

Les recherches cliniques Nord/Sud : des recherches équitables?

Fahimy Saoud

Volume 2, numéro 1, printemps 2007

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1044663ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1044663ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Centre de recherche en éthique de l'Université de Montréal

ISSN

1718-9977 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Saoud, F. (2007). Les recherches cliniques Nord/Sud : des recherches équitables? *Les ateliers de l'éthique / The Ethics Forum*, 2(1), 70–81.
<https://doi.org/10.7202/1044663ar>

Résumé de l'article

Le but de cet article est de revoir les principaux règlements, scandales et questions posés par les recherches cliniques Nord/Sud à la lumière de 2 principes fondamentaux d'éthique de la recherche : ceux de l'autonomie et de la justice.

Aujourd'hui, le débat sur les standards de soins à appliquer dans le cadre des recherches cliniques exportées du Nord vers le Sud, alimente la discussion. Par ailleurs, le paragraphe 30 de la Déclaration d'Helsinki, version 2000, fait l'objet de différentes propositions d'amendement. Il stipule que « tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura démontré la supériorité ». Une note explicative y a été ajoutée par l'Association Médicale Mondiale (AMM) en 2004 : les sujets d'étude bénéficieront dans la mesure du possible, des avantages qui en découleraient et qu'ils auraient accès à toute thérapie possible disponible. Pour certains, cela a affaibli le sens de justice que ce paragraphe amenait aux recherches. Plusieurs sont en quête d'un moyen pour établir plus d'équité dans les recherches médicales Nord/Sud. L'un des principes du Commerce équitable est de vendre les produits à un prix plus juste, fixé après dialogue et discussion avec les communautés régionales et locales. Peut-on trouver dans le modèle du commerce équitable des idées applicables aux recherches cliniques Nord/Sud ?



RÉSUMÉ

Le but de cet article est de revoir les principaux règlements, scandales et questions posés par les recherches cliniques Nord/Sud à la lumière de 2 principes fondamentaux d'éthique de la recherche : ceux de l'autonomie et de la justice.

Aujourd'hui, le débat sur les standards de soins à appliquer dans le cadre des recherches cliniques exportées du Nord vers le Sud, alimente la discussion. Par ailleurs, le paragraphe 30 de la Déclaration d'Helsinki, version 2000, fait l'objet de différentes propositions d'amendement. Il stipule que « tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura démontré la supériorité ». Une note explicative y a été ajoutée par l'Association Médicale Mondiale (AMM) en 2004 : les sujets d'étude bénéficieront dans la mesure du possible, des avantages qui en découleraient et qu'ils auraient accès à toute thérapie possible disponible. Pour certains, cela a affaibli le sens de justice que ce paragraphe amenait aux recherches. Plusieurs sont en quête d'un moyen pour établir plus d'équité dans les recherches médicales Nord/Sud. L'un des principes du Commerce équitable est de vendre les produits à un prix plus juste, fixé après dialogue et discussion avec les communautés régionales et locales. Peut-on trouver dans le modèle du commerce équitable des idées applicables aux recherches cliniques Nord/Sud ?

ABSTRACT

The goal of this article is to review the principal regulations, scandals and questions raised by North/South clinical research in the light of 2 fundamental principles of research ethics: Autonomy and Justice.

The debate on the standards of care to apply when clinical studies are exported from North to South currently rages. The 30th paragraph of the 2000 Helsinki Declaration is the object of numerous amendment proposals. It stipulates that "at the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study".

In response to the debate, the World Medical Association (WMA) added an explanatory footnote in 2004, explaining that post trial arrangements must be made for study participants to have access to procedures as beneficial as the study or to other appropriate care. For some, this affected the sense of justice and equity this paragraph had before. Many are trying to think of a good way to organize more fair North/South clinical researches. One of the Fair-trade model principles is to seek equity by paying producers fair prices that have been determined through dialogue and participation of regional or local communities. Can Fair-Trade provide ideas to apply to North/South clinical researches?

Article : 70→79 Notes de bas de page/bibliographie : 80→81

70

VOLUME 2 NUMÉRO 1
PRINTEMPS 2007
ARTICLES :

LES RECHERCHES CLINIQUES
NORD/SUD:
DES RECHERCHES ÉQUITABLES?

FAHIMY SAOUD

COORDONNATEUR DE RECHERCHE
THE RESEARCH INSTITUTE OF MCGILL UNIVERSITY
HEALTH CENTRE

1-INTRODUCTION

Les recherches cliniques conduites par les pays développés avec les populations des pays moins avancés et ceux en voie de développement ont pris un essor indéniable et probablement imprévu avec la pandémie de VIH/SIDA. Avant les années 80, ces recherches se limitaient à des études surtout européennes (en particulier françaises et belges) pour le développement de vaccins dans leurs anciennes colonies africaines. Depuis l'avènement du VIH/SIDA, le tableau a bien changé.

Haïti, pays moins avancé des Caraïbes a payé et paye encore un lourd tribut à cette maladie : on se souviendra du premier nom, 4 H, qui lui a été octroyée alors que nouvellement découverte chez les Hémophiles polytransfusés, les Héroïnomanes, les Homosexuels et chez de nombreux Haïtiens qui pour rien au monde n'avaient leur homosexualité sans imaginer la tache indélébile et l'opprobre que cela allait jeter sur leur pays par l'intermédiaire du *Center for Disease Control* (CDC). Les recherches y sont nombreuses. Plusieurs pays de l'Amérique du Sud, de l'Afrique et du sud-est asiatique sont égale-

ment des hôtes de choix pour les recherches sur le VIH/SIDA, notamment celles qui portent sur les thérapies, vu la prévalence de la maladie en ces lieux.

Nombreuses aussi sont les questions soulevées par ces études et par leurs devis. Certaines d'entre elles ont créé de véritables scandales éthiques. Ainsi, le principe des recherches utilisant un placebo alors qu'un traitement efficace existe a été vivement critiqué^{1, 2, 3, 4, 5}. La notion de responsabilité des différents acteurs en cause dans le processus de ces recherches est encore discutée^{6, 7}. Les conditions d'obtention du consentement libre et éclairé auprès de populations pauvres amènent plusieurs questions sur la vulnérabilité et l'exploitation⁸.

Les bénéfices à accorder au décours d'une étude font l'objet de débats divers. Les discussions portent aussi sur la notion de justice distributive, i.e. la répartition équitable des risques et bénéfices de ces études entre les populations^{ix, x}. Enfin, le débat sur les standards de soins à appliquer dans le cadre de la recherche Nord/Sud fait toujours rage^{8, 10, 11, 12}.

2- RAPPEL DE QUELQUES ÉTUDES ET SCANDALES

Rappelons les études pour la plupart américaines, menées sur la transmission materno-infantile du VIH/SIDA dans différents pays africains (notamment en Ouganda) vers la fin des années 90. A ce moment là, l'AZT avait déjà démontrée son efficacité à limiter la transmission mère/enfant du virus si administrée avant l'accouchement, et les femmes accouchant en pays développés recevaient ce traitement déjà devenu standard dans ces pays. Le protocole comprenait la mise sous traitement de la femme enceinte dès la 13ème semaine de grossesse et un traitement de l'enfant à la naissance^{13, 14}.

Recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui cherchait un protocole thérapeutique moins dispendieux pour les pays en voie de développement, ces études furent financées par la CDC et le *National Institutes for Health* (NIH)¹⁵.

Pour mener ces études, les protocoles suivis ont fait place à un bras placebo afin de respecter le devis rigoureux des recherches cliniques scientifiques à exécuter pour les essais thérapeutiques. On sait bien que la meilleure façon de démontrer l'efficacité d'un médicament est de comparer son effet à celui d'un placebo. Il faut aussi que les études soient randomisées, i.e. soumises aux lois du hasard, et en double aveugle, i.e. que ni les participants ni les chercheurs ne

savent qui fait partie du groupe placebo considéré comme groupe contrôle ou qui reçoit la molécule à l'étude.

Soit dit en passant que ces devis de recherche sont acceptés lorsqu'il n'y a aucune raison de penser que la molécule à l'étude est meilleure que le placebo. Or dans ce cas précis, l'AZT était déjà reconnu comme médicament actif et efficace à réduire la transmission verticale. Ce qui aurait donc dû se faire, c'est la comparaison du protocole « standard » appliqué en pays développé avec le protocole « raccourci » moins coûteux. C'eût été nettement plus éthique quoique là encore, on puisse se poser la question de l'égalité des personnes face au droit à la santé.

Les résultats de ces recherches, publiées dans le *New England Journal of Medicine* (NEMJ), ont soulevé des débats éthiques animés au sein de ce même journal. On peut lire à ce propos les différents articles de Lurie et Wolfe, de Resnik, de Varmus H. et Satcher D. ainsi que de Marcia Angell entre 1997 et 1998^{2, 3, 5}. Les critiques adressées à ces chercheurs leur reprochaient notamment de n'avoir pas respecté le principe de Bienfaisance par rapport aux femmes ayant fait partie du bras placebo. Car elles avaient ainsi transmis le virus à leurs enfants alors que cela aurait pu être évité en leur donnant l'AZT.

Leur réponses a été de dire qu'ils n'avaient rien fait d'autre que d'observer ce qui arrivait de façon naturelle dans le contexte de soins de ces pays puisque de toute manière, elles n'avaient pas accès à l'AZT. En effet, la CDC et le NIH ont argumenté leur défense en soutenant qu'il était déplorable que dans ces villages africains, les standards de soins locaux n'incluaient pas l'AZT comme intervention chez les femmes enceintes séropositives⁴.

Par rapport au principe de Bienveillance, il semble que c'est une chose de ne pas disposer d'une cure par manque de moyen, et toute une autre que d'être enrôlé et « observé » sans recevoir le traitement approprié aisément disponible, ceci au nom du respect des normes scientifiques. Car en effet, à cette période, les agences pharmaceutiques mettaient gratuitement une certaine quantité de médicaments à la disposition des sujets d'étude et des chercheurs. La justification de ces études était pourtant on ne peut plus noble.

Des centaines d'enfants nés de femmes ayant participé à ces études, ont été infecté à la naissance. Aujourd'hui encore, près de dix ans plus tard, plusieurs de ces populations n'ont toujours pas accès aux antirétroviraux expérimentés sur eux. Cependant, et malgré tout, certains ont encore considéré que les femmes ayant fait partie des

bras sous traitement actif, ont quand même pu bénéficier du médicament et ont eu ainsi la « chance » d'avoir des enfants sains. On admettra que c'est là une bien amère consolation mais on y reconnaîtra la résignation qui est le propre de ceux envers lesquels le sort n'est pas clément¹⁶.

En Ouganda, une autre étude sur la prophylaxie contre la tuberculose (TB) chez les patients séropositifs a aussi soulevé la controverse. Menée par Christopher Whalen et collaborateurs les résultats de cette étude sont publiés en 1997 dans *le New England Journal of Medicine*. 2736 personnes séropositives pour le VIH ont été recrutées et ont aussi été dépistées pour la tuberculose avant leur répartition aléatoire dans les différents bras de l'étude. Les patients du bras placebo ne recevaient pas de traitement antituberculeux même si leur test tuberculinique cutané était positif. Aux Etats-Unis, une telle étude était impossible vu l'obligation officielle de mettre en route la prophylaxie anti TB toutes les fois qu'une personne HIV positive l'était aussi pour la tuberculose^{17,18,19}.

Et que dire de l'étude menée dans dix villages ougandais afin de déterminer les facteurs de risques associés à la transmission hétérosexuelle du VIH type 1? Cette étude dont les résultats sont publiés dans le *Lancet* en 1999, visait à déterminer si les Maladies Sexuellement Transmises (MTS) comme la syphilis et/ou la gonorrhée augmentaient le risque de contracter le VIH. Pour cela, les habitants de 5 villages recevaient des antibiotiques s'ils étaient dépistés positifs pour la gonorrhée et/ou la syphilis et ceux des 5 autres étaient des contrôles et ne recevaient donc aucun traitement. Il leur était simplement conseillé de se rendre aux cliniques publiques du gouvernement ougandais. À noter que l'étude enrôlait aussi des femmes enceintes. Les sujets ont été suivis pendant 30 mois et ont bénéficié de 5 surveillances médicales. Est-il nécessaire de préciser qu'encore une fois, aucun de ceux qui étaient trouvés positifs pour le VIH recevaient un quelconque traitement? Le protocole de cette vaste étude avait été approuvé par les comités d'éthique des Universités Columbia et John Hopkins ainsi que par le NIH et le Conseil National Ougandais pour la science et la technologie²⁰.

Plus près de nous, en 2002, l'étude de phase 3 sur le traitement du diabète avec le Ragaglitazone de Novo-Nordisk, est interrompue lorsque la compagnie s'est rendue compte que plusieurs animaux de laboratoire sur lesquels des essais étaient aussi effectués,

développaient des tumeurs de la vessie. Il faut rappeler que les essais sur l'humain se déroulent après les tests sur les animaux. Ce qui n'a pas été le cas ici²¹.

Au sein des pays en voie de développement, il y a aussi des disparités. Les retombées bénéfiques pour les populations ne sont pas toujours les mêmes. Ainsi en Gambie, l'essai de vaccin contre Haemophilus Influenza B et Hépatite B, s'est discuté au préalable avec la population participante, le ministère de la santé et les chercheurs. Ce qui a conduit à la mise sur pied de programmes de vaccination continus une fois que l'essai a été prouvé efficace ; alors qu'en Thaïlande, la même recherche n'a abouti à rien vu, car aucun accord en ce sens n'avait été conclu avant sa mise en route²².

Qui doit alors porter la responsabilité de ces fautes? À la lecture des différents articles qui relatent, qui critiquent ou qui défendent ces recherches, le tort est attribué, selon les cas, tantôt aux chercheurs, tantôt aux responsables des pays hôtes. Il est vrai qu'en bioéthique, le concept de responsabilité est sujet à de grandes interrogations. D'une manière générale, à moins d'être considéré inapte, on est chacun responsable de nos actes. C'est ce que soutient Guy Durand dans l'« Introduction à la Bioéthique » : la responsabilité va de pair avec l'accomplissement de l'action. L'éthique « de la responsabilité s'oppose à une réflexion superficielle, partielle et partiale ». Elle s'oppose aussi « à une prise de décision par facilité, par automatisme, par arbitraire, par obéissance, par conformisme »²³. Ne faut-il pas voir dans la décision de mener une étude avec bras placebo, même lorsqu'un médicament a déjà été reconnu efficace pour la simple et bonne raison que c'est le gold standard scientifique, une obéissance et un conformisme aveugle?

D'un autre côté, si nous sommes chacun responsable de nos actions, les sujets de recherche ne sont-ils pas responsables de ce qui découle de leur participation? De nombreux chercheurs se réconforteraient à répondre oui à cette question. Cependant, comme le fait remarquer Marcia Angell dans son éditorial du NEMJ en 1997, même bien informé, le participant à une recherche peut difficilement se protéger comme il faut, étant donné l'asymétrie de connaissance entre lui et le chercheur. Partant de cela, il ne peut donc être tenu pour responsable⁷.

Quelle devrait être la responsabilité de ceux qui, dans les pays hôtes, prennent la décision d'y implémenter une recherche? Chaque

pays doit-il décider pour lui-même ? Les responsables Ougandais parlaient « d'impérialisme éthique » pour se défendre contre les reproches qui leur étaient adressés. Quelle est la valeur de cette défense^{6, 8} ?

Aujourd'hui en pays développé il est généralement bien admis que les sujets d'une recherche bénéficient de ses retombées positives. Pourquoi ce même règlement doit faire l'objet de discussions après dans les pays en voie de développement ?

Étant donné la course au profit dans laquelle est lancée l'industrie pharmaceutique, il est raisonnable de penser que les recherches dans les pays en voie de développement peuvent qu'augmenter. Elles y sont conduites plus facilement, les engagements à prendre à l'issue de la recherche (le cas échéant) sont moindres et les indemnisations n'existent pas la plupart du temps. Les découvertes scientifiques se font au profit du monde développé, où se concentre le pouvoir d'achat. Les profits potentiels sont donc bien plus grands. Comment comprendre sinon que, presque 10 ans après sa mise en marché, l'AZT, même en protocole raccourci, ne soit pas disponible comme standard de soins pour les femmes enceintes séropositives dans tous les pays en voie de développement ? L'argument humanitaire de vouloir combler les besoins des populations pauvres tient-il encore la route ?

Une recherche inacceptable selon les critères en vigueur dans le pays investisseur ne devrait pas pouvoir être conduite dans un autre pays uniquement pour la raison que les populations y sont moins protégées¹⁶. La différence avec l'industrie de sous-traitance pour la production des biens de consommation ne semble pas bien grande et de ce point de vue, il s'agit tout simplement d'exportation des recherches médicales vers le Sud par souci de rentabilité et de facilité.

Or, le besoin de recherches cliniques conçues spécifiquement pour les pays pauvres est grand. La perspective socio-sanitaire y est bien différente. Les problèmes de santé ne sont pas les mêmes. Les besoins pour des études qui chercheraient des solutions à leurs problèmes sont nécessaires^{14, 15}. La vulnérabilité de ces populations ne devrait pas justifier une étude non éthique. Car il s'agirait alors tout bonnement de cobayes humains plus faciles et moins coûteux à utiliser. Certes, il est très noble de s'offrir comme cobaye en toute connaissance de cause pour le bien des autres. Mais est-ce le cas dans le contexte actuel des recherches cliniques Nord/Sud ?

Les responsabilités et surtout l'imputabilité des équipes de recherches et de leurs commanditaires ne devraient surtout pas dépen-

dre du lieu où ces recherches se déroulent, d'autant que certaines communautés les accueillent pour des bénéfices même momentanés. En effet, souvent des médecins de communautés pauvres réfèrent des patients à des institutions de recherche étrangères car il n'y a pas d'autres options thérapeutiques à leur disposition¹⁶. Pour d'autres qui travaillent dans les centres subventionnés par des fonds nord-américains, les motivations sont peut-être différentes puisqu'il s'agit de leur gagne-pain. Quel que soit le cas de figure, malades et médecins y voient une planche de salut.

3- QUELS SONT LES PRINCIPAUX ORGANISMES ET RÉGULATIONS ACTUELS SUR LES RECHERCHES CLINIQUES ?

Les réglementations concernant la recherche sur l'humain sont nombreuses. La plupart des pays ont aujourd'hui des Comités Nationaux d'éthique chargés de réviser les protocoles de la recherche médicale. Plusieurs pays en voie de développement en sont également dotés. On se limitera à évoquer brièvement ici les réglementations les plus utilisées.

a) **Le Code de Nuremberg** : le premier document visant à légiférer les conditions à respecter dans le cadre des recherches sur l'humain. Mis sur pied après la 2ème Guerre Mondiale, ce code répondait à l'horreur des expérimentations menées dans les Camps de Concentration par les médecins nazis sur les prisonniers juifs et autres (Polonais, gitans et homosexuels). Il dresse les grands points à respecter et, comme préalable absolu à toute recherche sur l'humain, il préconise l'obtention du « consentement volontaire » des sujets qui y prennent part. Ainsi, il faut que la personne « soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision ». Plus loin, le Code précise que l'expérience doit être « pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental non nécessaire »²⁶. Y aurait-il des souffrances, des dommages physiques ou mentaux nécessaires ?

Une considération historique intéressante fût rapportée par Michael Grodin et Georges Annas dans le livre « *The Nazi doctors* »²⁷ : le code Nuremberg se serait inspiré d'une condamnation de la Prusse contre un médecin allemand qui, en 1896, avait injecté du sérum de malades syphilitiques à des enfants et des adolescents sans qu'ils ne

le sachent afin d'étudier la possibilité d'une immunisation contre la maladie.

La notion du consentement refait surface en Allemagne en 1920 lorsque soixante-quinze enfants meurent après avoir reçu un vaccin antituberculeux expérimental. Rapportons aussi que le code de Nuremberg a été modifié par la suite pour permettre à des tierces (parents, tuteurs) de consentir à une recherche pour ceux qui ne pouvaient pas le faire. Les scientifiques se sont peu à peu rebellés contre le Code, notamment aux USA et en Grande-Bretagne, arguant que les dérapages contre lesquels il avait été édicté étaient le fait de la doctrine nazie et que de tels problèmes ne pourraient avoir lieu ailleurs.

b) **L'Association Médicale Mondiale (AMM) sort les Déclarations d'Helsinki** en 1964. La recommandation est de mettre sur pied des comités permanents d'éthique qui deviendront les « Institutional Review Boards » (IRBs). Dans ce qui est connu pour les déclarations d'Helsinki 1 - vu les nombreuses modifications qui y sont apportées par la suite - l'obtention du consentement éclairé et libre n'est pas une obligation faite aux chercheurs. Il y est dit que le médecin doit être libre d'utiliser une nouvelle mesure thérapeutique si dans son « jugement », elle offre la possibilité de sauver la vie, de restaurer la santé ou de diminuer la souffrance. Alors que le Code de Nuremberg se voulait un code éthique universel, Helsinki 1 est défini comme un guide pour le médecin menant des recherches cliniques²⁸.

Les dernières modifications apportées à la déclaration en 2000 font l'objet de débats importants. Il s'agit principalement du paragraphe 30 formulé à l'époque pour répondre aux problèmes éthiques soulevés dans la communauté scientifique par les recherches sur le VIH/SIDA par les pays développés dans les pays en voie de développement. Il y est stipulé que « tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura démontré la supériorité ». La proposition nouvelle est que les participants à l'étude bénéficieront « dans la mesure du possible (...) des avantages qui en découleraient » et qu'ils auraient accès à toute thérapie disponible.

Pour plusieurs, cette modification n'a pu qu'en affaiblir la portée car elle permet aux chercheurs et à leurs commanditaires ne de

pas offrir des soins après les études toutes les fois que les circonstances les en empêcheront^{8, 11, 29, 30}.

c) **La Commission et le Rapport Belmont** : dans les années 70, les « dérapages » des recherches et les scandales éclatent aux USA. Les résultats de l'étude de Tuskegee menée sur des noirs américains syphilitiques sont dénoncés au grand public. De 1932 à 1972, 399 afro-américains ont été suivis sans médicaments, pour étudier le cours naturel de la maladie. En 1947, la pénicilline devenait un traitement standard de la syphilis, mais le protocole de l'étude est demeuré inchangé. Ces hommes n'avaient pas donné leur consentement à l'étude et n'étaient pas informés de leur diagnostic. De plus ils ont été, à de nombreuses occasions, sciemment induits en erreur par les responsables.

En 1963 à Willowbrook, des handicapés mentaux sont inoculés avec le virus de l'hépatite. Le but de l'étude était de comprendre la transmission et l'évolution de la maladie. Les chercheurs ont justifié leur geste en argumentant que de toute façon, dans le contexte de cette institution d'accueil où vivaient les sujets de l'étude, ils auraient été infectés tôt ou tard³¹. Il est devenu clair qu'on ne pouvait pas se fier au seul bon jugement des scientifiques et qu'il fallait une réglementation formelle pour encadrer toute recherche médicale. La commission Belmont a fait sortir les résultats de son travail en 1979 et le gouvernement américain a adopté « le Rapport Belmont » comme code d'éthique peu de temps après.

Les trois principes du *Belmont Report* sont³²:

Le respect de la personne, qui consiste à en respecter l'autonomie et à protéger ceux dont l'autonomie est limitée.

La bienfaisance, qui consiste à ne pas nuire, à maximiser les bénéfices et à limiter les torts.

La justice, qui consiste à répartir de manière équitable les inconvénients et les bienfaits des recherches entre les citoyens.

d) **La politique des Trois Conseils** (Institut de recherche en Santé du Canada, Conseil de Recherche en Sciences naturelles et en Génie du Canada et le Conseil de recherche en sciences humaines du Canada) à Ottawa en 1998, s'inscrit dans la même lignée et tient compte de 8 points éthiques à respecter dans le cadre des recherches sur l'humain : le respect de la dignité, le respect du consentement libre et éclairé, le respect des personnes vulnérables,

le respect de la vie privée et des informations personnelles, le respect de la justice et de l'intégration, l'équilibre des avantages et des inconvénients, la réduction des inconvénients et l'optimisation des avantages³³.

Dans ce document, la personne vulnérable est considérée comme sans défense parce que sa capacité à «faire des choix ou ses aptitudes sont amoindries». La notion de justice est amenée en ces termes : « le principe de Justice fait aussi intervenir la répartition des bienfaits et les fardeaux de la recherche » mais plus intéressant encore, est cette notion de justice distributive qui « signifie qu'aucun segment de la population ne devrait subir plus que sa juste part des inconvénients de la recherche, ce qui impose des devoirs particuliers à l'égard des personnes vulnérables ou incapables d'assurer la défense de leurs propres intérêts afin de s'assurer que celles-ci ne soient pas exploitées... ».

e) Le « **Council for International Organizations of Medical Sciences** » (CIOMS) et le « **International Bioethics Guidelines** ». Ce conseil est une organisation non gouvernementale en relation officielle avec l'OMS. Il a été fondé en 1949 par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). Leur ligne de conduite d'éthique internationale tente de répondre spécifiquement aux principaux aspects des recherches sur l'humain menées dans les pays en voie de développement. Le guide initial date de 1982. il a été révisé plusieurs fois depuis.

Ce document définit la justice comme la distribution équitable à la fois des risques et des bénéfices de la recherche. La notion de vulnérabilité y est décrite comme celle de l'incapacité à donner un consentement informé et prend en considération la particularité des contextes dans lesquelles il n'y a pas de choix médicaux alternatifs pour les sujets de recherche. C'est en général le cas des populations pauvres. Cette situation peut obliger à consentir. Les lignes directrices du CIOMS en 2002 considèrent l'exploitation comme étant l'utilisation des bénéfices et connaissances qui découlent de la recherche pour servir en priorité les besoins d'autres communautés³⁴.

f) **Les dispositions de Manille** : Issues de la réflexion menée en 1981 par plusieurs pays en développement hôtes de nombreuses recherches, ces dispositions recommandent que les protocoles de recherche doivent être évalués sur le plan éthique et scientifique par un « organisme d'appréciation convenablement constitué et indépen-

dant des chercheurs ». Ces derniers et leurs équipes doivent démontrer leur compétence. On y réclame la description précise de l'intervention prévue, tous ses risques et bénéfices ainsi que tous les moyens qui seront mis en œuvre pour obtenir le consentement des individus ou des communautés participantes.

Les normes éthiques à appliquer doivent être strictement les mêmes que celles du pays investisseur et conformes à celles du pays hôte. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il faut que le pays hôte exige des commentaires de la part d'une autorité responsable et compétente du pays dans lequel est enregistrée la firme. Des indemnités seront réclamées en cas d'accident malencontreux car en effet, il y a rarement des couvertures sociales couvrant les soins de santé dans les pays en voie de développement. Les dispositions de Manille ont tenté de prendre en compte plusieurs aléas de la recherche Nord/Sud³⁵. Elles devraient être révisées bientôt.

4- COMMENT VOIR LES PRINCIPES D'AUTONOMIE ET DE JUSTICE DANS LES RECHERCHES CLINIQUES NORD/SUD?

Si les énoncés des différentes régulations semblent à première vue corrects, ils manquent cependant quelques fois de précision et laissent la place à des interprétations différentes. Leur application par les pays investisseurs est différente selon qu'une étude se déroule chez eux ou ailleurs. La plupart des scandales révisés plus haut en font la preuve. Quelques fois, ces régulations sont remises en cause par ceux-là même qui les avaient adoptés lorsqu'ils se rendent compte que leur application à la lettre peut être gênante³⁶. Il en est ainsi de la révision de la Déclaration d'Helsinki version de l'an 2000 par l'AMM tel que déjà discuté. Ces débats acharnés portent à réfléchir sur les principes d'Autonomie (autodétermination pour Guy Durand) et de Justice, qui semblent cruciales à adresser dans le contexte des recherches cliniques Nord/Sud.

L'AUTONOMIE

La définition de l'Autonomie dans le Larousse est la suivante : indépendance, possibilité pour un individu, un organisme de décider par rapport à un pouvoir central, à une hiérarchie, une autorité.

En 1954, le théologien américain protestant Joseph Fletcher place l'autonomie du patient au centre de la relation médecin/patient dans son ouvrage « *Morals and Medicine* »³⁷. D'autres auteurs comme Daniel Callahan dans « *L'éthique biomédicale aujourd'hui* »³⁸ la voient

dans la perspective utilitariste du plus grand bien au plus grand nombre, i.e. sans léser les intérêts pluriels de la communauté par rapport à ceux d'un individu donné.

Il faut aussi se rappeler que la pratique de la médecine est issue d'une longue tradition paternaliste et que la notion d'autonomie/autodétermination du patient face à ses soins est récente. Mais aujourd'hui, dans les pays avancés, l'autonomie est une condition morale *sine qua non* à l'exercice de la médecine. Le grand public est en général bien averti des questions de santé et le niveau d'éducation permet d'aborder et de discuter avec un patient des différents aspects de ses problèmes. Ce qui n'est pas le cas dans plusieurs pays en voie de développement. Dans les communautés en voie de développement, c'est encore la médecine paternaliste qui prévaut d'une manière plutôt générale. Les patients participent très peu aux prises en décision concernant leurs traitements. Ils se fient au bon jugement du médecin et font totalement confiance à sa science. Font-ils une différence entre le chercheur et le médecin alors que les études leur offre gratuitement des « médicaments » et un suivi médical rigoureux ? Le manque d'éducation ne peut pas être négligé^{39, 40} et la question mérite d'être posée.

Le tableau que propose Guy Durand dans « *Introduction Générale à la Bioéthique* » classe l'autonomie comme une valeur, dont les principes sont l'autodétermination, l'inviolabilité, la franchise et dont les règles sont le consentement libre et éclairé ou consentement substitué basé sur l'information adéquate, qui oblige le chercheur à la publication des résultats négatifs des recherches²⁰. Certes, toutes les régulations établies dans les pays avancés sur les normes des recherches avec des humains obligent en premier à l'obtention d'un consentement libre et éclairé des sujets y prenant part. Comment les équipes de recherche évoluant dans les pays en voie de développement s'assurent-elles de ce consentement avec des populations qui la plupart du temps ne parlent pas leur langue et qui utilisent donc les services d'un « traducteur » - ou plutôt d'un porte-parole local ? Mais de plus, et c'est peut-être la considération la plus importante, c'est qu'il s'agit souvent de communautés illettrées ou analphabètes et donc qui ont en toute probabilité, du mal à comprendre la portée de leur engagement. Comment comprennent-ils le concept du placebo³⁹ ? Croient-ils vraiment qu'ils ne sont pas traités alors qu'on leur donne des pilules et qu'on leur fait subir des tests régulièrement ?

Ici, il faut aussi amener une autre considération : celle de ce qu'on pourrait appeler la « vision culturelle » de l'étranger, en particulier du blanc qui soigne et qui donc est forcément bienveillant. Le projet mené par les étrangers et encore plus par ceux qui ont l'épiderme pâle, sera forcément bénéfique à la population. De plus, dans le concept encore paternaliste de la médecine telle qu'elle prévaut encore dans la plupart de ces pays, le chercheur est un médecin et comme tel on lui fait totalement confiance. Il sait mieux que l'individu concerné ce qui est bon pour lui, et ce qui lui sera profitable.

Autre réflexion à propos de la « liberté » du consentement donné : comment peut-on s'en assurer dans le contexte d'une communauté pauvre où la participation à l'étude est souvent le seul moyen permettant d'accéder à un suivi médical et à des soins réguliers ? Lorsqu'il est impossible de subvenir à ses besoins primaires, la vie devient une lutte à très court terme ; et lorsque des soins de santé sont offerts par le biais de la participation plutôt inconditionnelle à une étude scientifique, l'individu est prêt à les accepter sans poser de questions. Arrêtons-nous un moment pour réfléchir et nous poser la question d'un autre angle : quand on est dépourvu de tout, et qu'on a à choisir entre rien et un projet qui nous offre des soins pour un temps donné, a-t-on vraiment le choix ? C'est une question qui mérite d'être posée dans le contexte des recherches cliniques menées dans les pays moins avancés et ceux en voie de développement. Oui les sujets de recherche consentent mais pourquoi ? La pauvreté, l'ignorance ou le manque d'éducation, l'absence d'alternative sont des critères indiscutables de vulnérabilité et constituent un risque élevé d'exploitation^{36, 37, 41, 42}.

LA JUSTICE/ L'ÉQUITÉ

Le Larousse définit la Justice comme suit : « Principe moral qui exige le respect du droit ; vertu, qualité morale qui consiste à respecter les droits d'autrui ». L'équité est le « respect des droits de chacun ; Impartialité ; Justice naturelle ou morale indépendamment du droit en vigueur ». Ainsi, alors que la justice se limite au respect du droit, l'équité va plus loin et s'affranchit de cette stricte conformité au droit en vigueur. La recherche Nord/Sud devrait donc relever beaucoup plus de l'équité que de la Justice. La notion d'équité est d'ailleurs largement appliquée dans les rapports commerciaux Nord/Sud actuels. C'est même un phénomène de mode que de consommer des produits équitables.

Cette réflexion sur l'application de l'équité à la recherche dans les pays en voie de développement est importante car tout un débat est soulevé autour des standards de soin à adopter dans les recherches Nord/Sud : faut-il se limiter aux standards locaux, dictés par le manque de moyens techniques et financier ou faut-il importer avec l'équipe de recherche les standards du pays commanditaire?^{10, 11, 39}

Les arguments pour et contre divisent les bioéthiciens et les scientifiques. Il paraît évident qu'au nom du respect de la justice, on ne peut exiger l'installation d'un hôpital aux standards nord-américain dans un bidonville d'Haïti ou de l'Ouganda. Probablement que le système social et économique ne permettrait pas qu'il demeure fonctionnel longtemps. Car qui donc en assumerait le coût ? Il en est de même pour les protocoles de traitements coûteux. Cependant, se contenter de respecter les standards locaux ne semble pas juste non plus. Et ce pour des raisons tout aussi évidentes : les « Standards locaux » sont simplement issus du contexte de pauvreté et de dénuement matériel. Ce ne sont pas des choix scientifiques rationnels basés sur des études ou des avis d'experts qui ont réfléchi à la question. La dénonciation des essais cliniques avec l'anti rétroviral Tenofovir a relancé en 2005 le débat à propos des soins qui devraient être fournis aux sujets de recherche à la fin d'une étude⁴³.

En effet, ne pas offrir l'AZT à toute femme enceinte séropositive qui accouche dans tous les pays en voie de développement ou ne pas placer un patient victime d'un infarctus dans un village africain dans une Unité de soins cardiologiques intensifs et envisager pour lui un pontage ou même le traitement anti-thrombotique approprié, n'est pas un choix guidé par la science et les recherches. C'est un « non-choix » imposé par l'absence de moyens. Comme le dirait Guy Durand, il y a « des moyens proportionnés » à un milieu et qui sont disproportionnés dans un autre contexte. Ainsi, opérer à cœur ouvert un homme de plus de 65 ans allait à l'encontre des standards 1970 des pays développés, tandis que c'est devenu aujourd'hui chose courante.

5- PEUT-ON AVOIR DES STANDARDS DE SOIN ET DES MÉDICAMENTS « ÉQUITABLES » POUR LES PAYS EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT ?

Il ne s'agit pas d'interrompre la recherche dans les pays en voie de développement. Les besoins y sont grands et les retombées positives même infimes et circonscrites dans le temps, sont considérées comme

les bienvenues. Y aurait-il cependant moyen de faire mieux ? Pourrait-on mettre en place un standard « optimal » qui pourrait relever le niveau de soins offerts localement d'une façon globale et le faire tendre au fur et à mesure vers un niveau plus élevé ? Cette question est posée par quelques bioéthiciens. Dans le contexte des recherches cliniques exportées du Nord au Sud, les bénéfices à consentir aux populations d'accueil ne sont pas bien arrêtées. S'agit-il uniquement de mettre à leur disposition les médicaments issus des recherches ? Ou peut-on leur offrir autre chose ? La même question est soulevée pour les bénéficiaires. Est-ce seulement les sujets de recherche ou s'adresse t'on à une population plus large ? En 2001, les participants à la conférence sur les aspects éthiques de la recherche dans les pays en voie de développement, proposent de se déplacer du point de vue de la simple fourniture des traitements prouvés efficaces par une étude pour aller vers celui de « bénéfices équitables » en faveur de toute la région impliquée. Le choix de ces communautés d'accueil doit être justifié par des raisons scientifiques et non par facilité^{37, 44} et elles doivent être impliquées dans toutes les étapes d'implémentation de la recherche.

Le commerce équitable, critiquable ou non, vise le but d'une répartition plus juste des recettes produites par les relations commerciales Nord/Sud. La justice sociale sur un plan international, en est le premier principe. Viennent ensuite la participation des communautés impliquées et la responsabilité partagée de toutes les parties engagées dans la filière commerciale. La crédibilité du système est vérifiée par des contrôles indépendants.

Certains des aspects et principes du commerce équitable pourraient donc fournir des pistes intéressantes à développer et pourraient aider à rendre plus équitables la distribution des bénéfices d'une étude fructueuse. Ainsi, il serait possible de pallier au marasme de soins de santé dans lequel évoluent ces communautés. Pourquoi les gains générés par la vente de médicaments expérimentés sur ces populations ne pourraient-ils pas leur être en partie reversés en servant au développement de leurs systèmes de santé ? Sans tomber dans l'utopie, les grandes compagnies pharmaceutiques ne pourraient-elles pas se mettre au parfum et mettre sur le marché des médicaments certifiés « équitables » issus des recherches effectuées avec les communautés pauvres ? La certification garantirait que ces recherches ont respecté des normes éthiques correspondant à celle du pays investisseur et qu'une partie des bénéfices produits par la vente, servira à soutenir des pro-

grammes de santé publique profitables aux communautés ayant accueilli les recherches. On pourrait continuer sur la même lancée et mettre en place des structures médicales «équitables», simples et fonctionnelles, subventionner des thérapies pour ces populations utilisées pour les recherches. La participation des communautés concernées est obligatoire. Il ne s'agit pas de leur imposer un programme quelconque mais bien de voir avec elles ce qui leur serait le plus utile dans leurs problèmes de santé. Ainsi, elles pourraient être invitées à définir leurs problèmes prioritaires de santé et quelques uns pourraient être adressés comme par exemple, la fourniture d'anti-malarique, d'antituberculeux ou la récupération nutritionnelle pour les enfants mal nourris. Les centres communautaires de santé pourraient par exemple être soutenus dans leurs programmes de vaccination. Ce serait là une formulation intéressante de la Justice distributive dont parlent plusieurs auteurs.

6- CONCLUSION

Reprendre ainsi l'historique de plusieurs scandales provoqués par les recherches médicales sur les humains ainsi que les principales réglementations existantes permet de se rendre compte d'au moins deux éléments :

ARTICLES

79

ARTICLES

le premier est que toutes les régulations ont été faites a posteriori, notamment après les scandales ayant alerté l'opinion publique. Tant que l'affaire restait cachée ou n'était connue que du petit milieu des pairs, la loi était celle du silence. Tout se passe comme si pour réagir, il fallait l'extériorisation au grand jour et la clameur publique. Cela voudrait-il dire que les règlements ne peuvent être que des solutions à des problèmes et qu'on ne peut pas les prévoir ?

le second est que les recherches soulevant des problèmes éthiques se produisent la plupart du temps avec des populations défavorisées ou mieux, des populations vulnérables : les juifs de la période nazie, les noirs américains de Tuskegee, les handicapés mentaux de Willowbrook. Une fois ces populations protégées par les lois en vigueur en pays développés et que les moyens techniques sont mis en place, le problème est exporté aux communautés vulnérables des pays en voie de développement. Aujourd'hui, les différents scandales autour de l'AZT et plusieurs autres ont lieu majoritairement dans les pays moins avancés.

Les expériences accumulées dans le passé devraient pourtant permettre d'ouvrir la voie à la prévoyance. Les projets de recherche

sont pensés, bien réfléchis et soupesés avant d'être financés et implémentés. Il devrait donc être possible de réglementer à l'avance. Le vieil adage qui dit que «prévenir vaut mieux que guérir» ne s'applique-t-il qu'à la médecine et non à la recherche ?

Par ailleurs, il est clairement établi et généralement accepté que les risques et bénéfices d'une étude doivent être équitablement répartis entre la population et les sujets de recherche. Dans le contexte des recherches Nord/Sud, la définition de ces bénéfices et des bénéficiaires ne fait pas l'unanimité. La participation des communautés concernées peut permettre de dégager des pistes. En ce sens, le commerce équitable peut fournir des avenues intéressantes à explorer.

NOTES/BIBLIOGRAPHIE

- ¹ LURIE P, WOLFE SM (1997), "Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the HIV virus in developing countries", *New England Journal of Medicine*, 337, 853-856
- ² LEVINE RJ (1998), "The "best proven therapeutic method" standard in clinical trials in technologically developing countries", *The Journal of Clinical Ethics*, 9, 167-72
- ³ - ANGELL M (1997), "The ethics of clinical research in the Third World", *New England Journal of Medicine*, 337, 847-849
- ⁴ VARMUS H, SATCHER D (1997), "Ethical complexities of conducting research in developing countries", *New England Journal of Medicine*, 337, 1003-1006
- ⁵ REIDAR K LIE (1998), "Ethics of Placebo-Controlled Trials in developing Countries", *Bioethics*, 12 (4), 307-311
- ⁶ ANGELL M (1988), "Ethical Imperialism? Ethics in International Collaborative clinical research", *New England Journal of Medicine*, 319, 1081-1083
- ⁷ ANGELL M. (2000), "Investigator's responsibilities for human subjects in Developing countries", *New England Journal of Medicine*, 342, 967-969
- ⁸ RUTH MACKLIN (2001), "After Helsinki: Unresolved issues in International Research", *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 11 (1), 17-35
- ⁹ DE ZULUETA P (2001), "Randomized Placebo-Controlled trials and HIV infected pregnant women in Developing Countries, Ethical Imperialism our Unethical Exploitation?" *Bioethics*, 15, 289-311
- ¹⁰ DAVID WENDLER, EZEKIEL J AND AL (2004), "The standard of care debate: Can research in Developing countries be both ethical and responsive to those countries health needs?" *Health policy and Ethics Forum*, 94 (6), 923-92
- ¹¹ BEHZAD HASSANI (2005), "Trials by fire: the case of unethical clinical trials in the countries of the South", *Philosophy and Medicine University of Toronto Medical Journal*, 82, (3), 212-216
- ¹² BAKER R (1998), "A theory of International Bioethics: the Negotiable and the Non-negotiable", *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 8, 233-273
- ¹³ SPERLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW ET AL (1996), "Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant", *New England Journal of Medicine*, 335, 1621-29
- ¹⁴ "Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of

Zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus"(1994), *Morbidity Mortality Weekly Report*, 43, 1-20

¹⁵ OMS (1994), "Recommendations from the meeting on mother-to-infant transmission of HIV by use of antiretroviral", Genève, Organisation Mondiale de la Santé

¹⁶ PHANUPHAK, PRAPHAN (1998), "Ethical Issues in Studies in Thailand of the Vertical Transmission of HIV", *New England Journal of Medicine*, 338, 834-35

¹⁷ ADVISORY COMMITTEE FOR ELIMINATION OF TUBERCULOSIS (1990), "The Use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis", *MMWR Morbidity Mortality Weekly Report*, 39, 9-12

¹⁸ BASS JB, FARER LS, HOPEWELL PC ET AL (1994), "Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children", *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 149, 1359-1374

¹⁹ WHALEN C, JOHNSON J.L., OKWERA A ET AL (1997), "A Trial of Three Regimens to Prevent Tuberculosis in Ugandan Adults Infected with the Human Immunodeficiency Virus", *New England Journal of Medicine*, 337(12), 801-808

²⁰ WAWER MJ, GRAY RH, QUINN TC AND AL (1999), "Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomized Community trial", *Lancet*, 353, 525-535

²¹ MUDUR G (2002), "Researchers question Ethics of Diabetes drug Trial", *British Medical Journal*, 325, 223

²² BHUTTA ZA (2002), "Ethics in International health research: a perspective from the developing world", *Bulletin World Health Organ*, 80 (2) Geneva

²³ GUY DURAND (1999), « Introduction Générale à la bioéthique, histoire, concepts et outils », Quebec, Fides et Cerf.

²⁴ ANNAS G. (2001), "Prominent Opinion: the ethics of International Research trials in the Developing World" *Journal of Medical Ethics*, 2, 7010

²⁵ LEIGH TURNER (2004), "Bioethics needs to rethink its agenda", *British Medical Journal*, 328 (7432), 175

²⁶ LE CODE DE NUREMBERG (1947), Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, (en ligne), http://www.frsg.qc.ca/fr/ethiquepdf_ethique/nuremberg_code (page consultée le 11 Nov 2006)

²⁷ ANNAS G, GRODIN M (1992), "The historical origins of the Nuremberg Code in The Nazi doctors and the Nuremberg Code", Ed Georges Annas and Michael Grodin, New-York Oxford University Press.

²⁸ WORLD MEDICAL ASSOCIATION (2004), World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human subjects, (en ligne), <http://www.wma.net/e/policy>, (page consultée le 15 Nov 2006)

ARTICLES

80

ARTICLES

- ²⁹ BRENNAN T(1999), "Proposed Revision to the Declaration of Helsinki- Will they Weaken the Ethical Principles Underlying Human Research?", *New England Journal of Medicine*, 341, 527-531
- ³⁰ EDITORIAL CANADIAN MED JOURNAL (2003), « Affaiblir la Déclaration d'Helsinki », *Canadian Medical Journal*, 169 (10), 999
- ³¹ ROTHMAN DJ (1982), "Were Tuskegee and Willowbrook studies in nature?", *Hastings Center Report*, 12(2), 5-7
- ³² THE NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH (1979), The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, (en ligne), <http://ohrs.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
- ³³ INSTITUTS DE RECHERCHE EN SANTÉ DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA (1998), Enoncé de Politique des Trois Conseils : Ethique de la recherche avec des êtres humains, (modifications en 2000, 2002, 2005) (en ligne), <http://pre.ethics.gc.ca/français/policystatement> (page consultée le 17 avril 2007)
- ³⁴ COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (2002), International Ethical Guidelines for Biomedical research involving human subjects, Geneva, CIOMS, (en ligne), http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.html, (page consultée le 11 Nov 2006)
- ³⁵ Projet Conjoint de l'Organisation Mondiale de la Santé et du Conseil International des Organisations des Sciences Médicales : Les déclarations de Manille, (en ligne), <http://infodoc.inserm.fr/ethique>, (page consultée 22 Nov 2006)
- ³⁶ UNIVERSITY OF WATERLOO ON LINE COURSE MATERIAL, Evolution of Protection of Human Participants in Research., (en ligne), www.research.uwaterloo.ca/ethics (page consultée 30 avril 2007)
- ³⁷ JOSEPH FLETCHER (1954), "Morals and Medicine", Princeton University Press
- ³⁸ DANIEL CALLAHAN (1986), « L'Éthique biomédicale aujourd'hui, Ethique et Biologie », Paris Edition du Centre de la Recherche scientifique, p 48.
- ³⁹ KOTTOW MH (2002), "Who is my brother's keeper?" *Journal of Medical Ethics*, 28, 24-27
- ⁴⁰ HASTING CENTER REPORT (2004), PARTICIPANTS IN THE 2001 CONFERENCE ON ETHICAL ASPECTS OF RESEARCH IN DEVELOPING COUNTRIES , "Moral Standards for Research in Developing Countries: From « reasonable Availability » to « Fair Benefits »", *Hasting Center Reports*, 34(3), 17-26
- ⁴¹ ELIANE S. AZEVEDO, ENEIDA DE MORAES (2002), "Decisions in circumstances of Poverty", *Eubios Journal of Asian and International Bioethics*, 2, 105-107
- ⁴² BENATAR SR, SINGER PA (2000), "A new look at international research ethics", *British Medical Journal*, 321, 824-826
- ⁴³ THE LANCET EDITORIAL