation : « il faut que les choses soient dites telles qu'elles sont, c'est-à-dire qu'on différencie le fait d'être compensé financièrement et d'être rémunéré, les gens font l'amalgame et ça donne une mauvaise image de la recherche. Quand les gens touchent de l'argent, de ma part, je leur fais bien comprendre que c'est une compensation pour leur temps et pas une rémunération » (E7).*
- *« Le respect de la vie privée et l'équité dans l'inclusion des participants » (E4, E5).*
- *La couverture médicale des participants : « il faut aussi parler de l'assurance qui est sacrée et qui doit protéger le malade. Quand il y a une complication, ils doivent le prendre en charge. Si au cours de l'essai ils notent que le participant présente une autre maladie, l'assurance doit la prendre en charge gratuitement. J'effectue une*

recherche sur un réfugié qui a un problème psychique, il doit être pris en charge aussi pour sa santé mentale » (E8).

2.4.2 Les dérives émergentes

Il y aurait des dérives émergentes en raison de la crise financière : *« les conflits d'intérêts existent sans doute. On est loin d'accéder à un niveau de culture éthique suffisante pour pouvoir dire que c'est le paradis, non ce n'est pas le paradis du tout » (E3).*

Ces dérives pourraient s'appliquer aux participants ou aux médecins : *« malheureusement c'est très dangereux d'arriver à ce stade, parce que bien sûr tous les médecins vont s'engager, parce que tous les médecins n'ont plus de rentabilité comme avant, et si une offre arrive et on leur propose des études, ils vont bien sûr être enthousiastes et s'engager. Mais en même temps, c'est très dangereux, il faut être vraiment très prudent, ce n'est pas le moment d'entraîner les médecins et les malades dans des études si ce n'est pas garanti, ou s'il y a un risque quelconque, parce que ça peut être catastrophique. Dans le temps, il y a eu des études sur la syphilis, les conséquences étaient énormes » (E10).*

Parmi les dérives évoquées :

- **Donner une rémunération aux participants** : *« on pourrait monnayer les gens pour participer à des études car ils ont besoin d'argent » (E1).* *« Le patient est aussi content car il pourrait faire un gain et pas une compensation » (E3).*

- **Des CER sous influence :**

« Dans certains établissements, il y a un mode de filtrer et faire passer certains sujets facilement, tout dépend des membres qui sont là-dedans et de leur compétence en la matière. Donc c'est variable certainement » (E5).

- **Fausser les relations avec les investigateurs :** *« Compenser une journée perdue c'est quelque chose ; donner un supplément c'est autre chose. Donner un supplément peut fausser la relation avec les investigateurs. A ce moment-là, le malade va chercher un gain. La compensation ne doit pas être une source de gain ; si elle est source de gain on est en train de fausser le jeu » (E3).*

- **Médecins sous influence :**

Certains médecins peuvent privilégier l'intérêt financier au dépend du respect des règles d'éthique : *« il peut y avoir des personnes qui vont peut-être donner de mauvaises indications pour pouvoir rentrer dans l'essai et pouvoir profiter d'un gain » (E3).* Un autre médecin pense que *« certains médecins pourraient être tentés par l'argent, ou pourraient mal faire les essais cliniques pour certaines raisons financières, mais ce n'est pas nécessairement le cas de la majorité des médecins » (E4).* *« Il y a des cas où une firme veut vendre un médicament, ils demandent au médecin de prescrire aux patients atteints de maladie de Crohn par exemple un médicament gratuitement, efficace en phase 1 ou 2, et évaluent au cours des 6 prochains mois selon un protocole fourni ; si la molécule est efficace, le patient prendra le médicament toute sa vie. En réalité, ce patient prenait à la base un autre médicament qui a été remplacé par le biais de la recherche ; Le médecin, est payé pour ses prescriptions, le patient est content car*

il prend le médicament gratuitement, et la firme rentabilise avec une amélioration des ventes et une augmentation des prescriptions. Où est le contrôle dans tout cela ?» (E8).

- **Profiter de la vulnérabilité des patients pour leur donner des médicaments :** *« ce n'est pas éthique de profiter de la pauvreté des gens pour réaliser des essais cliniques et leur donner par la suite des médicaments à titre gratuit, c'est de la manipulation » (E1).*
- **Profiter de la relation paternaliste :** *« il est du devoir de l'investigateur de s'opposer à cette tendance de demande de paternalisme par le patient et de lui expliquer l'importance du consentement libre et éclairé » (E3). « Au Liban, le patient voit son médecin comme son idole, comme son Dieu, il lui fait très confiance ou il veut lui faire plaisir » (E4).*

2.4.3 Les publications

Un médecin a évoqué la diminution des publications payantes à cause de la crise économique : *« beaucoup de gens qui publiaient leurs recherches dans des journaux qui demandent de payer des charges ne sont plus capables de le faire, et cela représente à peu près plus que 90 pour 100 des articles publiés » (E5).*

Certains médecins pourraient profiter de la crise économique pour influencer leurs patients à participer à des essais cliniques afin de publier leurs résultats :

- **Encourager les participants dans le but de publier des résultats :** *« il arrivait que certains médecins appelaient leurs malades, qui étaient traités par un médicament, pour leur dire qu'il y avait un autre médicament disponible et gratuit, et cela pour augmenter le nombre de personnes qui sont dans l'étude et pouvoir publier leurs résultats par la suite » (E3).*

Mais encore, *« il se peut que le médecin change le déroulement du traitement de son patient. Il change de protocole et propose une nouvelle molécule et arrive à convaincre le patient, c'est une sorte de dérive, de conflits d'intérêts dans le but de publier des résultats » (E8).*

« Les chercheurs peuvent faire des publications et augmenter leur notoriété académique. Cela est valable en période de crise ou en son absence. Si la difficulté socio-économique les pousse à en faire plus maintenant ? tout dépend s'ils ont un certain retour financier d'une certaine firme pharmaceutique, cela devrait existe en tout cas » (E5).

Mais encore, qui contrôle les publications basées sur des études élémentaires dans les hôpitaux périphériques portant sur des essais locaux ? *« Il faut s'alarmer sur des études élémentaires faites dans un but de publication » (E8).*

2.4.4 Le manque d'activité des structures de contrôle

La triple crise a perturbé également le contrôle et le suivi des essais cliniques au Liban. Le mot « contrôle » a été répété à maintes reprises dans les réponses des médecins : « *ce qui manque actuellement, ce sont les comités de contrôle rattachés au ministère de la Santé. Ils se sont retrouvés inactifs durant la crise de COVID-19 sur laquelle est venue se greffer une crise économique et sécuritaire qui continue de traîner* » (E8). « *Les lois sont là, mais le problème c'est le contrôle* » (E11).

Quoique la majorité des essais cliniques actuels soient internationaux et arrivent au Liban avec un protocole déjà approuvé, « *il n'y a pas de contrôle permettant de savoir si tous les essais sur le marché dits « internationaux » existent vraiment* » (E8).

Les comités indépendants qui surveillent les essais cliniques internationaux « *peuvent contrôler si on est bien en train de conduire les tests, si on est en train de demander les examens qu'il faut, si on est en train de bien expliquer aux malades, mais c'est très difficile de pouvoir tout contrôler* » (E3).

Avant la crise, les CER avaient pour rôle d'envoyer des comptes-rendus de suivi sur la recherche tous les trois mois, avertir de n'importe quel effet indésirable, et décider si un essai devait être arrêté ou on pouvait le continuer avec un monitoring des symptômes, « *or les comités de suivi ne se réunissent plus depuis un moment* » (E8).

Les conséquences sont perçues comme graves et dangereuses : « *il peut y avoir des dérives au seins des hôpitaux* » (E6), « *on n'a plus de contrôle* » (E8).

2.5 Les priorités sanitaires

Suite à la triple crise, de nouvelles priorités sanitaires ont émergé.

2.5.1 Reconstruire les hôpitaux détruits

La tragique explosion du port de Beyrouth a entraîné la destruction d'une grande partie de la capitale, en particulier des centres hospitalo-universitaires : *« c'est clair que la reconstruction des hôpitaux est la priorité principale avant de penser à faire de la recherche » (E1).*

2.5.2 Assurer l'accès aux soins et la prise en charge de la santé mentale

L'accès aux soins semble la priorité actuelle : *« les priorités actuelles seraient de donner accès plus facilement aux médicaments, aux examens de laboratoire et aux examens radiologiques, vu que pour l'instant, il y a un manque de beaucoup de médicaments et de réactifs de laboratoire. Donc je pense que la priorité n'est pas à la recherche en cette période » (E4), « la plus grande priorité est de ne pas laisser des diabétiques sans insuline, des hypertendus sans antihypertenseurs, c'est catastrophique » (E1).*

Au Liban, les droits primaires à la santé, même pour les soins d'urgence ne sont plus assurés. *« C'est le droit primaire de l'être humain qui est bafoué au Liban » (E1). « Qu'est ce qui reste encore comme droits primaires au Liban depuis la crise ? Le droit de base de la santé ? Le droit à l'électricité ? Le droit d'avoir de l'essence pour les voitures ? Il n'y a plus rien » (E1). « J'ai beaucoup de malades qui ont été récemment diagnostiqués de cancers et qui refusent de se faire soigner juste pour problème financier » (E9).*

La pénurie de certains antibiotiques pourrait entraîner une augmentation de la résistance de certaines bactéries : « *en maladies infectieuses, durant la période de COVID-19, on a eu un manque de pénicilline et de céphalosporines, on a passé 2 à 3 mois avec seulement la présence de carbapénèmes à l'hôpital, c'est très dangereux, et tout ça va sélectionner des germes résistants et va compliquer les traitements des malades par la suite* » (E10).

Mais encore, assurer le manque de matériel demeure une priorité : « *on est obligés de stériliser du matériel qui est censé être à usage unique* » (E1).

Un autre médecin estime que la qualité des soins à offrir demeure la priorité : « *les priorités actuelles c'est de réserver la qualité des soins, qu'elle soit accessible surtout à toutes les catégories de population. Une qualité de soins consiste à être hospitalisé, recevoir les traitements les plus adéquats, le tout avec dignité, mais aussi avoir accès aux meilleurs médicaments en ambulatoire avec des prix abordables malgré toutes les difficultés économiques ; pour moi, recevoir une qualité de soins demeure la priorité* » (E5).

La prise en charge de la santé mentale a été évoquée également : « *l'état mental de certains patients est en danger car ils n'arrivent pas à retrouver ou acheter leurs médicaments. Certains prennent leurs antidépresseurs un jour sur deux ou ne les prennent pas du tout, cela affecte leur état mental au quotidien ; on a absolument besoin de pouvoir leur assurer les médicaments et qu'ils soient de bonne qualité surtout* » (E11).

2.5.3 Freiner l'exode des professionnels de la santé

Les crises successives ont entraîné le départ massif d'un grand nombre de professionnels de la santé, ce qui va affecter la qualité de la prise en charge des patients : *« l'exode de médecins pour les prochaines 20 années va être dramatique, étant donné que les jeunes médecins sont en train de tous s'expatrier ainsi que les médecins entre 35-45 ans ; et l'État ne fait rien pour freiner cette hémorragie de cerveaux » (E1).*

« La priorité des priorités c'est d'arrêter l'hémorragie en termes de ressources humaines et de comprendre une fois pour toutes que le socle de crise sont les services d'urgences, et quand je dis les services d'urgence dans les hôpitaux, je sous-entends le trépied urgences-soins intensifs-bloc opératoire » (E7).

Pour rester, il faut trouver les moyens de les motiver : *« La priorité c'est de motiver les professionnels de la santé y compris les médecins et les infirmières à ne pas quitter le pays. Où est l'État dans tout cela ? » (E11).*

2.5.4 Créer des comités de crise et assurer une bonne gouvernance

Pour faire face aux problèmes actuels tels que la pénurie de médicaments, la difficulté d'accès aux soins et le non-contrôle des médicaments génériques, des comités de crise doivent être créés afin d'assurer une meilleure gouvernance du système de santé. Les propositions des médecins interrogés sont de *« former un comité de crise regroupant des experts qui établissent des priorités, afin d'essayer de répondre aux priorités actuelles » (E7).* *« Les produits génériques qu'on reçoit de tous les pays à côté, qui contrôle tout ça ?, et les malades qui partent en Turquie en Syrie, emmènent plein de médicaments, croyant que ce sont des génériques, c'est très dangereux, on a eu beaucoup d'accidents en chimiothérapie » (E10).*

Pour relever le système de santé, une bonne gouvernance de l'État est indispensable de même que l'application des lois telle que la loi 754 relative au tabagisme : *« là il y a beaucoup d'hôpitaux qui sont en collapse économique et c'est très dangereux. Mais encore, le peuple n'en a plus un sou pour se faire traiter : la sécurité sociale, le ministère de la santé tous sont en faillite économique ; il faut absolument une gérance honnête et claire du pays, le pays n'existe plus »* (E5). *« Il y a très peu de régulations au niveau national, il y a une consommation de tabac qui est presque inégalable dans le monde, avec la crise et la dépression, les gens fument beaucoup plus qu'avant, et malheureusement il y a une augmentation du taux des cancers »* (E1).

Afin de poursuivre une recherche de qualité et éviter les dérives aux règles de l'éthique, une formation de qualité certifiante en éthique de la recherche devrait être organisée : *« c'est une chose vraiment indispensable surtout pour l'investigateur principal, mais aussi pour les investigateurs secondaires qui vont récolter des données et voir des patients en cette période de crise (E1) »*, *« On ne sait vraiment pas si les membres des comités d'éthique dans les hôpitaux sont tous formés au raisonnement éthique et aux principes d'éthiques qu'il faudrait savoir respecter surtout en cette période fragile »* (E3).

« En cette période, il faut insister à ce que les personnes impliquées dans la recherche soient bien formées à l'éthique afin de réaliser les essais tout en appliquant les bonnes pratiques dans la conduite des essais » (E11).

2.5.5 Poursuite de la recherche clinique

La poursuite de la recherche clinique malgré la situation économique actuelle doit rester une priorité car elle peut remédier à l'inaccessibilité des médicaments : *« je ne dirai pas à priori c'est l'un ou l'autre, et l'un au détriment de l'autre, ce sont les deux en même temps (E2).*

« On peut améliorer l'accès aux soins et on peut faire de la recherche en même temps, l'une n'empêche pas l'autre » (E4).

« La vraie priorité est d'améliorer l'accès aux soins de santé, mais cela peut se faire en même temps que la recherche. Cela n'empêche pas de faire de la recherche en même temps, surtout que la recherche aidera un peu dans le financement du système de santé surtout pour les patients qui n'ont pas les moyens d'acheter leurs médicaments ; donc les 2 choses peuvent être complémentaires et se faire en même temps » (E4).

« Pour les patients qui n'ont pas les moyens de se procurer un médicament, un essai de phase 3 ou 4 pourrait remplacer le traitement inaccessible. À mon avis, à choisir entre essai ou plutôt rester sans médicament, le malade doit choisir l'essai et on l'encourage à y participer » (E6).

D'autre part, la notion d'esprit d'attachement à la vie fait que *« lorsqu'un patient est diagnostiqué de cancer et n'a pas accès à son médicament, il est plus attaché que jamais à participer à un essai clinique dans l'espoir de guérir » (E9).*

« Il y a des patients qui sont en train de profiter de la prise de médicaments gratuite et du suivi gratuit, et même parfois remboursent le trajet et les journées. Là on autorise à titre compassionnel la prise du médicament et par définition alors sa gratuité » (E2).

DISCUSSION

Forces et limites du travail

Les forces de ce travail sont premièrement qu'il présente pour la première fois une description exhaustive de la littérature sur les essais cliniques au Liban, comblant ainsi une lacune importante en l'absence d'un manuscript uniforme, homogène et accessible en ligne regroupant tous les mémos, lois, décisions, avis et arrêtés relatifs à ce jour. De plus, la traduction intégrale du contenu en français facilite la reconnaissance des textes fondamentaux, réglementations et des structures impliquées dans la recherche, en particulier les essais cliniques au Liban, par les pays francophones qui ont du mal à accéder à des documents en langue arabe.

Deuxièmement, il décrit les différents comités impliqués dans les essais cliniques, leur histoire et leurs missions et également, le registre national des essais cliniques qui est le 1^{er} dans les pays arabes et le 18^{ème} au monde.

Troisièmement, c'est le premier travail qui décrit d'une part la situation des essais cliniques, les enjeux éthiques et l'impact sur le système de santé suite aux crises successives qui ont ébranlé le Liban. D'autre part, en prenant en considération les représentations des médecins quant à la possibilité de réaliser encore des essais cliniques, en particulier face aux enjeux éthiques, dans le contexte actuel de crise.

La limite principale de ce travail, qui s'intitulait initialement « les enjeux éthiques des essais cliniques en pédiatrie au Liban : vers une comparaison avec les enjeux internationaux en particulier européens (aspects juridique, politique, socio-économique, culturel) », est qu'il n'a pas pu être respecté en raison de la dégradation de la situation au Liban, ce qui nous a obligé à élargir notre recherche à la population adulte.

Une autre limite est que, dans notre étude qualitative, nous n'avons pas tenu compte des représentations des médecins experts impliqués dans la recherche qui ont quitté le Liban et celles des jeunes chercheurs qui ne représentent plus qu'une minorité au Liban. Par ailleurs, les représentations des autres acteurs principaux de la recherche, que sont les participants et les sponsors devraient faire l'objet de nouvelles études.

Discussion des résultats

Les crises mettent l'ensemble des acteurs de la recherche en situation de vulnérabilité

La crise économique est à l'origine de l'augmentation du taux de pauvreté au sein de la population libanaise qui s'élevait à 80% en avril 2022, de la dégradation dramatique du pouvoir d'achat (84) et de l'aggravation du taux de chômage à 29 % en 2022 (85). Il s'en est suivi premièrement une précarité alimentaire chez 46% de Libanais en 2021 (87) et en particulier une pénurie de lait pour les enfants. Deuxièmement, un manque d'accès aux médicaments et vaccins suite à leur pénurie et coût élevé. En 2022, la vaccination des enfants, vulnérables, au Liban a reculé de plus de 30% (118), ce qui fait craindre des épidémies. Troisièmement, une difficulté d'accès à l'hospitalisation suite à la destruction de certains hôpitaux et aux coûts élevés des hospitalisations.

De nombreuses personnes touchées par l'explosion du port de Beyrouth (129), déjà impactées par la crise économique et la pandémie de COVID-19, souffrent de dépression, de stress post-traumatique, de troubles de l'humeur ou de troubles anxieux.

La crise a particulièrement impacté les soignants, dont une partie a quitté le Liban (40% de médecins et 30% d'infirmières en 2021) (94,97).

Dans notre étude, la crise a retenti sur les priorités des médecins qui se sont détournés des essais cliniques par faute de temps et de motivation afin de se concentrer sur l'accès des patients aux soins primaires. En regard, la vulnérabilité de l'ensemble de la population confrontée à cette crise globale et prolongée, telle qu'elle est perçue par les médecins, les incite à ne même pas proposer aux patients par décence et par respect vis-à-vis de leurs difficultés quotidiennes.

Cependant, au dépend des principes éthiques de la recherche, certains médecins n'hésiteraient pas à proposer un essai clinique de phase 3 ou 4 comme un moyen d'avoir accès gratuitement à un traitement.

Les médecins réaffirment la priorité de l'accès aux soins sur la recherche

La grande majorité des répondants ont déclaré qu'en cette période de crise, la priorité ultime était d'assurer l'accès aux soins et la prise en charge de la santé mentale plutôt que d'effectuer de la recherche. Les raisons retenues par les médecins étaient la pénurie des médicaments les plus indispensables (antalgiques, anesthésiques, antibiotiques, anticancéreux, antiasthmatiques, anticoagulants, antihypertenseurs, vaccins etc.), l'absence de matériel médical (prothèses, cathéters, stents cardiaques etc.) et l'inaccessibilité aux structures de soins (cliniques et hôpitaux). Dans le même ordre d'idées, les médecins considèrent que la reconstruction des hôpitaux détruits de la capitale est une autre une priorité.

Les priorités des médecins libanais sont conformes au fait que la santé est avant tout un droit fondamental et l'accès aux soins reste la priorité actuelle. Selon l'article 25 de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme de 1948 : « *toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires* » (140). Ils sont également en conformité avec la Constitution de l'OMS qui établit que : « *la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain* ». Ce droit à la santé comprend l'accès à des soins de santé acceptables, à un coût abordable et une qualité de soins satisfaisante (141).

L'article 24 de la Convention Internationale relative aux droits de l'enfant de 1989 dispose que : « *les États parties reconnaissent le droit de jouir du meilleur état de santé possible* » (142).

Le maintien d'une activité de recherche s'accompagne d'une crise morale chez les médecins et d'une faillite du système de régulation habituel

Nos résultats explicitent le dilemme auquel sont confrontés les médecins, partagés entre leur devoir de contribuer au progrès de la science, et leur devoir de préserver au mieux les intérêts individuels des participants dont ils ont la responsabilité morale des soins. Ceci semble confirmé par l'augmentation du nombre de médecins réticents à mener un essai clinique lorsque les conditions dans lesquelles l'essai est mené ne sont pas optimales ou la qualité de la recherche est altérée. En d'autres termes, les médecins sont conscients de leur double niveau de responsabilité individuel et collectif.

Selon l'article 11 de la loi n°574, la participation à une recherche clinique suppose qu'elle ne présente aucun risque prévisible pour la santé du participant et doit avoir un bénéfice thérapeutique (59). Alors que la recherche doit être éthiquement acceptable, les informations doivent être fournies de manière intelligible, avec une explication claire des avantages et risques encourus selon l'article 3 de la décision n°1/141 (67). Le principe de justice sociale est aussi important pour la sélection des participants. Selon les articles L.1221-1 et R.1121-1 du Code de la santé publique, la participation dans la recherche doit se baser sur une application des bonnes pratiques cliniques (BPC) (143, 144). L'article 1 de la Directive 2001/20/ EC du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 définit les BPC dans la conduite d'essais cliniques comme étant « *un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, qui doivent être respectées lors de la*

planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des essais cliniques » (145).

Ce malaise chez les médecins semble sans doute apparaître ces dernières années avec le chevauchement des crises qui ont touché le Liban, car les priorités du ministère de la Santé, qui prenait en charge la surveillance des essais cliniques et veillait sur leur bon déroulement, se sont orientés vers la gestion de la pandémie de COVID-19 d'une part, et la pénurie de médicaments et matériel médical d'autre part.

Avant la crise, le Liban avait fait un grand pas en avant en matière de recherche et d'essais cliniques. Ceci est démontré par l'existence d'un Code de déontologie médicale dès 1996 (58), de la loi n°574 sur les droits de la personne malade en 2004 (59), des mémos n°27 et n°72 de 2012 qui exigent l'enregistrement de tout essai auprès du ministère de la Santé (61,62), du décret ministériel n°1398/1 de 2012 qui conclue à la création d'un Comité national pour la régularisation des essais cliniques (63). Mais encore, en 2014, le Liban a pu mettre en place à travers la décision n° 1/1159 (65) un système d'accréditation des CER approuvé par le ministère de la Santé. La décision n°1/141 veille à homogénéiser les pratiques et le bon fonctionnement des CER (67). Sans oublier la mise en ligne du Registre national des essais cliniques du Liban en 2019, premier dans les pays arabes, 18ème dans le monde (79).

Actuellement, le Comité national pour la régularisation des essais cliniques du ministère de la Santé ne se réunit plus depuis le début de la crise et par conséquent ne reçoit plus les rapports détaillés des CER. Mais encore, il n'y a plus eu d'accréditation pour les anciens CER ou une nomination de nouveaux CER depuis 2019. Les personnes les plus compétentes qui prenaient en charge les essais cliniques au ministère de la Santé ont suspendu leurs postes ou ont décidé de travailler dans des organisations internationales qui répondent mieux à leurs besoins. La totalité de la charge de la régulation éthique des essais cliniques repose donc sur les CER dont certains prennent très à cœur cette responsabilité dont ils ont pleinement conscience.

Malheureusement nos résultats montrent que la formation en éthique de la recherche n'est toujours pas obligatoire au Liban et se limite à quelques CER dans les hôpitaux universitaires de la capitale qui suivent une formation en ligne. Or l'un des défis éthiques majeurs actuels, en particulier en l'absence du contrôle supposé être fait par le ministère de la Santé, serait d'assurer une bonne formation non seulement aux investigateurs, mais aussi aux membres de tous les CER. Une telle formation pourrait garantir la protection des participants, leur sécurité, leurs droits et le respect de leur dignité humaine. Une formation insuffisante en éthique risque d'aboutir à des abus de la part des promoteurs, des erreurs dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque par les CER et un défaut de protection adapté des participants. Par ailleurs, cela permettrait de garantir une meilleure homogénéité de la qualité des CER sur le territoire libanais, particulièrement importante pour conserver la confiance des promoteurs et agences de régulations occidentales.

Malgré la crise, une activité de recherche est maintenue au risque de dérives éthiques assumées au bénéfice de la population

Il est reconnu par la quasi-totalité des médecins ayant répondu aux entretiens que les essais cliniques au Liban sont une nécessité pour le progrès et l'optimisation de la prise en charge des patients. Cette nécessité est assujettie à celle de protéger les participants aux essais, conformément aux grands textes fondamentaux de la recherche, des lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche médicale impliquant des sujets humains élaborées par le CIOMS en collaboration avec l'OMS (52), « l'éthique de la recherche liée aux soins de santé dans les pays en développement » réalisée en 2002 par le *Nuffield Council on Bioethics* (53), ou encore le dernier amendement de la Déclaration d'Helsinki réalisé par l'AMM en 2013 (54).

Malgré la reconnaissance de cette nécessité, certains déclaraient avoir des réticences à proposer des essais cliniques en cette période de crise, que ce soit en raison de l'absence de motivation des médecins et participants de faire partie d'un essai, ou en raison de l'indisponibilité des kits et matériel nécessaires pour la surveillance des effets secondaires des molécules à tester. Un autre type de réticences, lié à leur crainte d'exposer le participant à un risque mal maîtrisé de dérives éthiques.

Selon la philosophie de Kant, lorsqu'une loi est adoptée, elle devient la règle. Elle n'est pas discutable et doit être suivie par tout le monde sans exception. Auparavant, la recherche au Liban se faisait conformément aux principes de l'éthique internationale et suivait donc ces règles en appliquant les bonnes pratiques de recherche (13,15, 16, 52, 54).

Avec la situation exceptionnelle que traverse le Liban, l'approche de philosophie la plus adaptée semble être téléologique, c'est-à-dire en lien avec un telos (en grec but), ou encore l'évaluation des conséquences de nos choix : est-ce que les conséquences de nos choix vis-à-vis des essais cliniques sont-ils acceptables ou non en cette période de crise ?

Il est clair qu'au Liban, le cadre a changé et que transiger est devenu une alternative voire une obligation. Par ailleurs, avec la dévaluation de la livre libanaise, les subventions publiques ayant quasiment disparu, il devient indispensable pour les professionnels de la santé qui participent aux essais cliniques de travailler avec des fonds en provenance de fondations ou d'institutions soutenues par l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, le vrai enjeu éthique demeure la santé des patients libanais.

Finalement, s'engager aurait des bénéfices dans un pays où l'accès aux soins est devenu un luxe car en tout cas, au moins la moitié des participants pourraient se faire soigner par le seul fait qu'ils soient inclus dans un essai randomisé. Parce qu'au final, accepter de donner une molécule de phases 3 ou 4 pourrait avoir des risques minimes sur les participants, mais aurait l'avantage de rapporter un bénéfice pour des participants qui n'auraient pas reçu de soins sans cet essai. Enfin, il est clair que les essais cliniques peuvent être bénéfiques pour les participants avec des maladies incurables ou rares qui ne bénéficient pas encore de traitements avec AMM.

Les professionnels de la santé au Liban en crise se trouvent donc dans une situation où ils doivent mesurer à chaque fois avant de faire leur choix, les conséquences de leurs positions et l'incidence sur leurs patients.

Un risque de dérives centré sur les conflits d'intérêts

La crise économique a entraîné une coupe des budgets, et la majorité des universités et du CNRS peinent à avoir des budgets de recherche. Ceci entraîne que la recherche ait une dépendance financière des firmes pharmaceutiques, avec les risques que cela entraîne sur la qualité des résultats publiés (146). Cette situation est susceptible de raviver les conflits d'intérêts liés aux rémunérations des participants et des investigateurs, tel que cela a été évoqué par les médecins de cette étude. Cela peut donc inciter les médecins à enrôler des participants qu'ils savent en situation d'extrême vulnérabilité et donc influençables, en poursuivant aussi l'objectif de continuer à contribuer à l'effort de recherche au Liban, et ne pas perdre leurs compétences.

Ainsi, malgré la reconnaissance de l'adhésion du Liban sur le plan réglementaire des essais cliniques, les médecins déclarent que de nouvelles dérives sont apparues. Certains médecins semblent moins regardants vis-à-vis des conflits d'intérêts financiers ou liés à la notoriété académique en raison de leurs propres besoins et vulnérabilité. Le risque devient alors celui d'inclure les patients dans les essais en l'absence de consentement éclairé rendu plus difficile à obtenir en l'absence de soins médicaux alternatifs. Un autre risque de dérive évoqué était la non-équité dans le choix des participants et le manque de contrôle de qualité et de transparence des essais.

Proposition de recommandations sur les essais cliniques en situation de crise :

Ces différentes constatations devraient conduire le ministère de la Santé libanais à prendre en compte à la fois l'importance cruciale de maintenir l'activité de recherche et l'augmentation du risque de dérives, ce d'autant que toutes les dispositions législatives et réglementaires existent et ne demandent qu'à être remises en œuvre. La situation de crise actuelle suggère que les recommandations suivantes peuvent être utiles dans l'objectif de redonner au Liban une place de leader dans la recherche au Moyen-Orient, et à ses équipes hospitalo-universitaires la confiance dans l'avenir et le développement de leur collaboration internationale.

1. Assurer un budget pour la recherche avec une meilleure compensation pour les médecins afin d'être plus motivés à faire de la recherche.
2. Reprendre les réunions des comités d'accréditation au ministère de la Santé.
3. Veiller à ce que tous les essais cliniques menés au Liban soient enregistrés en toute transparence dans le registre national des essais cliniques.
4. Mettre à jour l'accréditation des hôpitaux et structures universitaires ayant des CER.
5. Rendre obligatoire la formation en éthique de la recherche aux investigateurs et aux membres des CER.
6. Veiller au bon fonctionnement des CER et l'obligation d'envoi au ministère de la Santé de manière régulière des comptes-rendus de leurs réunions et prises de décisions.
7. Veiller à l'application des règles de bonnes pratiques à travers des comités de contrôle et surveillance des essais cliniques attachés au ministère de la Santé.

8. Assurer un support psychologique pour les médecins et les participants tout au long de l'essai clinique en raison des répercussions des diverses crises sur la santé mentale des Libanais.
9. Exiger la déclaration publique des liens d'intérêts de toutes les parties impliquées dans la recherche.

CONCLUSION

Dans les deux premières parties de ce travail, nous avons revu les grands principes de la bioéthique de la recherche de même que les textes fondamentaux internationaux auxquels le Liban a adhéré. En effet, la revue de la littérature a confirmé que le Liban avait considérablement investi dans la recherche clinique pour se conformer aux normes internationales en matière d'éthique et de qualité scientifique lors de la planification, l'enregistrement et le respect des bonnes pratiques cliniques de la recherche.

Jusqu'en 2019, le Liban était devenu un centre de santé émergent au Moyen-Orient.

Malheureusement le Liban a été secoué par 3 crises récentes succédant à la crise des réfugiés syriens : la crise socio-politico-économique, la pandémie de COVID et l'explosion du port de Beyrouth qui ont remis en question la qualité et l'importance de la recherche clinique au Liban.

Dans le but de compléter l'analyse exploratoire de la littérature, nous avons réalisé une étude qualitative, basée sur des entretiens dirigés, qui décrit pour la première fois les représentations actuelles d'un des acteurs principaux de la recherche que sont les médecins.

Ces représentations ont mis en évidence premièrement un manque de ressources humaines (exode des médecins, démotivation des chercheurs, dépriorisation de la recherche), un manque de ressources matérielles (médicaments et matériel) et financières.

Deuxièmement, les médecins se disent confrontés à une population extrêmement vulnérable. En effet, la majorité de la population est confrontée à un accès limité aux soins, avec un taux

de pauvreté très élevé et un taux de chômage en hausse et souffre de troubles mentaux tels que la dépression et l'anxiété.

Par conséquent, les médecins se sentent tiraillés entre leur devoir de contribuer au progrès de la science et de préserver au mieux les intérêts individuels des participants. En proposant un essai clinique, ils doivent prendre en compte les conséquences de leurs choix, qui peuvent parfois être moins déontologiques qu'à l'accoutumée, afin de permettre aux patients d'accéder à des traitements gratuits qui seraient autrement inaccessibles ou très chers.

Troisièmement, ces crises successives ont entraîné un impact négatif sur la qualité des essais cliniques, principalement, à cause du dysfonctionnement du comité national de régularisation des essais qui ne se réunit plus depuis plus de trois ans. Actuellement, la régulation éthique des essais repose entièrement sur les CER dont seulement certains prennent très à cœur cette responsabilité dont ils ont bien conscience.

Malgré l'existence d'un cadre réglementaire bien établi et la prise de conscience de l'importance pour les professionnels de protéger les participants, émergent des dérives éthiques avec un risque de non-respect des droits des patients. Les médecins sont à risque de privilégier leurs intérêts financiers et augmenter leurs publications dans un but académique aux dépens du respect des règles de l'éthique de la recherche.

En raison de la volonté du Liban d'avancer dans le domaine de la recherche et de la présence de médecins chercheurs experts résilients et motivés, et malgré toutes les circonstances extrêmement difficiles qu'ils traversent, le Liban ne doit pas se mettre en retrait de la recherche, d'autant plus qu'il était un leader dans la région, et doit tout mettre en œuvre pour déjouer les dérives aux règles de la bioéthique.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons proposé des recommandations visant à assurer la réalisation d'essais cliniques dans de meilleures conditions même en période de crise. Elles seront présentées au ministère de la Santé et nous tenterons de les rendre applicables.

Conflits d'intérêts

Aucun

BIBLIOGRAPHIE

1. Doucet H. L'éthique de la recherche : Guide pour le chercheur en sciences de la santé [En ligne]. Presses de l'Université de Montréal ; 2002 [Cité le 27 octobre 2022]. Disponible : <http://books.openedition.org/pum/13750>
2. Chaumet-Riffaud PD. Éthique et recherche biomédicale. Dans : Emmanuel H, Ed : Traité de bioéthique [En ligne]. Érès ; 2010 [Cité le 27 octobre 2022]. p. 315.
Disponible : <http://www.cairn.info/traite-de-bioethique-1--9782749213057-page-315.htm>
3. Bondolfi A. L'être humain, l'animal et l'environnement : Dimensions éthiques et juridiques. Montréal : Les Éditions Thémis ; 1966.
4. Dangles-Marie V, Guichet JL, Larue L. Éthique et expérimentation animale. Dans : Emmanuel H, Ed : Traité de bioéthique. Toulouse : Érès, Espace Éthique-Poche ; 2010 : p. 370-381.
5. Kemp P. Le discours bioéthique. Paris : Cerf ; 2004.
6. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris : Garnier-Flammarion ; 1966.
7. Hill AB. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. Control. Clin. Trials. 1990; 11 :77-79.
8. Hoerni B, Saury R. Le consentement : information, autonomie et décision en médecine. Paris : Masson ;1998.
9. Ducruet J. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Laennec. 2008 ;56(3) : 6-24. DOI : 10.3917/lae.083.0006
10. Amiel P. Code de Nuremberg. Dans : Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice. Paris : Belles Lettres ; 2011. p. 296-301.

11. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. N Engl J Med. 1966;274(24):1354–60.
DOI:10.1056/nejm196606162742405
12. Bonnet F, Robert B. La régulation éthique de la recherche aux États-Unis : histoire, état des lieux et enjeux. Genèses. 2009 ;75(2) :87. DOI :10.3917/gen.075.0087
13. Poisson D. Déclaration d'Helsinki. Quelles nouveautés ? Laennec. 2002 ;50(1) :44. DOI :10.3917/lae.021.0044
14. Zion D, Gillam L, Loff B. The Declaration of Helsinki, CIOMS and the ethics of research on vulnerable populations. Nat Med. 2000 ;6 (6):615–7. DOI:10.1038/76174
15. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. Washington, DC: OS; 1978.
16. Conseil de L'Europe [En ligne]. Droits de l'Homme et Biomédecine [Cité le 3 novembre 2022]. Disponible : <https://www.coe.int/fr/web/bioethics/home>
17. Hirsch E. Éthique de la recherche et bonnes pratiques professionnelles, apports et limites de la loi du 9 août 2004. Santé Publique. 2004 ;16(4) :713. DOI :10.3917/spub.044.0713
18. Fournier LS. La loi Jardé : une nouvelle loi régissant la recherche médicale. Hegel. 2012 ; 3(3) :47. DOI :10.4267/2042/48249
19. Union Européenne [En ligne]. Règlement UE n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain [Cité le 3 novembre 2022].
Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>

20. Institut National du Cancer [En ligne]. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? [Cité le 3 novembre 2022]. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/A-quoi-sert-la-recherche/Les-essais-cliniques>
21. Inserm [En ligne]. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) [Cité le 19 août 2022]. Disponible : <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>
22. Notre Recherche Clinique [En ligne]. Comprendre tous les enjeux de la recherche clinique [Cité le 12 août 2022]. Disponible : <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182>
23. Eupati [En ligne]. Méthodologies des essais cliniques [Cité le 12 août 2022]. Disponible : <https://toolbox.eupati.eu/resources/methodologies-des-essais-cliniques/?lang=fr>
24. Cochrane France [En ligne]. La médecine fondée sur des preuves/Evidence-Base Medicine (EBM) [Cité le 12 août 2022]. Disponible : <https://france.cochrane.org/lexique>
25. Young B, Shilling V, Hickey H, Sowden E, Smyth RL, Williamson PR. What parents think about being approached about children's trials, how this differs from what practitioners expect, and what this tells us about enhancing recruitment. *Trials*. 2011 ; 12 (S1) : A116. DOI:10.1186/1745-6215-12-s1-a116
26. Delhinger-Kremer M, Kreutz C, Cournot A, Pozuelo AA, Saalbach KP, Schafer J, et al. Testing medicines for children in Europe. *Good Clinical Practice Journal* [En ligne]. 2009 [Cité le 3 novembre 2022] ; 16(7) :10-15.
Disponible : https://www.researchgate.net/publication/235938111_Testing_medicines_for_children_in_Europe

27. VIDAL [En ligne]. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments en pédiatrie [Cité le 19 août 2022]. Disponible : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-en-pediatrie-2735.html>
28. Autret-Leca É, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP. De l'évaluation à la prescription des médicaments en pédiatrie. *Enfances & Psy.* 2004 ;25(1) :81. DOI :10.3917/ep.025.0081
29. El Zoghbi S, Jannot AS, Delacourt C, Abou Taam R, Mamzer MF. French pediatricians' views on industry-sponsored clinical trials: Toward stronger research on ethics? *Arch Pediat.* 2021 ; 28(6) : 459-63. DOI: 10.1016/j.arcped.2021.05.003
30. Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need for High-Quality Trial Evidence in Children. *PLoS Med.* 2008; 5(8): e172. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050172
31. APHP. Direction des Affaires Juridiques [En ligne]. Le consentement du mineur à l'acte médical [Cité le 19 août 2022]. Disponible : <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/le-consentement-du-mineur-a-lacte-medical/>
32. Légifrance [En ligne]. Information de la personne qui se prête à une recherche biomédicale et recueil de son consentement. Article L1122-2 du code de santé publique [Cité le 19 août 2022]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006171000?init=true&page=1&query=L1122-2+du+code+de+santé+publique&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000041721117#LEGIARTI000041721117

33. Weisstub DN, Verdun-Jones SN, Walker J. Biomedical experimentation with children: Balancing the need for protective measures with the need to respect children's developing ability to make significant life decisions for themselves. Dans: Weisstub DN, editor. *Research on Human Subjects: Ethics, Law, and Social Policy*. Oxford: Pergamon Press; 1998: p.380-404.
34. RFI [En ligne]. Le laboratoire Pfizer doit dédommager Abuja [Cité le 19 août 2022]. Disponible : http://www1.rfi.fr/actufr/articles/090/article_52423.asp
35. Le Bon-Chami B. Les droits des patients : étude de droit comparé français et libanais. [Mémoire de fin d'études]. Beyrouth : École Supérieure des Affaires et Université de Lorraine ; 2018.
36. Vanhelst J, Hardy L, Bert D, Duhem S, Coopman S, Libersa C, et al. Effect of child health status on parents' allowing children to participate in pediatric research. *BMC Med Ethics*. 2013;14(1):7. DOI:10.1186/1472-6939-14-7
37. Caldwell PH, Butow PN, Craig JC. Parents' attitudes to children's participation in randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2003 ;142(5) :554-9. DOI :10.1067/mpd.2003.192
38. Sammons HM, Atkinson M, Choonara I, Stephenson T. What motivates British parents to consent for research? A questionnaire study. *BMC Pediatr*. 2007;7(1):12. DOI:10.1186/1471-2431-7-12
39. Shilling V, Young B. How do parents experience being asked to enter a child in a randomized controlled trial? *BMC Med Ethics*. 2009; 10(1):1. DOI:10.1186/1472-6939-10-1

40. Corny J, Bussi eres JF. Recherche clinique en pédiatrie : un état des lieux de l'encadrement à l'échelle internationale, nationale et québécoise. Annales de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique. [En ligne]. 2014 [Cité le 12 août 2022]; p.1-53. Disponible:https://www.researchgate.net/publication/269810670_Recherche_clinique_en_pediatrie_un_etat_des_lieux_de_l'encadrement_a_l'echelle_internationale_nationale_et_quebecoise
41. European Medicines Agency. [En ligne]. ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Cité le 12 août 2022]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf
42. Bonneaux O. Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l'Union Européenne. [Thèse doctorale en ligne]. Nancy : Université Henri Poincaré ; 2010 [cité le 12 septembre 2022]. Disponible : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738830/document>
43. EUR-Lex [En ligne]. Règlement (CE) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n o 726/2004 [cité le 9 mai 2023]. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>
44. European Medicines Agency [En ligne]. 10-year Report to the European Commission [Cité le 12 octobre 2022]. Disponible : https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-06/paediatrics_10_years_ema_technical_report_0.pdf

45. Prescrire. Agence européenne du médicament et obligations de transparence : 4 ans d'évaluation par *Prescrire* [En ligne]. 2009 [Cité le 12 octobre 2022] ; 29 (309) : 534-40
Disponible : <https://www.prescrire.org/editoriaux/EDI33691.pdf>
46. U.S National Library of Medicine [En ligne]. Clinicaltrials.gov [Cité le 12 octobre 2022].
Disponible : <https://clinicaltrials.gov>
47. Leem [En ligne]. 10^{ème} enquête sur les essais cliniques : Accroître la position de leader de la France [Cité le 19 août 2022].
Disponible : <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-10/DP-14-10-2020-Essais-cliniques.pdf>
48. Ministry of Public Health [En ligne]. Lebanon Clinical Trials Registry [Cité le 19 août 2022]. Disponible : <https://lbctr.moph.gov.lb/LBCTR>
49. World Health Organization [En ligne]. New member of the Primary Registry Network: Lebanese Clinical Trials Registry (LBCTR) [Cité le 19 août 2022]. Disponible : <https://www.who.int/news/item/25-07-2019-lebanese-clinical-trials-registry>
50. United Nations Statistics Division [En ligne]. Demographic and social statistics [Cité le 19 août 2022]. Disponible : <https://unstats.un.org/unsd/demographic-social/products/dyb>
51. Alahmad G, Al-Jumah M, Dierickx K. Review of national research ethics regulations and guidelines in Middle Eastern Arab countries. *BMC Med Ethics*. 2012; 13:34. DOI:10.1186/1472-6939-13-34
52. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [En ligne]. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains [Cité le 6 novembre 2020]. Disponible : <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/09/CIOMS-EthicalGuideline-FR-2016-WEB.pdf>

53. Nuffield Council on Bioethics [En ligne]. The ethics of research related to healthcare in developing countries [Cité le 6 novembre 2020].

Disponible: <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Ethics-of-research-related-to-healthcare-in-developing-countries-I.pdf>

54. Association Médicale Mondiale [En ligne]. Déclaration d'Helsinki de l'AMM-Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Cité le 6 novembre 2020]. Disponible : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

55. Boustany F. La bioéthique au Liban : Définition et législation. J Med Liban. 2011 ;59 (1) 4-6.

56. Décret-loi n°340 du 1^{er} mars 1943 relatif au code pénal libanais, J.O n°4104 du 27 octobre 1943)

57. Loi n° 288 du 22 février 1994 du code de déontologie médicale libanais, J.O. n° 9 du 3 mars 1994).

58. Décret n° 569/2 du 4 décembre 1996.

59. Loi n°574 du 11 février 2004 relative aux droits des malades et au consentement éclairé, J.O. n°9 du 13 février 2004.

60. Abou-Mrad F. Le cadre législatif des essais cliniques au Liban. Rev Med Brux 2010 ; 31 :467-73

61. Mémo n° 27 du 20 avril 2012, Ministère de la Santé publique libanais.

62. Mémo n° 72 du 14 septembre 2012, Ministère de la Santé publique libanais.

63. Décret ministériel n°1398/1 du 30 août 2012, ministère de la Santé publique libanais.

64. Décret n°2440/2 du 27 décembre 2012, ministère de la Santé publique libanais.

65. Décision n°1/1159 du 23 juin 2014 relative à la réglementation des essais cliniques, Ministère de la Santé publique libanais [En ligne].

Disponible : <https://www.moph.gov.lb/userfiles/files/HealthCareSystem/Pharmaceuticals/ClinicalTrial/Decision1159-2014.pdf>

66. Loi n°274 du 15 avril 2014.

67. Décision n°1/141 du 27 janvier 2016 relative à la mise en place d'un mécanisme pour l'adoption par les Comités d'éthique des essais cliniques et des recherches chez l'Homme, Ministère de la Santé publique libanais [En ligne].

Disponible : <http://www.moph.gov.lb/userfiles/files/HealthCareSystem/Pharmaceuticals/ClinicalTrial/Decision141-2016.pdf>

68. Arrêté ministériel n°63/2001 du 15 mai 2001 relatif à la création du Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la santé et de la vie- Le CCNLE, Présidence des Conseils des ministres, [En ligne].

69. Comité Consultatif National Libanais d'Éthique [En ligne]. Rôle et Réalisations du Comité Consultatif National Libanais d'Éthique [Cité le 14 mai 2021].

Disponible : <http://ccnle.org.lb/fr>

70. Conseil National de la Recherche Scientifique [En ligne]. Charte des principes éthiques en matière de recherche scientifique au Liban [Cité le 6 novembre 2021].

Disponible : http://www.cnrs.edu.lb/Library/Files/Uploaded%20Files/Charte_Ethique_Fr.pdf

71. Lebanese Ministry of Public Health [En ligne]. IRB Evaluation Report For Authorization [Cité le 10 février 2023].

Disponible : <http://www.moph.gov.lb/userfiles/files/HealthCareSystem/Pharmaceuticals/ClinicalTrial/IRBEvaluationReport-NewFormat.pdf>

72. World Health Organisation (WHO) [En ligne]. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants [Cité le 14 novembre 2022]. Disponible : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44783/1/9789241502948_eng.pdf
73. Scheuer M. Le rôle du comité d'éthique à l'hôpital : témoignage. J. Med. Liban. 2019; 67 (3):127
74. Sleem H, Abdelhai RAA, Al-Abdallat I, Al-Naif M, Gabr HM, Kehil E, et al. Development of an accessible self-assessment tool for research ethics committees in developing countries. J Empir Res Hum Res Ethics. 2010;5(3):85–98. DOI :10.1525/jer.2010.5.3.85
75. American University of Beirut [En ligne]. Salim El-Hoss Bioethics and Professionalism Program [Cité le 10 février 2021]. Disponible : <http://www.aub.edu.lb/fm/shbpp/>
76. Atallah D, Moubarak M, El Kassis N, Abboud S. Clinical research ethics review process in Lebanon: efficiency and functions of research ethics committees- results from a descriptive questionnaire-based study. Trials. 2018;19(1):27. DOI:1186/s13063-017-2397-2
77. Ministry of Justice [En ligne]. The Bribery Act [Cité le 10 février 2021]. Disponible:<http://www.justice.gov.uk/downloads/legislation/bribery-act-2010-quick-start-guide.pdf>
78. U.S. Department of Justice [En ligne]. Foreign Corrupt Practises Act [Cité le 10 février 2021]. Disponible : <https://www.justice.gov/criminal-fraud/foreign-corrupt-practices-act>
79. Ministry of Public Health [En ligne]. Lebanon Clinical Trials Registry [Cité le 19 août 2022]. Disponible :<https://lbctr.moph.gov.lb/LBCTR>
80. La Banque Mondiale [En ligne]. Le Liban s'enfoncé dans l'une des crises mondiales les plus graves, sur fond d'inaction délibérée [Cité le 15 janvier 2023]. Disponible : <https://www.banquemondiale.org/fr/news/press-release/2021/05/01/lebanon-sinking-into-one-of-the-most-severe-global-crises-episodes>

81. La Banque Mondiale [En ligne]. Liban Bulletin de conjoncture, Automne 2022 : L'urgence d'une résolution bancaire équitable [Cité le 15 janvier 2023]. Disponible :

<https://documents1.worldbank.org/curated/en/099511411282227722/pdf/IDU05f7cc28a0b1b50425808f5806ff260eac815.pdf>

82. L'Orient-Le jour [En ligne]. Le Liban passe dans la catégorie « revenu moyen inférieur » d'un classement de la Banque mondiale [Cité le 10 novembre 2022].

Disponible : <https://www.lorientlejour.com/article/1304933/le-liban-passe-dans-la-categorie-revenu-moyen-inferieur-dun-classement-de-la-banque-mondiale.html>

83. ESCWA [En ligne]. ESCWA warns more than half of Lebanon trapped in poverty [Cité le 2 février 2023]. Disponible : <https://www.unescwa.org/news/lebanon-population-trapped-poverty>

84. UNICEF [En ligne]. Liban : la crise menace la santé des enfants [Cité le 1 février 2023].

Disponible : <https://www.unescwa.org/news/lebanon-population-trapped-poverty>

85. Administration centrale des statistiques au Liban [En ligne]. Lebanon follow-up Labor Force Survey [Cité le 3 février 2023].

Disponible : http://www.cas.gov.lb/images/Publications/LFS_2022/Lebanon%20FLFS%20Jan%202022%20EN.pdf

86. Human Rights Watch [En ligne]. Lebanon: Rising Poverty, Hunger Amid Economic Crisis [Cité le 1 février 2023]. Disponible : <https://www.unescwa.org/news/lebanon-population-trapped-poverty>

87. World Food Programme [En ligne]. What the World Food Programme is doing in Lebanon [Cité le 5 février 2023]. Disponible : <https://www.wfp.org/countries/lebanon>

88. Beigbeder E. UNICEF [En ligne]. UNICEF urges the government of Lebanon to prioritize Education and take immediate steps to open public schools [Cité le 8 février 2023]. Disponible : <https://www.wfp.org/countries/lebanon>
89. Marquis C. Chamber of Commerce Industry and Agriculture of Beirut and Mount-Lebanon [En ligne] : 2019-2021 : le système de santé libanais à l'épreuve de la crise économique [Cité le 9 novembre 2022]. Disponible: <https://ccib.org.lb/uploads/60e2b67ed591b.pdf>
90. Devi S. Economic crisis hits Lebanese health care. *The Lancet*. 2020;395(10224):548. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30407-4
91. Mjaess G, Karam A, Chebel R, Abi Tayeh G, Aoun F. COVID-19, the economic crisis, and the Beirut blast: what 2020 meant to the Lebanese health-care system. *East Mediterr Health J*. 2021;27(6):535-7. DOI:10.26719/2021.27.6.535
92. Médecins sans frontières [En ligne]. Liban : le système de santé s'effondre sous fond vide politique [Cité le 20 février 2023]. Disponible : <https://www.msf.ch/nos-actualites/articles/liban-systeme-sante-seffondre-fond-vide-politique>
93. Relief Web [En ligne] Health Workers' Safety Neglected during Covid-19 [Cité le 10 novembre 2022]. Disponible: <https://reliefweb.int/report/lebanon/lebanon-health-workers-safety-neglected-during-covid-19>
94. Pavy J. Euronews [En ligne]. L'exode des médecins libanais, résignés face au chaos économique et politique [Cité le 20 février 2022]. Disponible : <https://fr.euronews.com/2021/03/19/l-exode-des-medecins-libanais-resignes-face-au-chaos-economique-et-politique>
95. Shallal A, Lahoud C, Zervos M, Matar M. Lebanon is losing its front. *J Global Health*. 2021;11(03052). DOI:10.7189/jogh.11.03052
96. Lewis E. *The National* [En ligne]. Lebanon Hospitals under threat as doctors and nurses emigrate [Cité le 20 février 2021].

Disponible: <https://www.thenationalnews.com/world/mena/lebanon-hospitals-under-threat-as-doctors-and-nurses-emigrate-1.1077418>

97.Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. Joint statement by Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, WHO Director General, and Dr Ahmad Al Mandhari, Regional Director for the Eastern Mediterranean, on Lebanon [Cité le 19 décembre 2021].

Disponible : <https://www.emro.who.int/fr/media/actualites/joint-statement-by-dr-tedros-adhanom-ghebreyesus-who-director-general-and-dr-ahmed-al-mandhari-regional-director-for-the-eastern-mediterranean-on-lebanon.html>

98.Ici Beyrouth [En ligne]. Escalade dans la crise des médicaments [Cité le 30 mars 2022].

Disponible :<https://icibeyrouth.com/societe/53816>

99.Newsdesk Libnanews. Libnanews [En ligne]. Crise: Déjà une pénurie de 50% des médicaments [Cité le 7 septembre 2020].

Disponible :[https://libnanews.com/crise-deja-une-penurie-de-50-des-medicaments/?no_cache=1&fbclid=IwAR0C-](https://libnanews.com/crise-deja-une-penurie-de-50-des-medicaments/?no_cache=1&fbclid=IwAR0C-QH2OUmjY16Y6FWZAXsqFQgsIpuTJEbjShmKWul_FnMkyhu1N0OTbHk)

[QH2OUmjY16Y6FWZAXsqFQgsIpuTJEbjShmKWul_FnMkyhu1N0OTbHk](https://libnanews.com/crise-deja-une-penurie-de-50-des-medicaments/?no_cache=1&fbclid=IwAR0C-QH2OUmjY16Y6FWZAXsqFQgsIpuTJEbjShmKWul_FnMkyhu1N0OTbHk)

100.Newsdesk Libnanews. Libnanews [En ligne]. Liban/Crise: Grève des pharmaciens jeudi prochain [Cité le 3 avril 2021]. Disponible :[https://libnanews.com/liban-crise-greve-des-pharmaciens-jeudi-prochain/?fbclid=IwAR3gB8N6ZGwRNXcsHht12P-](https://libnanews.com/liban-crise-greve-des-pharmaciens-jeudi-prochain/?fbclid=IwAR3gB8N6ZGwRNXcsHht12P-yEv7IKEOZTgcBjQt7DXbzo3wgYxq7idNmHaU)

[yEv7IKEOZTgcBjQt7DXbzo3wgYxq7idNmHaU](https://libnanews.com/liban-crise-greve-des-pharmaciens-jeudi-prochain/?fbclid=IwAR3gB8N6ZGwRNXcsHht12P-yEv7IKEOZTgcBjQt7DXbzo3wgYxq7idNmHaU)

101.Sader MJ. L'Orient-Le Jour [En ligne]. Au Liban, il existe encore un moyen de se soigner quasi gratuitement [Cité le 9 novembre 2022].

Disponible :<https://www.lorientlejour.com/article/1283192/au-liban-il-existe-encore-un-moyen-de-se-soigner-quasiment-gratuitement.html>

102.Kawa N, Abisaab J, Abiad F, Badr K, El-Kak F, Alameddine M, et al. The toll of cascading crises on Lebanon's health workforce. Lancet Glob Health. 2022;10(2):E177-E178. DOI:10.1016/S2214-109X(21)00493-9

103.Fleifel M, Abi Farraj K. The Lebanese Health Crisis: An Infinite Calamity. Cureus. 2022;14(5) :e25367. DOI:10.7759/cureus.25367

104.El Zoghbi S. Radiotélévision Suisse [En ligne]. Les hôpitaux libanais sont saturés : le témoignage d'un médecin [Cité le 9 novembre 2022].

Disponible : <https://www.rts.ch/audio-podcast/2020/audio/les-hopitaux-libanais-sont-satures-le-temoignage-d-un-medecin-25143681.html>

105.Newsdesk Libnanews. Libnanews [En ligne]. Crise économique: L'Hôpital Notre-Dame du Secours annonce la suspension de certains services[Cité le 10 juillet 2020]. Disponible :

https://libnanews.com/crise-economique-lhopital-notre-dame-du-secours-annonce-la-suspension-de-certains-services/?no_cache=1&fbclid=IwAR0xd3-LW5de_8Oi7DDOIL1BqyWu12z8rRY4msCVPcfOnX8OEt394nwRj1o

106.Médecins sans Frontières [En ligne]. Healthcare system in Lebanon disintegrates as political vacuum persists [Cité le 10 octobre 2021]. Disponible :

<https://www.msf.org/healthcare-system-lebanon-crumbles-amidst-political-and-economic-crisis>

107.Le Quotidien du Médecin [En ligne]. Liban : des hôpitaux alertent sur une « catastrophe » imminente faute de courant [Cité le 27 juillet 2021].

Disponible : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/hopital/liban-des-hopitaux-alertent-sur-une-catastrophe-imminente-faute-de-courant>

108. Université américaine de Beyrouth [En ligne]. Annonce de l'Université américaine de Beyrouth [Cité le 27 août 2022].

Disponible : <https://www.aub.edu.lb/Documents/August-14-aubmc-fuel.pdf>

109. L'Orient-Le Jour [En ligne]. Des médecins empêchés de travailler en raison de la pénurie d'essence [Cité le 11 octobre 2021].

Disponible : <https://www.lorientlejour.com/article/1274589/des-medecins-empêchés-de-travailler-en-raison-de-la-pénurie-dessence.html>

110. L'Orient-Le Jour [En ligne]. Le Liban craint pour son approvisionnement en carburant et en blé [Cité le 5 avril 2022].

Disponible : <https://www.lorientlejour.com/article/1292747/le-liban-craint-pour-son-approvisionnement-en-carburant-et-en-ble.html>

111. Chaar AM, Saleh R, Bayeh M. The Structuration of the Modern Lebanese Health System. ESA Business School, 2022.

112. Khoury P. Elnashra [En ligne]. Système de santé défaillant [Cité le 24 mai 2021].

Disponible : <https://www.elnashra.com/news/show/1505726/بترا-خوري:-الجهات-الضامنة-مفلسة-التعاونة-الى-الضم>

113. El Kassaa Z. Facebook [En ligne]. La souffrance des médecins libanais [Cité le 30 mai 2021]. Disponible : <https://www.facebook.com/ziad.kassaa/posts/10157762304425689>

114. AFP. L'Orient-Le Jour [En ligne]. Le Liban va enquêter sur la mort d'un bébé en pleine pénurie de médicaments [Cité le 11 juillet 2021].

Disponible : <https://www.lorientlejour.com/article/1268172/le-liban-va-enqueter-sur-la-mort-dun-bebe-en-pleine-pénurie-de-médicaments.html>

115.UNICEF [En ligne]. Violent beginnings: children growing up in Lebanon's crisis [Cité le 13 décembre 2022]. Disponible : <https://www.unicef.org/lebanon/reports/violent-beginnings>

116.UNICEF [En ligne]. Lebanon: children's future on the line. The devastating, compounding impacts of economic depression, COVID-19, the Beirut Port explosions and political instability [Cité le 1 décembre 2022]. Disponible: <https://www.unicef.org/lebanon/reports/lebanon-childrens-future-line>

117.UNICEF [En ligne]. Surviving without basics. The ever-worsening impact of Lebanon's crisis on children [Cité le 1 novembre 2022].

Disponible : <https://www.unicef.org/lebanon/reports/surviving-without-basics>

118. UNICEF [En ligne]. Lebanon's crisis is threatening children's health [Cité le 23 avril 2023]. Disponible: <https://www.unicef.org/lebanon/press-releases/lebanons-crisis-threatening-childrens-health-unicef>

119.Alameddine L, Jawhar S. L'Orient-Le Jour [En ligne]. L'angoisse des parents de nourrissons face à la rupture de stock de lait infantile [Cité le 20 décembre 2022].

Disponible : <https://www.lorientlejour.com/article/1308970/langoisse-des-parents-de-nourrissons-face-a-la-rupture-de-stock-de-lait-infantile.html>

120.Antonios Z. L'Orient-Le Jour [En ligne]. Le lait pour enfants, un produit qui se fait rare au Liban [Cité le 20 décembre 2022].

Disponible: <https://www.lorientlejour.com/article/1250076/le-lait-pour-enfants-un-produit-qui-se-fait-rare-au-liban.html>

121.ESCWA. [En ligne]. Multidimensional poverty in Lebanon (2019-2021). Painful reality and uncertain prospects [Cité le 2 février 2023].

Disponible:https://www.unescwa.org/sites/default/files/news/docs/21-00634-_multidimensional_poverty_in_lebanon_policy_brief_-_en.pdf

122.Human Rights Watch [En ligne]. Liban : la crise du COVID-19 aggravée par la pénurie de fournitures médicales [Cité le 5 février 2023].

Disponible : <https://www.hrw.org/fr/news/2020/03/24/liban-la-crise-du-covid-19-aggravee-par-la-penurie-de-fournitures-medicales>

123.Yammine K, Daher J, Otayek J, Jardaly A, Mansour J, Boulos K et al. Beirut massive blast explosion: A unique injury pattern of the wounded population.2022; S0020-1383(22)00844-0.

DOI: 10.016/j.injury.2022.11.021

124.Hajjar MS, Atallah GM, Faysal H, Atiyeh B, Bakhach J, Ibrahim AE. The 2020 Beirut Explosion: A Healthcare Perspective. Ann Burns Fire Disasters. 2021;34(4)293-300

125.Kerbage A, Haddad S, Zoghbi M, Souhaid T, Haroun E, Zoghbi A. Beirut Blast 2020: Cries and Bloodshed at the Busiest Hospital. Disaster Med Public Health Prep. 2021; 17: e80.

DOI:10.1017:dmp.2021.350

126.Feldmann N, AFP. Europe 1 [En ligne]. Liban : un an après l'explosion, les hôpitaux toujours en reconstruction et en difficulté [Cité le 10 août 2021].

Disponible :<https://www.europe1.fr/international/liban-un-an-apres-lexplosion-les-hopitaux-toujours-en-reconstruction-et-en-difficulte-4060652>

127.Fares M, Musharrafiéh U, Bizri AR. The impact of Beirut blast on the COVID-19 situation in Lebanon.Z Gesundh Wiss. 2021;1-7. DOI :10.1007/s10389-021-01562-6.

128.Relief Web [En ligne]. L'impact environnemental de la double explosion à Beyrouth suscite l'inquiétude (PNUD) [Cité le 2 décembre 2020].

Disponible :<https://reliefweb.int/report/lebanon/l-impact-environnemental-de-la-double-explosion-beyrouth-suscite-l-inqui-tude-pnud>

- 129.Médecins Sans Frontières [En ligne]. Liban : les besoins en santé mentale sont montés en flèche après l'explosion à Beyrouth [Cité le 20 décembre 2021]. Disponible : <https://www.msf.ch/nos-actualites/articles/liban-besoins-sante-mentale-sont-montes-fleche-apres-lexplosion-beyrouth>
- 130.Newsdesk Libnanews. Libnanews [En ligne]. Le Liban a atteint un stade d'épuisement en raison des répercussions de la présence des réfugiés syriens (Aoun) [Cité le 3 avril 2021]. Disponible : <https://libnanews.com/le-liban-a-atteint-un-stade-depuisement-en-raison-des-repercussions-de-la-presence-des-refugies-syriens-aoun/?fbclid=IwAR3yjdNUBv5xDDs44BjIMIEyhSLNe9GpZlBtmMkZOM5GwOhAdogVwxXK25I>
- 131.Bizri AR, Fares J, Musharrafieh U. Infectious diseases in the era of refugees: Hepatitis A outbreak in Lebanon. Avicenna J Med. 2018 ; 8(04) :147-152. DOI : 10.4103/ajm.AJM_130_18.
- 132.Bellos G. Libnanews [En ligne]. Relations entre la crise financière du Liban et à la détérioration de la santé mentale de la masse salariale : Un aperçu [Cité le 9 novembre 2022].Disponible:<https://libnanews.com/relations-entre-la-crise-financiere-du-liban-et-a-la-deterioration-de-la-sante-mentale-de-la-masse-salariale-un-apercu/>
- 133.France inter [En ligne]. Le Liban en dépression [Cité le 9 novembre 2022]. Disponible : <https://www.radiofrance.fr/franceinter/podcasts/le-zoom-de-la-redaction/le-zoom-de-la-redaction-du-jeudi-16-decembre-2021-5937982>
- 134.Darouni L. L'Orient-Le-Jour [En ligne]. « Nous donnons l'impression que nous allons bien, mais ce n'est pas vrai » [Cité le 27 mai 2021]. Disponible : <https://www.lorientlejour.com/article/1263166/-nous-donnons-limpression-que-nous-allons-bien-mais-ce-nest-pas-vrai-.html>

135.Lafond J. La croix. [En ligne]. « Tout le monde va très mal » : au Liban, la grande dépression [Cité le 27 mai 2022]. Disponible : <https://www.la-croix.com/Monde/Tout-monde-tres-mal-Liban-grande-depression-2022-03-25-1201206957>

136.Ici Beyrouth [En ligne]. Tabagisme : le Liban à la sixième place mondiale [Cité le 10 novembre 2022]. Disponible : <https://icibeyrouth.com/sciences/24488>

137. Bétrémieux P. Soins palliatifs chez le nouveau-né, comment est-ce possible ? Arch Pediat. 2019 ;16 :603-5.

138.Muchielli A., Paillé P. L'analyse qualitative en sciences humaines et sociales, « Sciences humaines et sociales. 5^e Ed. Paris : Armand Colin ; 2021.

139.Légifrance [En ligne]. Décret n°2006-120 du 6 février 2006 relatif à la procédure collégiale prévue par la loi n°2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie et modifiant le code de la santé public » [Cité le 4 mai 2023].

Disponible :

https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000264708?init=true&page=1&query=Décret+n°2006-120+du+6+février+2006+relatif+à+la+procédure+collégiale+prévue+par+la+loi+n°2005-370+du+22+avril+2005+relative+aux+droits+des+malades+et+à+la+fin+de+vie+et+modifiant+le+code+de+la+santé+public+&searchField=ALL&tab_selection=all

140. Fédération internationale pour les droits humains [En ligne]. Déclaration universelle des droits de l'Homme [Cité le 4 mai 2023].

Disponible : https://www.fidh.org/fr/qui-sommes-nous/archives-qui-sommes-nous/Declaration-universelle-des-droits/?gclid=Cj0KCQjwr82iBhCuARIsAO0EAZwCMXugR_5D4E_CE1IKT3IVmHbJJS4W7No0XYG12NiUtFKZlx-__AuMaArDGEALw_wcB

141. Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé [Cité le 4 mai 2023].

Disponible : <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/FR/constitution-fr.pdf>

142. Humanium [En ligne]. La Convention internationale relative aux droits de l'enfant (1989) [cité le 4 mai 2023]. Disponible : <https://www.humanium.org/fr/texte-integral-convention-internationale-relative-droits-enfant-1989/>

143. Légifrance [En ligne]. Article L.1121-1. Code de la Santé Publique [Cité le 2 mai 2023].

Disponible :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006170998?init=true&page=1&query=Article+L.1121-1.+Code+de+la+Santé+Publique&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000046125746#LEGIARTI000046125746

144. Légifrance [En ligne]. Article R.1121-1. Code de la Santé Publique [Cité le 2 mai 2023].

Disponible :

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190943?init=true&page=1&query=Article+R.1121-1.+Code+de+la+Santé+Publique+&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGIARTI000043723460#LEGIARTI000043723460

145. Légifrance [En ligne]. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [cité le 2 mai 2023]. Disponible :

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000888646>

146. Golder S, Loke YK, Wright K, Sterrantino C. Most systematic reviews of adverse effects did not include unpublished data. *J. Clin. Epidemiol.* 2016; 77:125-33. DOI:10.1016/j.jclinepi.2016.05.003

ANNEXES

Annexe 1 : Journal de bord

Le journal a été réalisé à la fois sur papier et sur un fichier Word pour pouvoir mieux organiser les idées. Voici un petit exemple de mes réflexions lors de la préparation de ma grille d'entretien avant de réaliser les entretiens :

-Qui sont les personnes à interroger ?

Les médecins chercheurs

-Pour quelle raison ?

Car ils sont des acteurs clé des essais cliniques

-Quel est le profil des médecins à interroger ?

Des médecins impliqués dans la recherche mais aussi qui ont pu faire de la recherche avant la crise et qui continuent d'en faire après la crise. Des experts en la matière.

Comme ça on peut avoir une comparaison évidente de l'avant et de l'après crise.

-Quelles spécialités devrais-je choisir ?

Celles qui ont été les plus impactées par les crises

-Pour la crise de COVID :

Les infectiologues (quels traitements ?), les pneumologues-réanimateurs (saturation de lits, absence de respirateurs pour tous les patients)

-Pour la crise financière : les néonatalogues (pénurie de médicaments et de kits), les pédiatres (absence de laits infantiles et de vaccins), cardiologues (pas de stents disponibles), chirurgiens (pas de matériel ni produits anesthésiques)

-Pour la crise de santé mentale : les neurologues et psychiatres (surmenage, dépression, stress post-traumatique)

-Pour la crise lors de l'explosion du port : les urgentistes (disponibilité, sutures, réanimations)

Annexe 2 : Guide d'entretien

Les essais cliniques au Liban

Pouvez-vous vous présenter ?

Les essais cliniques

1. Avez-vous participé à des essais cliniques au Liban ? Si oui quel était votre rôle ?
Les essais cliniques étaient-ils multicentriques ? internationaux ? quelles phases ?
2. Pour réaliser un essai clinique, quelles sont les régulations au Liban ?
3. En rapport aux normes internationales, comment situez-vous le cadre réglementaire des essais cliniques au Liban ?

Les comités d'éthique de la recherche

4. Est-ce que tous les dossiers des essais cliniques passent par un comité médical accrédité des hôpitaux ? Y a-t-il des dérives à ce niveau-là ?

Le consentement et l'information

5. Concernant le consentement ? Y a-t-il des dérives à ce niveau-là ?

Le droit des patients

6. Selon vous, quels sont ces droits du patient par rapport aux essais cliniques ? Y a-t-il des dérives à ce niveau-là ?

La formation en éthique de la recherche

7. Faut-il envisager une formation en éthique de la recherche préalable ?

Les enjeux éthiques des essais cliniques

8. Quels sont les enjeux éthiques des essais cliniques au Liban ?
9. Quels sont les nouveaux enjeux éthiques des essais cliniques au Liban après 2019 ?

L'impact des crises sur les essais cliniques au Liban

10. Sur le plan essais cliniques, qu'est ce qui a changé après la crise financière, la pandémie de COVID-19 et l'explosion du port de Beyrouth ?
11. Les réunions du comité d'éthique se font-elles à base hebdomadaire, mensuelle ?
12. Est-ce que le nombre d'essais cliniques a diminué après les crises ? on a des statistiques ? des sujets précis abordés ?

Le ressenti des professionnels de la santé et des patients

13. Quelle est l'influence du facteur psychologique sur la réalisation des essais ?

Les firmes pharmaceutiques

14. Quelle est la place des firmes pharmaceutiques depuis la crise ?

Les nouvelles dérives des essais cliniques

15. D'après vous, quelles dérives potentielles existeraient dans les conditions actuelles de la recherche clinique ?

Le système de santé et l'accès aux soins. Quelles sont les priorités ?

16. Quel avenir pour la recherche au Liban ?
17. En parlant d'accès aux soins, est ce que vous avez actuellement des problèmes pour admettre des patients en besoin ?

18. Quelles seraient les priorités actuelles dans le système de santé au Liban en pleine crise ?

19. Un mot sur le système sanitaire au Liban avec la situation actuelle ?

Annexe 3 : Exemple d'entretien

Les essais cliniques au Liban

1. Avez-vous participé à des essais cliniques au Liban ?

Les essais cliniques étaient-ils multicentriques ? internationaux ? quelles phases ?

La majorité des essais étaient de phase 2 et surtout de phase 3. C'étaient des essais internationaux et multicentriques.

2. Pour réaliser un essai clinique, quelles sont les réglementations au Liban ?

Les réglementations sont suffisantes et respectent les normes et directives de l'OMS, du CIOMS et de l'UNESCO.

Ce qui manque actuellement ce sont les comités de contrôle attachés au ministère de la Santé qui se sont retrouvés inactifs durant la crise de COVID-19 sur laquelle est venue se greffer une crise économique et sécuritaire qui continue de traîner.

Les comités d'éthique de la recherche

3. Est-ce que tous les dossiers des essais cliniques passent par un comité médical accrédité des hôpitaux ? Y a-t-il des dérives à ce niveau-là ?

A l'HDF, il y a un contrôle. Dans les hôpitaux académiques, on se réunit régulièrement et ça prend 2 semaines d'étude pour chaque dossier, et tout passe par un comité d'éthique de la recherche. Il peut y avoir des dérives au sein d'autres hôpitaux, on n'a pas de contrôle pour tout surveiller de près.

Le consentement et l'information

4. Concernant le consentement ? Y a-t-il des dérives à ce niveau-là ?

Le consentement doit être très strict, surtout pour les études interventionnelles.

Il ne doit pas y avoir de conflits d'intérêts (la personne ne doit pas être en relation avec le comité ou la molécule en question)

Il faut qu'il y ait un respect de la sécurité du patient. Il ne faut pas qu'il soit nuisible.

La majorité des essais cliniques sont internationaux, sont très bien faits et arrivent au Liban avec un protocole approuvé internationalement.

J'aimerais rajouter quelques remarques concernant les dérives possibles.

Cependant, il n'y a pas de contrôle qui confirme que tous les essais existent vraiment. Il faut s'alarmer sur des études élémentaires faites dans un but de publication. Ces essais ne passent pas dans les grands hôpitaux universitaires.

Par exemple, il y a des firmes pharmaceutiques qui veulent vendre un médicament, ils viennent chez le médecin, ils lui disent qu'on va donner le médicament gratuitement ; trouve-nous les patients avec une maladie de Crohn, notre molécule semble efficace en phase 1 ou 2, on donne le médicament aux patients et on évalue au cours de 6 mois selon un protocole fourni, et si le résultat est bon, on continuera le médicament toute la vie. Ce patient qui prenait un médicament à la base, on le lui remplace et par le biais de la recherche ont augmenté les prescriptions. Le médecin, sera payé pour ses prescriptions, et le patient est content car il prend le médicament gratuitement, et eux rentabilisent.

Normalement, le comité d'éthique de la recherche a pour rôle de faire un follow-up de la recherche tous les 3 mois, et n'importe quel effet indésirable doit être envoyé à ce CER, il faut

à ce moment décider si l'essai doit être arrêté ou si on peut continuer avec un monitoring des symptômes.

Il faut aussi parler de l'assurance qui est sacrée et qui doit protéger le malade. Quand il y a une complication, le participant doit être pris en charge.

Si en cours de recherche, ils notent qu'il y a une autre maladie, l'assurance doit prendre en charge l'autre maladie gratuitement. J'effectue une recherche sur un réfugié, on découvre qu'il a un problème psychique, alors il doit être pris en charge aussi pour ce problème psychique.

La formation en éthique de la recherche

5. Faut-il envisager une formation en éthique de la recherche préalable ?

La formation en éthique de la recherche n'est pas obligatoire au Liban. Les médecins doivent jouir d'une bonne réputation, de l'expérience et une éducation en éthique. Un projet a été présenté à l'OMS pour que chaque personne qui veut être membre dans un CER doit avoir reçu une formation en éthique (justice, respect de la personne, etc.). On a donné toutes les recommandations, et il y a un certificat fourni par l'OMS en collaboration avec l'université de Boston. Il y a 14 quiz, il faut avoir plus que 80% pour avoir ce certificat. Ce test est gratuit et est considéré comme le minimum pour faire partie d'un CER.

Les enjeux éthiques des essais cliniques

6. Quels sont les enjeux éthiques des essais cliniques au Liban ?

-Respect de la personne et sécurité du patient : bénéfice dépasse le risque

-Consentement éclairé : comprendre les risques, les bénéfices, le participant peut se retirer de l'essai quand il le veut, il doit signer le consentement et il faut obtenir la signature de l'investigateur principal aussi.

-Recrutement équitable : sans discrimination

Les complications doivent être prises en charge par l'investigateur principal, le patient pourrait avoir besoin d'hospitalisation durant l'essai. Il n'est pas suffisant que le patient ait sa propre assurance ou affiliation à la CNSS et ne pas lui faire une assurance à part.

Actuellement, avec la pandémie de COVID, on est rentrés dans l'incertitude du virus, on ne sait rien de ce virus, puis on a eu des essais cliniques biaisés (comme à Marseille avec patients sélectifs sans placebo).

Concernant les dérives, on n'en a pas le contrôle, on peut faire signer un patient le consentement rapidement sans lui avoir expliqué, et puis on commence l'étude.

Une autre dérive ce sont les conflits d'intérêts avec paiement au médecin et participant. Selon moi, cela doit exister. On peut payer aux participants, il faut qu'ils soient des volontaires.

L'impact des crises sur les essais cliniques au Liban

7. Sur le plan essais cliniques, qu'est ce qui a changé après la crise financière, la pandémie de COVID-19 et l'explosion du port de Beyrouth ?

Les derniers événements ont mis le désordre dans le pays et les acteurs et autorités se sont centrés sur les problèmes essentiels, comme comment combattre les crises, et il n'y a plus de contrôle sur les essais cliniques comme auparavant.

8. Les réunions du comité d'éthique se font-elles à base hebdomadaire, mensuelle ?

Durant la période de COVID-19, les réunions se faisaient en ligne. Maintenant, les réunions se font à la demande. On a à peu près un essai tous les 15 jours à 1 mois. On envoie le protocole à des comités, on demande à des reviewers de donner leur avis de façon confidentielle, pour éviter les conflits d'intérêts au sein d'un même hôpital. Deux reviewers extérieurs évaluent les protocoles qui repassent par le comité d'éthique pour donner approbation. Comme ça on ne fait pas attendre pour la réalisation de l'essai et on évite les conflits d'intérêts. Il y a une communication continue entre les reviewers et les comités d'éthique.

9. Est-ce que le nombre d'essais cliniques a diminué après les crises ? on a des statistiques ? des sujets précis abordés ?

Il n'y a pas de statistiques officielles pour confirmer que le nombre d'essais a diminué.

La majorité des essais concernent l'oncologie, et portent sur des maladies chroniques.

Il y a une majoration des essais portant sur des maladies psychiatriques.

Le ressenti des professionnels de la santé et des patients ?

10. Quel est l'influence du facteur psychologique sur la réalisation des essais ?

On a un nouveau mode de vie et de nouvelles relations sociales, et cela affecte la prochaine génération. La santé mentale a été très touchée, que ce soient les médecins qui ont traité des patients avec la COVID-19, les patients de COVID-19, ou les réfugiés, etc. Il y a une anxiété générale et une démotivation. Le support psychologique est indispensable et n'est pas du tout suffisant au Liban.

Les firmes pharmaceutiques

11. Quelle est la place des firmes pharmaceutiques depuis la crise ?

Le Liban est un petit pays, instable en ce moment, avec un petit marché et 4 millions d'habitants, avec 2900 cancers. Au Nigeria par exemple, il y a 10000 cancers, la situation est plus stable, le marché serait plus intéressant dans ce cas...

Sous la rubrique de justice, il n'y a pas de justice ; les pays riches détiennent les grands laboratoires, ils effectuent leur recherche dans les pays pauvres, car ils dépensent moins.

La deuxième injustice est que 80% des dépenses des laboratoires sont sur les essais cliniques pour trouver de nouvelles molécules, alors que si cet argent était consacré en partie pour l'éducation des gens, ou pour la prévention et le diagnostic des maladies, les maladies diminueraient avec un bénéfice sûr. 80% du budget est en train d'être dépensé pour les essais contre 20% pour la prévention et le diagnostic.

Si un nouveau médicament sort, le prix ne sera pas abordable pour les pays pauvres, ils ne vont pas profiter et juste les pays riches en profiteront.

A mon avis, au lieu de faire de nouveaux essais cliniques, si on sait qu'il y a un médicament qui est efficace pour les hépatites et qui guérit à 80%, il ne faut pas décider de ramener un nouveau médicament qui guérit à 85% mais qui coûte 500 millions de dollars. Avec ce prix-là, je peux arrêter la famine dans les pays pauvres. Il y a une injustice dans la distribution monétaire.

Il faut effectuer une recherche sur la prévention, les techniques d'éducation des gens, la détection précoce des maladies, le screening des maladies, les campagnes de mammographie pour dépister les cancers du sein qui ne coûteraient pas plus que 40,000 dollars.

Unfairness and non-good distribution of resources. La recherche dans les pays pauvres fait que les pays riches en profitent...

Les nouvelles dérives des essais cliniques

12. D'après vous, quelles dérives potentielles existeraient dans les conditions actuelles de la recherche clinique ?

Le registre national des essais cliniques au Liban est présent mais il n'y pas assez de contrôle et surveillance, on ne sait pas si toutes les recherches au Liban passent par ce registre. A la base, ce registre est très important car il est le 18^{ème} registre mondial, ce qui est excellent pour le Liban. On est garnis de point de vue législation mais on n'est pas garnis sur le follow-up, le contrôle, le suivi et la gouvernance de ce système.

On reçoit parfois dans notre institution des essais cliniques, on demande, est ce que ces essais ont été enregistrés dans le ministère ? la réponse est quel ministère ? on fait semblant de ne pas être au courant de la procédure. En parallèle, le ministère ne contrôle pas, on ne sait pas comment ça se fait.

Les comités d'éthique de la recherche qui ont obtenu l'accréditation étaient supposés envoyer au comité d'accréditation chaque année combien de cas ils ont vu, quelles avaient été leurs décisions, combien de fois ils se sont réunis, combien de cas ont été refusés. Et en fonction, et au bout de trois ans, soit-on leur renouvelle leurs statuts soit pas. Or cela n'a pas été fait car au ministère de la Santé il n'y avait plus eu de follow-up depuis la triple crise. La secrétaire a changé de poste, le président a démissionné et un autre est passé par intérim. Il n'y a plus eu de réunions depuis 3 ans.

Au ministère de la Santé, le ministère travaille le plus actuellement sur les médicaments anticancéreux, ceux pour le choléra, et ceux pour la COVID. Il n'y a plus de programme de contrôles dans le ministère depuis la pandémie et la crise financière. La priorité du ministère demeure d'assurer les médicaments indispensables.

Dans les hôpitaux universitaires, il y a 7 facultés de médecine, ça se maintient. Les bylaws des essais cliniques ne peuvent pas se faire en dehors d'un hôpital académique. Actuellement, chacun se dit être académique. Il y a des hôpitaux universitaires qui ont fait un contrat avec des facultés de médecine pour recevoir des stagiaires et étudiants en médecine mais n'ont pas de structure académique, juste structure universitaire, ce qui est différent. Aussi, lorsque le médecin change le déroulement du traitement de son patient, c'est une dérive car il change de protocole et propose une nouvelle molécule et convint le patient, c'est une sorte de conflits d'intérêts.

Le système de santé et l'accès aux soins. Quelles sont les priorités ?

13. Quel avenir pour la recherche au Liban ?

Les essais cliniques ne sont pas une priorité actuelle pour le Liban. Ils sont réalisés au Liban mais sont produits à l'étranger. Tant que les laboratoires libanais ne sont pas impliqués, le Liban n'en bénéficie pas. Ce dont on a besoin au Liban en ce moment, ce sont les soins primaires, l'éducation, la prévention, la détection et le dépistage précoce. Au lieu de ramener des médicaments pour le cancer pour des patients de stade 3-4, on aurait pu prévenir la maladie. Si on consacre le tiers du budget sur la prévention de la pollution, du tabagisme etc. On aurait réduit de moitié l'apparition des cancers. Au lieu d'envoyer les patients aux soins palliatifs, on est en train de payer pour prolonger leurs vies de 1-2 mois.