

AVANTAGES ET LIMITES DE L'UTILISATION DES OBSERVATOIRES DE POPULATION COMME PLATEFORME D'ESSAIS CLINIQUES

Jean-Philippe CHIPPAUX ¹

Les observatoires de population et les essais cliniques s'appuyant sur des méthodologies voisines, notamment le suivi de cohortes, et s'étant développés presque simultanément au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, il a pu sembler commode, sinon logique, de les associer. S'il est vrai que certains aspects sont communs et que chacun peut bénéficier des atouts de l'autre, leurs objectifs propres se traduisent par des contraintes fortes pouvant les pénaliser, voire conduire à leur désagrégation.

L'observatoire de population de Niakhar, créé en 1962, a toujours participé à des études épidémiologiques (nutrition, incidence d'endémies et diffusion d'épidémies) ou cliniques (essais cliniques de vaccins, notamment). Ce recul de plusieurs décennies de fonctionnement permet aujourd'hui d'évaluer les avantages et inconvénients du rapprochement de ces deux démarches.

Après la description des objectifs et méthodes propres aux observatoires de population et aux essais cliniques, je rappellerai les points de convergence et de divergence susceptibles de faciliter leur fusion ou d'expliquer leur désintégration. Enfin, je terminerai par quelques suggestions destinées à lever ces hypothèques.

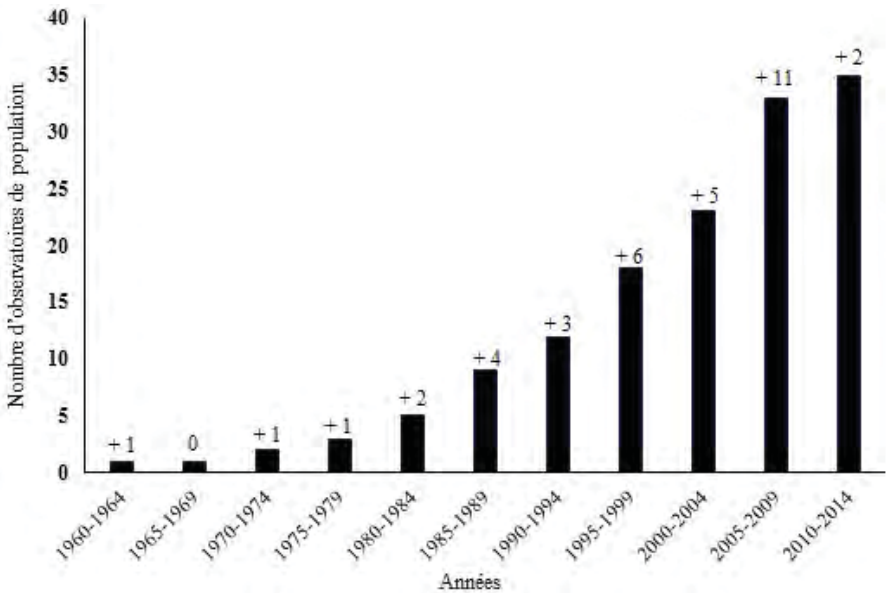
Des observatoires de population aux HDSS : l'exemple de Niakhar

Le concept des observatoires démographiques, dans leur actuelle structuration, est apparu au cours des années 1950. Le système de suivi démographique (Demographic Surveillance System ou DSS) se fonde sur le recueil longitudinal de données au sein d'une population incluant tous les membres d'une

1 MERIT, IRD, Université Paris Descartes, Sorbonne, Paris, France.

communauté sans exclusive ². Des procédures standardisées encadrent la collecte, le classement, la conservation, l'analyse et la présentation des informations pour faciliter les comparaisons diachroniques et géographiques. L'utilité des observatoires s'est rapidement imposée dans les régions où l'état civil était rudimentaire, les recensements difficiles, la notification des événements sanitaires inexistante et les ressources faibles. La création de tels observatoires a donc connu une croissance exponentielle, en Afrique surtout, depuis 1960 (Graphique 1).

Graphique 1. Évolution du nombre des observatoires de population de 1960 à 2014

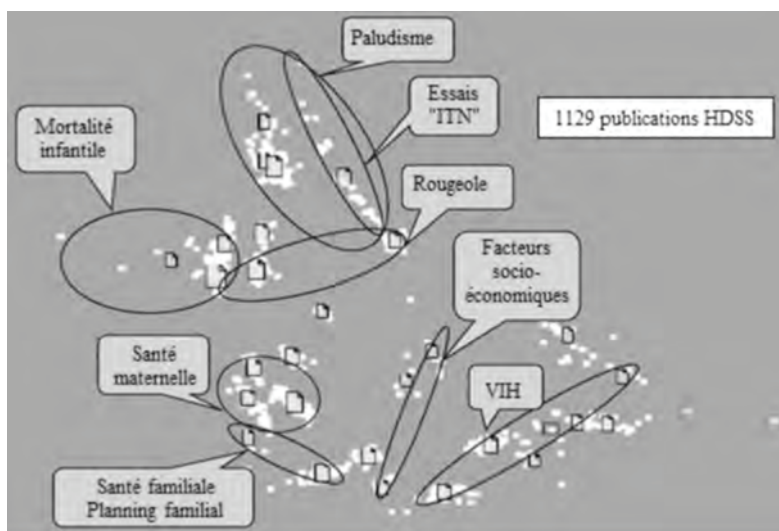


Source : www.indepth-network.org

La dénomination en système de suivi démographique et sanitaire (HDSS pour Health and Demographic Surveillance System) à partir de 1998 ne fait que confirmer l'intérêt majeur des observatoires de population pour la recherche en santé publique ainsi qu'en atteste la grande majorité des publications issues du réseau INDEPTH (SANKOH & BYASS 2012 ; Figure 1). Ce dernier regroupe 47 sites (<http://www.indepth-network.org/>, consulté le 6 juin 2014), dont 36 en Afrique (cf encadré 6.1).

2 Le DSS se distingue en cela du suivi de cohorte sélectionnée sur une pathologie ou des facteurs de risques supposés (voir SCHULTZ 1977, pour l'évocation des premières cohortes apparues au début du XX^e siècle). De plus, ce type de suivi est limité dans le temps en fonction des objectifs, alors que le DSS n'a pas de terme fixé a priori.

Figure 1. Distribution thématique des 1 129 articles publiés jusqu'à 2009 par les sites de suivi démographique et de santé (HDSS)



Source : www.indepth-network.org, consulté le 6 juin 2014

L'objectif principal de l'observatoire de population de Niakhar était à l'origine de fournir aux autorités sénégalaises des éléments démographiques fiables en milieu rural. Les données sont collectées à partir d'un questionnaire standardisé administré dans chaque concession de la zone. Tout en conservant son format original, le formulaire d'enquête s'est étendu à des variables épidémiologiques, économiques et sociales, et a été numérisé à partir de 2007. Le périmètre géographique de l'observatoire, tel que nous le connaissons aujourd'hui, a été définitivement fixé en 1981. Les intervalles de passages, en moyenne trimestriels, ont évolué au cours du temps en fonction des ressources financières et des activités, notamment les évaluations d'interventions et les essais cliniques de vaccination.

Le fonctionnement du HDSS de Niakhar suit les procédures classiques : les données recueillies sur le terrain sont saisies dans une base de données (aujourd'hui cette étape est remplacée par un enregistrement direct sur Tablet PC), vérifiées, validées, verrouillées, analysées et publiées sous forme agrégée. Des autopsies verbales formalisées sont effectuées pour tous les décès (CHIPPAUX 2009). Les données sont disponibles après requête et justification de leur utilisation. Leur valorisation est soumise à la charte et au règlement intérieur qui ont été adoptés en 2004.

Des essais cliniques à la recherche biomédicale : la plateforme d'essais cliniques de Niakhar

L'histoire des essais cliniques, même si certains remontent au XVIII^e siècle ³, commence véritablement au début des années 1950. Les essais cliniques constituent un outil essentiel de l'épidémiologie expérimentale (MARKS 1999). Ils mesurent les performances d'une intervention : efficacité, tolérance, acceptabilité d'un médicament ou d'un vaccin le plus souvent, mais aussi d'un dispositif ou d'une stratégie de prévention (cités plus loin). La fiabilité du résultat de l'essai clinique repose sur une comparaison statistique entre un groupe traité et un groupe témoin. Tous les paramètres, hormis l'intervention, doivent être identiques dans les deux groupes. De plus, l'ensemble de la gestion de l'intervention est standardisé avant celle-ci (par la randomisation), pendant (grâce à l'égalité des procédures) et après (au moyen d'une analyse rigoureuse). En raison de la complexité des méthodes utilisées, en particulier éthiques et logistiques, des plateformes se sont développées à partir des années 1990 pour réaliser les essais cliniques. Elles réunissent généralement des infrastructures adaptées aux besoins des essais cliniques et une équipe formée aux techniques spécifiques de la recherche clinique, connaissant bien le milieu et la population. Au début des années 2000, les essais cliniques ont été inclus dans la « recherche biomédicale » encadrée par les législations nationales ⁴ et de nombreux textes internationaux ⁵. La plupart des plateformes d'essais cliniques se sont constituées en centre de recherches cliniques (CRC) dont il existe différents modèles selon les pays, tous basés sur les mêmes principes. Depuis une vingtaine d'années, le nombre d'essais cliniques s'est considérablement accru en Afrique, notamment en raison d'un coût plus faible et de certaines facilités administratives (CHIPPAUX 2004). En Afrique, la majorité des études cliniques se déroulent dans des HDSS, comme le confirme la distribution géographique des essais cliniques qui est superposable à celle des HDSS (Figure 2).

Depuis les années 1960, l'observatoire de population de Niakhar a connu des essais vaccinaux contre la rougeole, l'hépatite B, la coqueluche, la méningite et la grippe, plus rarement des essais de prévention, comme la distribution de moustiquaires imprégnées ou le traitement préventif intermittent contre le paludisme chez les enfants. Ces études ont été coordonnées et exécutées par les responsables et personnels de l'observatoire, en supplément de ses activités

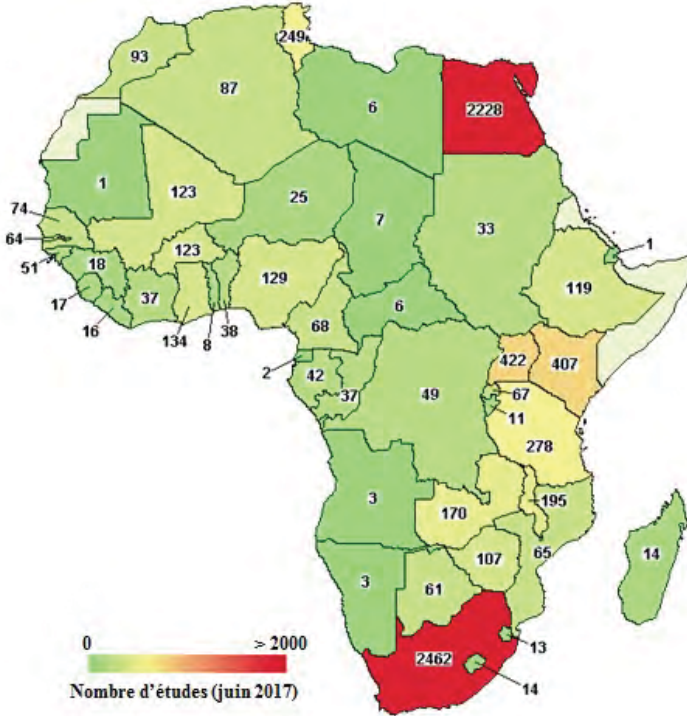
3 LIND en 1747, montre l'efficacité de la consommation d'agrumes dans la prévention du scorbut dans la marine britannique (voir CHIPPAUX 2004).

4 Voir pour la France, le Code de la Santé Publique (dont la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite Loi Huriet-Sérusclat, et ses modifications ultérieures en 1994, 2002 et 2012).

5 Code de Nuremberg, Déclaration d'Helsinki et ses révisions, Déclaration de Manille, Charte de l'Agence nationale de recherche sur le Sida, Déclaration de Berne, etc. (voir CHIPPAUX 2004).

propres. Les moyens complémentaires spécifiques étaient mis à disposition par les promoteurs en fonction d'un cahier des charges.

Figure 2. Distribution géographique des essais cliniques en Afrique



Source : site “clinicaltrials.gov”, National Library of Medicine, consulté le 24 avril 2018
<https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map/click?map.x=555&map.y=35&map=AF&mapw=1154>

Adéquation et rapprochement entre HDSS et CRC

L'association entre HDSS et CRC apparaît comme une coopération profitable aux deux. De nombreuses procédures sont communes, notamment celles qui servent au suivi de cohorte, et permettent la mutualisation de leurs moyens, à commencer par la compétence du personnel et la logistique. La collaboration entre HDSS et CRC favorise une optimisation du recueil et de l'exploitation des données, notamment en réalisant une économie d'échelle, une répartition des charges et un partage des ressources.

Pour le HDSS, l'apport financier que représente un essai clinique est considérable et représente un argument décisif pour sa survie, voire la justification principale de son maintien. De plus, les informations collectées lors des essais cliniques – lorsqu'elles sont accessibles – alimentent sa base de données.

Pour le CRC, les apports du HDSS sont nombreux. Outre les infrastructures et la logistique déjà disponibles, le HDSS constitue une réserve de sujets et/ou de patients favorisant un recrutement rapide et ciblé. Le personnel du HDSS possède une expertise et une connaissance du terrain qui réduisent significativement les temps de formation et assurent une réalisation rapide des objectifs. En outre, le HDSS dispose d'une masse d'informations pertinentes qui vont faciliter l'identification et le recueil des variables de comparaison ou des critères de décision. Les investigateurs et les promoteurs des essais cliniques en tirent bénéfice pour effectuer des comparaisons avec d'autres études, passées, présentes ou futures.

Risques et limites du rapprochement entre HDSS et CRC

En théorie, la fonction du HDSS se limite à l'observation. Davantage qu'un simple objectif, cela constitue sa force principale dans la mesure où il devient dépositaire d'une base de données qu'il crée, nourrit et gère en fonction de ses mandats. L'une des conséquences est que les HDSS doivent s'inscrire dans la durée si l'on veut en tirer un maximum de bénéfices et un recul suffisant pour parvenir à des résultats valides et robustes. Cependant, toute ingérence impacte l'évolution naturelle de la population observée. S'il est acceptable – et même éthiquement souhaitable – de favoriser des interventions apportant une amélioration significative des conditions de vie des populations, il n'entre pas dans les attributions du HDSS de les promouvoir, ni de les entreprendre (voir les ambiguïtés et conséquences d'une telle démarche dans l'ouvrage d'OUVRIER paru en 2014).

En principe, le CRC a pour mission d'effectuer des études expérimentales en se fondant sur des méthodes rigoureuses ⁶, pour répondre à une question scientifique originale. D'une part, ces études comportent des techniques invasives et répétées (examens cliniques, prélèvements biologiques, administration de médicaments parfois injectables, rendez-vous fixes, etc.). D'autre part, des contraintes et une obligation de résultat s'imposent à l'ensemble des acteurs. Par exemple, l'étude clinique sera limitée dans le temps pour respecter le calendrier, l'homogénéité des recrutements ou les contraintes méthodologiques, davantage que pour des raisons budgétaires ou logistiques.

La couverture d'une population par un HDSS associé à un CRC entraîne un risque important de cumul des procédures se traduisant par des conduites qui peuvent être perçues comme gênantes, voire coercitives, tant par le personnel que par la population. Ce sentiment se développe sur la base de perceptions insidieuses, bien que parfois justifiées : déséquilibre entre les ressources de

6 C'est, notamment, le cas des essais cliniques explicatifs, c'est-à-dire contrôlés, qui sont destinés à prouver l'efficacité d'une intervention autant qu'à identifier la cause d'un phénomène (voir à ce sujet SCHWARTZ & LELLOUCH 1967).

l'HDSS et du CRC, ordre des priorités modifié, entorses à l'éthique, conflits d'intérêts, etc.

Les financements mis à la disposition des CRC pour mener des essais cliniques sont généralement sans commune mesure avec les budgets des HDSS. Il en découle des comportements très différents, par exemple le niveau de rémunération du personnel ou les indemnités et « motivations » octroyées aux sujets inclus dans les études cliniques, ces dernières ne se pratiquant pas – *a priori* – dans les HDSS. De telles disparités peuvent être source de conflits ou de frustrations, à moins qu'elles ne conduisent à des abus dont le HDSS fera les frais à terme.

Concilier les objectifs des deux entités nécessite des aménagements dans leur agenda et leurs priorités, ce qui se traduit par des concessions plus souvent faites par le HDSS que par le CRC. Par exemple, le chronogramme des essais cliniques prend souvent le pas sur celui des enquêtes de routine du HDSS. Le suivi des cohortes du CRC est généralement plus insistant, nécessitant la recherche active des sujets, ce qui est rarement le cas lors de l'administration des questionnaires du HDSS.

Les choix thématiques ou la gestion des opérations de terrain sont souvent source d'antagonismes. Le consortium HDSS-CRC ne saurait, par exemple, approuver des projets mettant en péril leurs objectifs et fonctionnements respectifs. Il n'acceptera pas, non plus, la mise en œuvre d'un projet de recherche clinique n'intéressant pas directement la population locale (pathologie rare ou inexistante au sein des habitants de la région, produit dont l'accessibilité ultérieure ne serait pas garantie par le promoteur, etc.).

Le contrôle de l'information et des bases de données reste un point de divergence fréquent. Le CRC est généralement soumis par le promoteur à des règles strictes de confidentialité et de protection des données. L'anonymat, impératif dans le cadre des essais cliniques, n'est pas réciproque lorsque le HDSS doit ouvrir ses fichiers aux clients potentiels lors de la préparation du protocole ou des enquêtes menées par le CRC. En conséquence, la circulation des informations – et leur exploitation – sont plus fréquemment en faveur du CRC qui les sollicite auprès du HDSS dans le cadre de ses études cliniques, sans toujours restituer ses propres résultats, ni les partager avec les responsables du HDSS qui ont pourtant bien souvent contribué activement à leur recueil. Il n'est, en effet, pas rare que les promoteurs et investigateurs des essais cliniques s'attribuent les résultats sans citer la contribution décisive du personnel du HDSS.

La concurrence entre les études peut compromettre les projets concernés et la stabilité du HDSS. Deux interventions simultanées sur des maladies voisines ou au sein de la même population peuvent biaiser le recrutement et l'observation. L'administration d'un vaccin ou d'un traitement contre une maladie influencera toute évaluation ultérieure sur l'affection concernée, de même qu'une action

intégrée non spécifique, la distribution de moustiquaires imprégnées, par exemple, aura des conséquences difficilement prévisibles.

Un afflux de projets peut survenir soit au niveau du HDSS, qui souhaite valoriser ses atouts, soit ponctuellement au sein de groupes attractifs pour des raisons diverses : intervention antérieure, bonne accessibilité, large volontariat, meilleures infrastructures, etc. Le HDSS peut ainsi se trouver saturé et négliger des tâches essentielles à sa mission. Enfin, la répartition des activités entre investigateurs – pour se limiter à cet aspect – entraîne inéluctablement un risque de conflits d'intérêts entre chercheurs, notamment en ce qui concerne la propriété ou la priorité des résultats et leur valorisation, surtout pour ceux qui officient alternativement dans les deux structures.

Gestions des contraintes et conflits d'intérêts

La standardisation des tâches effectuées par le HDSS et/ou le CRC apporte une garantie d'exhaustivité, de fiabilité, de sécurité et d'objectivité qu'une équipe d'investigation limitée par son sujet de recherche et des impératifs logistiques ou temporels ne peut assumer. Dans la mesure où les tâches sont en majorité identiques et qu'elles nécessitent des moyens communs, la fusion du HDSS avec le CRC est souhaitable, malgré les points de divergence. La concentration entre les mains d'une même direction des responsabilités et des moyens à la disposition de chacun réduit les risques de dérives et de conflits.

La gestion des bases de données doit être centralisée. Leur sécurisation est obtenue par l'emploi de mots de passe, la réglementation des accès et des indicateurs signalant l'origine, la date et le contenu des interrogations effectuées. L'anonymat des informations contenues dans la base de données est garanti par des procédures d'anonymisation de type cryptage/hachage.

À Niakhar, une charte et des conventions de collaboration permettent de clarifier les relations entre tous les acteurs, y compris la population, en fonction des recherches entreprises et des retombées attendues.

Un règlement intérieur précise les procédures à suivre à chaque étape d'une étude, depuis les phases préliminaires destinées à en évaluer la faisabilité jusqu'à la valorisation des résultats, ce qui comprend la demande des autorisations délivrées par les instances nationales sur l'éthique et la protection des données personnelles, les publications scientifiques, la déclaration de brevets, la vulgarisation et la restitution à la population. Les procédures sont décrites en détail dans des documents appropriés (*Standard Operating Procedures* ou SOP) en privilégiant autant que possible une certification reconnue internationalement.

Enfin, un comité de pilotage, ou l'équivalent, commente et valide les priorités scientifiques, les orientations techniques (notamment au niveau du recueil des données, de la conservation des prélèvements ou de la valorisation), les

investissements importants et le suivi des activités. Il est plus particulièrement chargé d'évaluer le choix des thématiques, éventuellement celui des études, ainsi que les résultats des recherches cliniques et leur valorisation.

Conclusion

L'intérêt d'adosser un CRC à un HDSS provient autant de la simplification des procédures que de l'éventail des services offerts. La convergence entre HDSS et CRC apparaît raisonnable sur un plan scientifique, logistique et financier. Si l'histoire naturelle du parasitisme nous enseigne que la coopération véritable et désintéressée n'existe pas, elle nous rappelle que toute association tire bénéfice du respect de l'hôte. La fusion entre HDSS et CRC – avec une direction commune et une centralisation des ressources – est sans doute le plus sûr moyen de réussir la greffe.

La sanctuarisation du recueil, de l'analyse et de la valorisation des données constituait l'engagement et le rôle de l'Unité de Service « Espace de recherche intégrée sur la santé des populations » devenue « Suivi démographique, épidémiologique et environnemental » qui a géré, entre 2000 et 2008, l'observatoire de population de Niakhar et organisé la plateforme d'essais cliniques qui y fonctionnait. Une structure appropriée, quel que soit son statut, devrait prendre la suite et réunir les conditions assurant la délicate harmonie entre deux entités complémentaires, mais comportant de forts antagonismes.

Références

- CHIPPAUX J.-P., 2004, *Pratique des essais cliniques en Afrique*, Paris, IRD, 288 p. [coll. "Didactiques"].
- CHIPPAUX J.-P., 2009, « Conception, utilisation et exploitation des autopsies verbales », *Médecine Tropicale* 69, 2, 143-150.
- MARKS H.M., 1999, *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, Paris, Institut Synthélabo, 352 p. [coll. "Les empêcheurs de penser en rond"].
- OUVRIER A., 2014, *Faire de la recherche médicale en Afrique. Ethnographie d'un village-laboratoire sénégalais*, Paris, IRD-Karthala, 228 p. [coll. "Médecines du Monde"].
- SANKOH O., BYASS P., 2012, "The INDEPTH Network: Filling Vital Gaps in Global Epidemiology," *International Journal of Epidemiology* 41, 3, 579-588.
- SCHULTZ M. G., 1977, "Joseph Goldberger and Pellagra," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 26, 5 Pt 2 Suppl., 1088-1092.
- SCHWARTZ D., LELLOUCH J., 1967. "Explanatory and Pragmatic Attitudes in Therapeutic Trials." *Journal of Chronic Diseases* 20, 8, 637-648. Réédité en 2009. *Journal of Clinical Epidemiology* 62, 5, 499-505.

Éditeurs scientifiques
Valérie Delaunay Alice Desclaux Cheikh Sokhna

NIAKHAR

Mémoires et perspectives

Recherches pluridisciplinaires
sur le changement en Afrique



Pour référencer cet ouvrage :

Delaunay V., Desclaux A., Sokhna C. (éd.), 2018. *Niakbar, mémoires et perspectives. Recherches pluridisciplinaires sur le changement en Afrique*. Marseille et Dakar, Éditions de l'IRD et L'Harmattan Sénégal, 535 p.

Cet ouvrage peut être téléchargé gratuitement sur les sites des Éditions de l'IRD et de Horizon Pleins Textes, la base de ressources documentaires de l'IRD.

<http://www.editions.ird.fr/>

<http://www.documentation.ird.fr/>

Il peut être librement imprimé ou photocopié pour des usages non commerciaux.



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Mise en pages et composition :

Charles BECKER

Légendes et crédits pour les illustrations de couverture



- Ligne 1* - © Paul Whitney. Baobab, 2014
- © Stéphane Brabant. Piste Niakhar-Bambey, 2006
- © Stéphane Brabant. Cour, 2006
- © Paul Whitney. Classe, 2014
- Ligne 2* - © Élisabeth Ambert. Femmes et enfants dans une concession à Niakhar lors d'une enquête démographique, 2003
- © Paul Whitney, L'embouche bovine, zébus en stabulation, 2014
- © Valérie Delaunay. Enquête démographique, octobre 2012
- © Stéphane Brabant. Champ de mil, 2006
- Ligne 3* - © Paul Whitney. Consultation au dispensaire, 2014
- © Stéphane Brabant. 2006. Chambre d'une jeune maman
- © Jean-Jacques Lemasson. Travaux champêtres dans la région de Niakhar : récolte et stockage des épis de mil, 2000
- © Stéphane Brabant. Préparation du mil, 2006

© L'Harmattan-Sénégal - 2018
10 VDN, Sicap Amitié 3, lot. Cité Police
Dakar, Sénégal
<http://harmattansenegal.com>
senharmattan@gmail.com
ISBN : 978-2-343-15671-2
EAN : 9782343156712

et

© IRD - 2018
44 Bd de Dunkerque
13572 Marseille Cedex 02
<http://www.ird.fr>
editions@ird.fr
ISBN : 978-2-7099-2671-3
EAN : 9782709926713