

Information et recueil du consentement parental au Niger

Gérard Campagne *, Jean-Philippe Chippaux **, Amadou Garba ***

Le recueil du consentement informé est une procédure désormais indispensable lors de toute recherche clinique. Les origines et les justifications de cette décision ont fait l'objet d'une abondante littérature. Les modalités et les limites des procédures actuellement recommandées sont à l'origine de nombreuses controverses portant sur chacun des trois termes : *recueil*, impliquant une démarche invasive de l'investigateur, *consentement*, nécessitant une approbation sans réserve du sujet, et *informé*, supposant la compréhension d'enjeux clairement exposés.

Les universalistes mettent l'accent sur la protection individuelle des personnes et soutiennent qu'elle doit être acquise indépendamment des cultures locales, même si formellement ils recommandent d'adapter son obtention aux pratiques du pays où se déroulent les recherches. À l'opposé, les culturalistes ou relativistes considèrent que l'éthique est enracinée dans les convictions religieuses, philosophiques ou socioculturelles et qu'elle se forge en réaction à une expérience collective historique dont elle ne peut s'affranchir. En outre, certains courants de pensée fondent la décision sur divers critères parmi lesquels les objectifs (utilitarisme qui introduit la notion de rapport risque/bénéfice), le libre arbitre (existentialisme qui suggère un choix personnel par rapport au vécu), l'emprise de l'environnement naturel et social (contextualisme qui distingue l'étiologie de la cause) ou la justice distributive (qui défend une équitable répartition des contraintes et des avantages). Ce débat s'ouvre sur une dialectique du consentement : privilégier la personne au risque de la couper de son groupe ou favoriser le consentement collectif en limitant l'autonomie de l'individu.

À l'occasion d'un essai vaccinal mené à Niamey (Niger) chez des nourrissons [Campagne *et alii*, 1999 b], le consentement informé des parents a été recueilli selon les critères éthiques édictés pour les pays industrialisés. Au cours de l'étude, de sérieuses difficultés de recrutement, en grande partie liées à la procédure de recueil du consentement informé, ont été rencontrées. C'est cette expérience qui est rapportée ici. Elle permet de dégager certains aspects particuliers et de suggérer de nouvelles procédures.

* Médecin épidémiologiste, Coopération française, Cermes, Niamey, Niger.

** Médecin de santé publique, Directeur de recherches, IRD, Dakar, Sénégal.

*** Médecin épidémiologiste, Cermes, Niamey, Niger.

Étude de cas

Contexte et environnement

La méningite à méningocoque est une infection cérébro-spinale due à une bactérie, *Neisseria meningitidis* ou méningocoque, dont la présence dans le rhinopharynx est habituellement asymptomatique et la transmission strictement interhumaine. L'épidémiologie des épidémies africaines de méningite à méningocoque a été décrite par Lapeyssonnie [1963]. Elles sont récurrentes et surviennent dans la zone inscrite entre les isohyètes 300 à 1 100 millimètres au centre de laquelle se trouve Niamey. Elles sont favorisées par certaines conditions climatiques, notamment l'harmattan, vent sec et chargé de poussières qui fragilisent les muqueuses des voies respiratoires et facilitent le passage de la bactérie dans le sang, les contacts qui accentuent la transmission et la diminution de l'immunité collective due aux naissances. Les sujets les plus exposés sont les jeunes de moins de 20 ans et les personnes vivant en communauté, surtout si la promiscuité est grande et l'hygiène défectueuse. La maladie est bien connue des populations sahéliennes en raison de la fréquence des épidémies; peu de temps avant cet essai, une épidémie de méningite avait provoqué, de janvier à avril 1995, plus de 2 000 cas et près de 250 décès pour lesquels l'étiologie avait été confirmée [Campagne *et alii*, 1999 a].

Il existe, depuis le début des années soixante-dix, un vaccin très bien toléré et efficace chez les sujets de plus de 2 ans mais peu immunogène chez le nourrisson en raison du manque de maturation du système immunitaire. Bien que bon marché (environ 30 centimes d'euro la dose à l'époque de l'essai), il est utilisé parcimonieusement pour diverses raisons discutées par ailleurs [Chippaux, 2001 a; Chabalié *et alii*, 2001].

Un nouveau vaccin, constitué du même polysaccharide que le vaccin classique mais conjugué, c'est-à-dire fixé sur une protéine fortement immunogène, permettrait d'envisager une réponse immunitaire complète dès la naissance et donc de réviser fondamentalement la stratégie de contrôle des épidémies de méningite en Afrique [Chippaux *et alii*, 2002]. Le promoteur de ce vaccin a donc proposé d'évaluer le vaccin conjugué chez des nourrissons dans le cadre d'un essai clinique randomisé en comparaison avec le vaccin polysaccharidique classique. Cet essai clinique s'est entièrement déroulé à Niamey, capitale du Niger peuplée à cette époque d'environ 650 000 habitants. L'investigateur était le Cermes, un centre de recherche nigérien spécialisé dans l'étude des méningites dépendant de l'Organisation de coordination et de coopération pour la lutte contre les grandes endémies (OCCGE), ayant déjà une solide expérience des essais cliniques [Chippaux, 1998].

Description de l'essai

L'essai clinique était conçu selon les critères et les normes définies par les institutions fédérales américaines: National Institutes of Health, Centers for Disease Control et Food and Drug Administration¹. Le protocole a été soumis à plusieurs

¹ Il suivait, en outre, les recommandations de la déclaration d'Helsinki, de celle de Manille et des bonnes pratiques cliniques.

comités d'éthique, dont ceux de l'OMS et du Niger, et a suivi la procédure d'autorisation des nouveaux médicaments de l'Institutional Review Board des États-Unis. L'essai a été contrôlé par la FDA *via* l'Investigational New Drug qui exerce une surveillance active (questionnaire périodique sur le déroulement de l'essai). En outre, l'essai a subi un audit interne de la part du promoteur. Le financement de l'essai provenait en majeure partie du promoteur, avec un soutien important de la Coopération française et de l'Institut de recherche pour le développement et, plus modeste, de l'OCCGE et de l'État nigérien.

Les enfants étaient recrutés parmi les consultants du centre de santé maternelle et infantile attaché au Cermes. Les femmes enceintes étaient informées à la fois des risques de la méningite et de cet essai clinique. À la naissance de l'enfant, la mère était invitée à se rendre au Cermes pour visionner un film en zarma, la langue la plus parlée à Niamey, décrivant l'essai clinique. Chaque étape du protocole était précisée, notamment les prélèvements sanguins avec visualisation du sang s'écoulant dans un tube. Des explications complémentaires pouvaient être demandées au personnel du Cermes affecté à plein-temps à cet essai. En cas d'intérêt manifesté par la mère, celle-ci était accompagnée chez elle en voiture par un membre du personnel médical afin de noter l'adresse. Le protocole était alors expliqué à la famille, en particulier au père de l'enfant. Une copie du consentement, en français, était remise à la famille qui pouvait ainsi l'examiner et se le faire traduire ou commenter par des personnes indépendantes. Deux jours plus tard, un membre de l'équipe médicale venait rechercher la mère et l'enfant en cas d'accord. Après un examen clinique permettant de confirmer que l'enfant remplissait les critères d'inclusion, les deux parents devaient signer le formulaire de consentement. Si aucun des deux n'était en mesure de signer, ils apposaient leurs empreintes digitales et un témoin étranger à l'essai sachant lire et écrire attestait qu'ils avaient reçu toute l'information en écrivant leur nom, le sien et en signant. Dans le cas des mères célibataires, ou en cas d'absence prolongée du père (migrant saisonnier ou économique), seul l'accord de la mère était demandé.

L'essai clinique s'est déroulé de mars 1997 à septembre 2000. Les nourrissons, dès leur inclusion, étaient répartis, au hasard et en double insu, en six groupes dont un groupe témoin, pour tester différents schémas vaccinaux. Trois prélèvements sanguins ont été effectués pour comparer les titres d'anticorps dans les différents groupes. Les effets indésirables immédiats ont été surveillés sur les lieux de la vaccination pendant trente minutes après l'injection de vaccin. Les effets indésirables tardifs ont été recherchés par des auxiliaires spécialisés lors de visites domiciliaires effectuées un et trois jours après la vaccination.

Le texte du consentement, élaboré par le promoteur et l'investigateur principal, répondait aux critères de la FDA et des divers comités d'éthique. Il comportait 2300 mots. Un premier paragraphe (représentant 15 % du texte) détaillait la symptomatologie de la méningite, décrivait le vaccin polysaccharidique classique et ses limites ainsi que le vaccin conjugué et ses avantages. Un deuxième paragraphe (5 %) évoquait des essais vaccinaux antérieurs de même que les phases 1 et 2 menées avec le vaccin conjugué, respectivement aux États-Unis et au Niger. Le troisième paragraphe (25 %, le plus long) concernait les procédures de l'essai, lesquelles étaient ensuite résumées dans un paragraphe distinct (8 %). Les risques et

bénéfices occupaient deux paragraphes (respectivement 9 et 10 %). Refus de participer (3 %), questions et personnes contact (7 %), confidentialité (9 %) et abandon en cours d'étude (9 %) étaient distribués en autant de paragraphes.

Suite à une réduction inquiétante du recrutement, une évaluation de ces différentes procédures a été conduite. Elle a consisté en une observation de chaque étape du recueil de consentement et en entretiens informels avec quelques mères. Un questionnaire ouvert a été soumis au personnel de santé nigérien afin de décrire leur perception des problèmes identifiés. Les recrutements ont pu reprendre à la suite d'une action de communication menée conjointement avec le ministère de la Santé publique. Un séminaire d'information a été organisé à l'intention du personnel des centres de vaccination de la commune I de Niamey dont dépendait le Cermes. Une campagne de presse (journaux, radio et télévision) sur les activités du Cermes et les dangers des méningites a été complétée par une opération de proximité menée par les « femmes relais » rémunérées, choisies dans la communauté et chargées d'animer des réunions de quartier où l'information était débattue.

Résultats

Le constat le plus important – et qui a motivé l'enquête d'évaluation – est l'arrêt du recrutement après un trimestre de déroulement satisfaisant de l'essai. L'apparition de rumeurs à l'encontre du Cermes et de l'essai nous a incités à ajourner ce dernier pendant six mois et à le reprendre après la campagne d'information. Toutefois, le recrutement est resté plus faible que lors du premier trimestre et n'a jamais été régulier.

Les conséquences ont été importantes, autant en raison du retard de l'essai qu'en termes de contraintes logistiques et financières. La réduction de la cohorte a été de 11 % le 10^e mois (deuxième prélèvement) et de 29 % au 24^e mois. Il faut noter qu'une épidémie de méningite survenue en 2000 a entraîné une campagne de vaccination de masse qui a conduit à exclure 10 % de l'effectif lors de la phase ultime de l'essai.

En revanche, la mortalité chez les enfants inclus (24 décès sur 618, soit 3,9 %) a été significativement inférieure à la mortalité des enfants du même âge dans la ville de Niamey au cours de la même période (environ 15 %). Cela s'explique en grande partie par la surveillance exercée sur les enfants participant à l'étude et la prise en charge médicale gratuite des sujets. Au total, six cas de méningite, dont deux décès, ont été observés chez les enfants de l'essai; cependant, aucun cas de méningite dû à l'un des méningocoques entrant dans la composition du vaccin n'a été diagnostiqué. Il n'a pas été remarqué de différence statistique de réactions immédiates ou différées entre les enfants en fonction des groupes [Chippaux *et alii*, en cours de publication].

Une première vague de refus était observée lorsque les mères visionnaient le film et voyaient le prélèvement sanguin. Cette réaction avait justement pour objectif d'écarter d'emblée de l'essai les personnes rejetant la prise de sang quelle qu'en soit la raison.

L'explication de l'essai aux parents a posé de nombreux problèmes tout au long de l'étude. L'absence de traduction validée et écrite en zarma ou en hausa a

entraîné une gêne considérable et des biais nombreux. La transcription orale avait été préparée et encadrée, mais la durée moyenne de l'entretien était plus courte que ne pouvait le laisser prévoir la complexité des explications prévues. Peu de parents (environ 20 % d'après nos estimations) ont pu prendre connaissance du texte en français faute de savoir lire et de maîtriser suffisamment cette langue. L'enquête a révélé les approximations utilisées lors de la traduction du texte du consentement et dans les explications fournies aux parents. Elle a permis de préciser les causes de refus et d'expliquer les problèmes rencontrés lors du recueil du consentement.

Devant certaines expressions jugées choquantes ou péjoratives par l'interprète, une adaptation était préférée faisant plus directement appel à une image positive. Le mot « randomisation », technique systématiquement utilisée dans les essais cliniques mais difficile à expliquer, a été traduit par « loterie ». La notion de risque était également édulcorée et la phrase « il est cependant possible que votre enfant ne retire de cet essai aucun bénéfice pour sa santé » n'était jamais citée. Le terme « autorisation » remplaçait systématiquement celui de « consentement ». Le mot « essai », intraduisible en zarma selon nos informateurs, était substitué par celui d'« étude ».

Le recueil du consentement a également soulevé des difficultés. D'une part, de nombreux parents préféraient apposer leurs empreintes digitales et, d'autre part, certains de ceux qui ne savaient pas écrire exigeaient de signer, à l'aide d'un symbole ou d'une griffe. Le promoteur a rejeté ces consentements, exigeant une signature lisible et conforme au nom. De très nombreux documents nous ont été retournés pour de nouvelles signatures, alors que le suivi des nourrissons concernés était déjà commencé depuis plusieurs semaines. Une autre procédure de recueil de consentement, tenant compte du degré d'illettrisme, a été instaurée par le promoteur. Elle a entraîné de nouvelles réticences de la part des parents, notamment lorsque les investigateurs cherchaient à préciser leur niveau scolaire.

Les membres de l'équipe médicale ont énuméré un certain nombre de raisons qui expliquaient le refus de participer à l'essai. Le plus fréquent était bien la prise de sang, acte jugé plus douloureux et inutile que contraire à l'éthique ou à la religion. De nombreuses procédures ont jeté la suspicion sur l'essai lui-même : le film, la longueur du texte d'information, la prise en charge gratuite, la durée de l'essai (deux ans) semblaient inhabituels et, pour les parents, cachaient une difficulté, une toxicité ou un risque inavoué. En outre, le transport en voiture qui aurait dû être incitatif a été souvent refusé car il empêchait les mères de repartir en groupe. Parmi ces facteurs de défiance, la recherche des effets indésirables à domicile tient une place importante. Bien qu'acceptant la possibilité de survenue de réactions secondaires après la vaccination, la visite domiciliaire laissait entrevoir un danger particulier. Certains parents, en majorité des hommes diplômés, exprimaient une réserve ne comprenant pas pourquoi un vaccin occidental était testé en Afrique. Le terme de « cobaye » revenait souvent chez ces personnes. La suspicion a été renforcée par le fait que l'existence de l'essai n'était pas connue en dehors du personnel affecté à l'essai. Ce phénomène a probablement été majoré par la présence au Cermes d'une animalerie comportant une centaine de singes, ce qui a conduit à un amalgame entre études expérimentales et cliniques. De plus, l'incompréhension

devant la complexité du recueil du consentement, notamment la nécessité d'une signature « lisible », a conduit à de nombreux refus. Enfin, la possibilité d'abandon de l'essai après que l'accord a été donné, interprétée comme un manque de confiance, déstabilisait certaines mères.

Les raisons qui ont poussé les parents à participer à l'essai étaient généralement pragmatiques. Ceux qui avaient connu dans leur entourage des cas de méningite ou qui avaient entendu parler d'essais précédents menés au Cermes ont été convaincus sans difficulté. Certains ont également accepté pour bénéficier des soins gratuits pour leur enfant.

Il faut souligner que le niveau scolaire était significativement plus élevé chez les parents acceptant de participer à l'essai clinique que chez ceux qui étaient réticents ou qui ont définitivement refusé l'inclusion. Néanmoins, les critiques les plus virulentes à l'encontre des essais cliniques en général et de celui-ci en particulier provenaient de parents, souvent fonctionnaires, possédant un minimum d'éducation scolaire.

Discussion

Le nombre d'abandons ou de perdus de vue est resté dans les limites habituelles pour ce type d'essai clinique. En outre, considérés par les investigateurs et le promoteur comme indépendants de la méningite autant que du vaccin, les effets indésirables observés ne semblent pas avoir constitué un motif d'abandon. En revanche, malgré l'importance de la méningite dans le vécu des populations sahéliennes, la proximité d'une épidémie particulièrement sévère et les efforts de sensibilisation déployés, le rythme de recrutement a été inférieur de près de moitié de celui qui était prévu. Trois causes majeures de refus de participer à l'essai peuvent être dégagées : les prélèvements sanguins, la notion confuse d'expérimentation et les procédures de recueil de consentement.

Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins entraînent partout une réticence des personnes sollicitées ou de leur entourage. Le caractère agressif de la prise de sang est probablement le facteur le plus fréquemment avancé comme motif de refus. La douleur, la spoliation sanguine, considérée comme dangereuse quelle que soit la quantité prélevée, ou la simple vue du sang sont autant de raisons qui incitent la famille ou le sujet à refuser son consentement. Plus rarement, ce sont les principes religieux, notamment chez les adeptes de certaines sectes syncrétiques dont le nombre augmente en Afrique, qui constituent le blocage majeur. En pratique, cette dernière raison apparaît secondaire, d'une part, parce que ces personnes parviennent rarement au stade du recrutement qui suppose une adhésion minimale à la médecine occidentale et, d'autre part, parce que la prise de sang est entrée dans les habitudes, y compris en Afrique. En revanche, le risque d'un affaiblissement lié à la prise de sang, surtout chez l'enfant, reste une cause majeure d'abandon. Cela est constaté nettement lorsque les prélèvements sont itératifs, même si l'intervalle entre chacun d'eux est important. Au cours de cet essai, les trois prélèvements

séparés respectivement de six et quinze mois ont été bien acceptés. Il faut souligner que le volume du prélèvement n'est pas un argument décisif, alors que le nombre de tubes constitue un point sensible : prélever 10 millilitres dans un seul tube sera plus facilement toléré que deux tubes de 3 millilitres².

Enfin, l'utilisation du sang est une question récurrente. La crainte d'une commercialisation ou d'une exploitation par des « étrangers » reste prégnante et il est essentiel de rassurer les sujets sur ce point. Dans quelques cas particuliers, il a été observé des attitudes de défiance similaires pour d'autres fluides ou produits du corps humain, notamment les selles et les urines...

Expérimentation

La perception de l'essai comme une expérimentation se traduit par le terme de « cobaye » employé par de nombreux parents et par la substitution du mot « étude » à la place de celui d'« essai » dans le discours du personnel de santé. Cela entraîne également de fortes réserves de la part de certains pères (qualifiés d'« intellectuels » par le personnel médical de l'essai) sur le développement en Afrique d'un vaccin occidental. L'essai clinique est une expérimentation humaine que nous concevons comme indispensable pour la démonstration rationnelle de la tolérance et de l'efficacité d'un médicament ou d'un vaccin. Les normes scientifiques et techniques qui l'accompagnent se sont élaborées progressivement mais nous paraissent aujourd'hui, dans leur complexité même, à la fois nécessaires et rassurantes. Il faut admettre qu'il n'en est pas de même à Niamey où la démarche scientifique – expérimentale – n'est pas familière. L'histoire des essais cliniques en Occident est récente, même si quelques études cliniques comparatives ont été menées avec méthode depuis plusieurs siècles [Gluud, 2000]. Les premiers essais cliniques contrôlés et randomisés apparaissent après la seconde guerre mondiale pour prouver l'efficacité des antibiotiques, pénicilline et streptomycine notamment [Gaudillière, 2002]. Les avantages d'une méthode rigoureuse pour évaluer l'activité d'un traitement, mais aussi pour préciser la posologie et standardiser le protocole thérapeutique, finiront par avoir raison des réticences et oppositions du monde médical d'abord, puis du public qui y verront une garantie d'amélioration de la médecine. Les débordements entraînés par la naïveté – ou l'inconscience – des chercheurs, mais aussi par leurs ambitions personnelles parfois soutenues par l'industrie pharmaceutique, ont été empêchés, évités ou corrigés par l'émergence de règles éthiques, administratives et légales : « Le besoin de normes naît souvent avec l'indignation » [Fagot-Largeault, 2000 : 27]. Pour restreindre les risques d'exploitation de la population des pays en développement dans lesquels les contraintes sont moindres en raison d'une carence de la réglementation ou d'une surveillance moins sévère, la déclaration de Manille, régulièrement actualisée depuis 1983, fixe une ligne directrice aux promoteurs et investigateurs effectuant des essais cliniques dans des pays considérés comme vulnérables.

2 On oublie trop souvent que l'autorisation de pratiquer un examen invasif – indépendamment du consentement du sujet – est dans la législation française du seul ressort de l'autorité publique [Langlois, 2000]. C'est cette législation qui est le plus souvent appliquée, par défaut, dans les pays africains francophones.

Formalisation et recueil du consentement informé

La démarche du promoteur d'un essai clinique s'inscrit dans une double logique: éthique, tout d'abord, qui trouve ses fondements dans une dialectique historique [Fagot-Largeault, 2000] et s'oppose à des pressions diverses [Langlois, 2000], juridique ensuite pour garantir la protection du sujet autant que celle du promoteur et de l'investigateur. La première règle qui s'est imposée, bien avant que les atrocités nazies ne la fassent apparaître comme inéluctable, est la nécessité d'obtenir le consentement du sujet; elle apparaît au XIX^e siècle avec des documents scientifiques sans portée contractuelle ou juridique [Ternon, 2001]³. Une directive ministérielle allemande requiert spécifiquement, dès 1900, le consentement éclairé du sujet, en même temps que sa compétence juridique⁴. Après la seconde guerre mondiale et le procès de Nuremberg, qui qualifie le crime à partir de l'absence de consentement volontaire du sujet, la règle de visibilité ou de publicité, prônant la transparence préalable du projet, a été établie. Elle apparaît nettement dans le premier alinéa du Code de Nuremberg où l'information du sujet est explicitement désignée comme devant être préalable à son consentement [Langlois, 2000; Ternon, 2001]. Ce concept figure dans la déclaration d'Helsinki, initialement dans le second article puis dans les articles 20, 22 et 31 de la dernière version⁵. Par la suite, furent énoncées les limites de la compétence du sujet. Outre les critères juridiques, ont été mentionnées les capacités mentales, économiques et, beaucoup plus récemment, culturelles. Ainsi, quatre notions primordiales définissent et valident le consentement informé [Mariner, 1993]: la qualité de l'information (qui doit être sincère, objective, complète et accessible [CIOMS/WHO, 1993]), la compétence légale, le volontariat (qui implique l'indépendance vis-à-vis du promoteur et de l'investigateur) et la capacité physique (notamment intellectuelle, mais aussi l'absence de handicap).

Une des principales difficultés rencontrées a été linguistique – et sémantique – dans la mesure où le texte du consentement n'était pas traduit mais adapté. Plusieurs raisons ont guidé ce choix. Le texte du consentement éclairé, rédigé selon les critères des bonnes pratiques cliniques auxquelles sont astreints les promoteurs quel que soit le pays où se déroule l'essai clinique, comportait 2 300 mots. La traduction en zarma ou en hausa, les langues les plus parlées au Niger, se révélait complexe pour le promoteur qui devait en obtenir une validation juridique et pour les investigateurs qui anticipaient les contraintes logistiques et matérielles compte tenu de la faible alphabétisation des femmes, premières et principales interlocutrices dans cet essai. En conséquence, une présentation orale de l'essai a été privilégiée. Les référents culturels engagés avec les mots choisis par le promoteur et les investigateurs, de culture occidentale pour la plupart, sont différents de ceux du personnel de santé ayant expliqué le protocole et, *a fortiori*, de ceux des parents, les uns et les autres exclusivement nigériens et

3 Contrairement à une opinion répandue, Hippocrate n'est pas l'instigateur de l'éthique dans l'expérimentation clinique; d'une part, la notion d'expérimentation clinique lui était étrangère et, d'autre part, son propos visait davantage à définir une déontologie de l'acte thérapeutique [Pariente-Butterlin, 2000].

4 Celle-ci concerne essentiellement la majorité légale.

5 52^e assemblée générale de l'Association médicale mondiale, Édimbourg, octobre 2000.

appartenant de surcroît à plusieurs ethnies. Le texte du consentement, dans son souci du détail, a conforté la suspicion. Alors que chaque terme, dans l'esprit du législateur occidental, vise à conclure un contrat aussi précis que possible permettant à chacune des parties de se sentir protégée, il induit un trouble chez les parents nigériens qui y voient un artifice dissimulant la réalité. Ce phénomène est bien connu dans les pays industrialisés. Étudiant 812 essais cliniques, Edwards *et alii* [1998] ont montré que le volume de l'information et le délai de réflexion étaient corrélés au nombre de refus. L'une des raisons pourrait être la réduction de compréhension du texte entraînée par sa faible lisibilité [Kent, 1996]. Lynoe *et alii* [1991] ont également montré à partir d'essais multicentriques que le présentateur de l'information influait fortement sur sa perception, d'où la nécessité de disposer d'un texte qui fait référence. Sans aucun doute, l'abondance d'informations et de précautions a entraîné de nombreux refus. Toutefois, elle explique la faible réduction de la cohorte, l'adhésion des parents étant définitive une fois leur consentement donné.

Un second problème était de proposer un vaccin – médicament préventif – à des nourrissons en parfaite santé, contrairement au médicament qui est réservé, dans l'esprit du public, au malade et non à un bien-portant. Ce point a rapidement été résolu car la vaccination est admise en Afrique⁶, même si elle est sous-utilisée à en juger par les taux de couvertures vaccinales qui plafonnent à 50 % en ville et moins de 25 % en milieu rural.

En revanche, la notion de risque thérapeutique, qui fonde la demande de consentement, n'est pas intégrée en Afrique. Elle concerne, pour la médecine occidentale, le difficile équilibre entre l'efficacité du produit et ses effets secondaires. Les médecines traditionnelles ne semblent pas énoncer aussi clairement une telle proximité pour autant que la notion de risque thérapeutique soit dissociée de l'évolution de la maladie. Dans ces conditions, la famille comprend mal les précautions prises par l'investigateur pour justifier l'essai, vérifier – donc suspecter – l'efficacité du vaccin et évoquer des risques d'effets indésirables. Le tirage au sort ne pouvait que renforcer le trouble. Le médecin décide du traitement qu'il donne et son choix est *a priori* le bon: dès lors, lui substituer une loterie ne peut que réduire son autorité et sa compétence, ce qui est paradoxal et incompréhensible pour le patient ou son entourage. En conséquence, la demande d'un consentement, traduit par « autorisation » dans les explications du personnel de santé, perturbe les parents. D'une part, ils s'étonnent qu'on leur demande une permission pour un acte habituellement décidé autoritairement par le médecin qui est censé détenir le savoir: la remise en cause de cette autorité leur paraît inconvenante, sans parler des exigences concernant la marque de leur accord. D'autre part, les explications confuses qui leur sont données leur paraissent masquer un problème. Pour beaucoup, puisque l'enfant n'est pas malade, le refus leur paraît être la solution la plus simple sinon la plus sage.

6 Contrairement à une idée reçue, et très répandue dans les milieux médicaux occidentaux, les populations rurales africaines ont une forte capacité d'anticipation et de prévoyance; cela concerne des événements probables comme les endémies saisonnières (paludisme) ou possibles comme, justement, les épidémies de méningite.

En outre, dans la culture traditionnelle, essentiellement orale, la parole donnée scelle l'accord. La signature a été introduite par le pouvoir colonial dans un contexte particulier, strictement juridique⁷, inapproprié dans une consultation médicale où la relation est fondée sur la confiance, voire la foi, envers le thérapeute. Cette incongruité est encore renforcée par l'exigence ultérieure du promoteur d'obtenir une « vraie » signature. Il peut, en outre, paraître choquant que le promoteur impose une formalisation qui lui convient et qui sied à la juridiction de son pays et non à celle de la communauté où se déroule l'essai. Le rôle d'intermédiaire du témoin est également discutable: il ne reçoit pas la même information que les parents, surtout s'il a été requis dans un second temps lors de la confirmation de signature, et apporte un avis propre, distinct, parfois contradictoire relançant le débat et conduisant à un refus secondaire alors que les parents avaient initialement accepté. À cela s'ajoute le fait que le consentement des parents ne doit pas être interprété comme une décharge de responsabilité de la part de l'investigateur ou du promoteur, ce qui d'ailleurs serait illégal [Dutertre, 1993].

Enfin, nous avons contourné le difficile exercice de la justification d'un placebo en créant un groupe témoin recevant un vaccin protégeant les nourrissons contre l'une des causes de méningite. Le placebo semble, en effet, moins bien compris dans les pays en développement que dans les pays industrialisés [Leach *et alii*, 1999]. Cette échappatoire nous a toutefois obligés à expliquer que les enfants ne bénéficiant pas du même vaccin n'étaient pas protégés contre les méningites les plus fréquentes, du moins avant de recevoir à la fin de l'essai le vaccin *ad hoc*...

Face aux difficultés matérielles rencontrées dans les pays en développement⁸ pour l'obtention d'un consentement, certains ont proposé de remplacer le consentement individuel par un consentement collectif; ce dernier est obtenu soit lors d'une audience avec le responsable traditionnel ou social, soit au cours d'une discussion avec la population ou un groupe focal. La valeur d'un tel consentement n'est pas sans susciter des controverses. D'une part, la représentativité du responsable communautaire [Jsselmuiden, Faden, 1992], dont la légitimité ne provient pas toujours d'un choix démocratique mais parfois d'une désignation par le pouvoir, ce qui limite son indépendance et, d'autre part, l'adhésion de la population [Levine, 1991] sont des difficultés objectives majeures. En outre, le consentement collectif, quelle que soit sa forme, ne dispense pas l'investigateur du consentement individuel [Osuntokun, 1993 a].

Préziosi *et alii* [1997] ont comparé la compréhension du protocole, ainsi que les taux de recrutement et de retrait de l'étude dans deux groupes de sujets au cours d'un essai vaccinal mené au Sénégal. Le message a été mieux perçu lorsque l'information a été diffusée directement auprès des mères, d'abord au cours de réunions focales réunissant les femmes du village, puis lors d'un colloque singulier avec l'investigateur, plutôt que par l'intermédiaire des chefs de village. Les auteurs ont mentionné que la compréhension de notions abstraites comme le placebo, le

7 Il faut se souvenir qu'en France, la signature apparaît par ordonnance royale en 1554 pour les actes notariés.

8 C'est moins la notion de développement qui pose problème que la référence à une culture non occidentale.

double insu et le tirage au sort étaient parfaitement intégrés, de même que le concept de prévention associé à la vaccination. Leach *et alii* [1999], au cours d'un essai mené en Gambie, parviennent à la même conclusion bien que 90 % des parents n'aient pas compris le concept du placebo. Le critère retenu pour affirmer que le consentement était libre, autonome et informé était la faible fraction des parents (1 %) ayant sollicité l'avis d'un chef traditionnel ou religieux. Ces deux études tendent donc à privilégier le consentement individuel. Leurs conclusions nous semblent, toutefois, spéculatives et tautologiques dans la mesure où elles renvoient au conformisme d'une population sur laquelle pèsent des pressions multiples d'ordre moral et économique.

Des règles d'indépendance individuelle radicalement différentes devraient nous inciter à rester prudents sur la valeur d'un consentement acquis en dehors d'une adhésion collective. Des pressions extérieures s'exercent rapidement pour rejeter le processus au nom de l'unité du groupe. D'ailleurs, au cours de l'essai vaccinal de Niamey, aucune mère n'a revendiqué le droit ou le désir de prendre elle-même la décision. En tout état de cause, dans une société fortement hiérarchisée et exprimant la forte dépendance de ses membres entre eux et vis-à-vis du groupe, on doit s'interroger sur l'autonomie et la validité d'un consentement individuel: quelle marge de manœuvre reste-t-il à la femme lorsque le chef de village, le père ou le mari – quand ce n'est pas le frère, voire le fils – a donné un accord ferme et définitif? Il y aurait une grande naïveté – et une certaine inconscience – de croire qu'un tel consentement garantirait la dignité de la personne.

Si cette conception est déjà perceptible dans une perspective de prévention, elle est encore plus forte lorsque l'on traite une maladie où s'opposent les conceptions occidentales et traditionnelles au double niveau de l'étiologie et de la thérapeutique: dès lors, la prise en charge est communautaire et le thérapeute doit être investi d'un pouvoir plus encore que d'un savoir ou d'une compétence technique [Osuntokun, 1993 b]. Cette question renvoie à la capacité du sujet tant en termes légaux qu'éthiques [CIOMS/WHO, 1993]. Renoncer à la hiérarchie sociale en matière de consentement serait placer le sujet dans une situation d'illégitimité invalidant de fait son accord et entraînant son retrait, voire son isolement. Il n'y a pas rupture de contrat, celui-ci n'existant pas puisque la personne n'était pas habilitée à l'accepter. Pour autant, cela n'affranchit pas l'investigateur de l'accord du sujet: il lui faut recueillir tous les consentements, chacun ayant sa validité intrinsèque [Osuntokun, 1993 a]. Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue que la perte des repères culturels traditionnels, particulièrement en ville, rend de plus en plus souvent nécessaires les solutions alternatives [Osuntokun, 1993 b].

Bénéfices collectifs et individuels

Les sérieux problèmes rencontrés pour le recrutement et le recueil du consentement ont masqué des difficultés considérées à tort comme secondaires. Le bénéfice collectif concerne des équipements ou des stratégies de santé publique constituant une forme de contrepartie de l'essai clinique. Cet aspect complexe intervient à des degrés divers mais ne sera pas développé ici. Le bénéfice individuel que le sujet retire de l'essai est lui aussi loin d'être accessoire. Beaucoup de

parents ont accepté de faire participer leur enfant pour profiter de la prise en charge médicale pendant la durée de l'essai. Le décalage entre le budget des essais cliniques et la pauvreté des participants dans les pays en développement a souvent été souligné [Mbuyi-Muamba, 1993]. En outre, l'essai clinique s'inscrit dans une perspective économique beaucoup plus vaste, le marché du médicament, qui peut fortement influencer des choix stratégiques dépassant les investigateurs et les populations concernées [Chippaux, 2001 b].

*

On assiste en Afrique au renouvellement des erreurs observées en Occident au cours de la généralisation des essais cliniques : scepticisme des médecins et réticences du public [Gaudillière, 2002 ; anonyme, 1996]. Les difficultés de définir les modalités de recueil de consentement se retrouvent à l'identique [Weindling, 2002]. Il faut y rajouter les fortes contraintes culturelles qui pèsent sur la compréhension des enjeux et des explications données par les investigateurs aux sujets participant à l'essai clinique.

Les objectifs de l'éthique apparaissent avec une forte ambiguïté. Si le but recherché est d'informer le sujet pour le rassurer et lui permettre un choix raisonné, l'échec est patent. La profusion de moyens matériels et humains dont a bénéficié cet essai n'a pu compenser ces lacunes. Si le but est d'assurer à l'investigateur une protection juridique, quelle place reste-t-il à l'éthique ?

En Afrique, les campagnes d'information communautaire par l'intermédiaire de responsables traditionnels permettent de présenter et de faire accepter l'expérimentation en évitant la suspicion du secret et l'apparition de rumeurs dévastatrices. Toutefois, le passage de l'information par le filtre de personnes reconnues socialement n'est pas sans danger : leur représentativité doit être clairement établie et le risque d'une déformation du propos n'est pas exclu. Le consentement individuel est une étape seconde, non dans l'importance mais dans la succession. Cependant, le choix personnel ne sera validé qu'avec l'accord préalable du groupe afin de ne pas couper le sujet de son environnement social.

L'adaptation aux règles communautaires par le passage au double niveau collectif et individuel permet donc de répondre au souci de l'éthique et de rassurer la personne, ce qui, en définitive, constitue bien l'objectif de l'éthique.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYME [1996], « Éthique et santé dans un monde en mutation. Consultation à l'OMS », *Forum mondial de la santé*, 17 : 156-161.
- BARRY M. [1988], « Ethical Consideration of Human Investigation in Developing Countries: the AIDS Dilemma », *The New England Journal of Medicine*, 319 : 1083-1086.
- CAMPAGNE G., DJIBO S., SCHUCHAT A., OUSSÉINI A., CISSÉ L., CHIPPAUX J.-P. [1999 a], « Epidemiology of Bacterial Meningitis in Niamey, Niger, 1981-1996 », *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*, 77 : 499-508.
- CAMPAGNE G., GARBA A., FABRE P., SCHUCHAT A., RYALL R., BOULANGER D., BYBEL M., CARLONE G., BRIANTAIS P., IVANOFF B., XERRI B., CHIPPAUX J.-P. [1999 b], « Safety and Immunogenicity of Three Doses of a *Neisseria meningitidis* A + C Diphtheria Conjugate Vaccine in Infants from Niger », *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 19 : 144-150.

- CHABALIER F. DE, GARBA A., CHIPPAUX J.-P. [2001], « Enquête de couverture vaccinale par sondage en grappes après une campagne de vaccination antiméningococcique de masse, Niamey (Niger) », *Cahiers Santé*, 11 (2): 173-176.
- CHIPPAUX J.-P. [1998], « Le Cermes de Niamey au Niger: Centre de recherche sur les méningites et les schistosomoses », *Médecine tropicale*, 58: 199-203.
- CHIPPAUX J.-P. [2001 a], « Conflits autour de la méningite en Afrique », *Le Monde diplomatique*, mai, n° 567: 22.
- CHIPPAUX J.-P. [2001 b], « Épidémies au Sud, vaccin au Nord », *Sciences au Sud*, 11 : 1.
- CHIPPAUX J.-P., DEBOIS H., SALJOU P. [2002], « Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique subsaharienne », *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 94 (1): 37-44.
- CIOMS/WHO (ed.) [1993], « International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects », in Z. Bankowski, R. J. Levine (eds), *Ethics and Research on Human Subjects. International Guidelines*, Genève, CIOMS: 63 p.
- DUTERTRE J.-P., BARBIER P., JONVILLE, GRANBASTIEN B., PIERRE F., BERGER C., AUTRET E. [1993], « Participation des enfants à la recherche biomédicale. Enquête d'intention auprès de 541 parents », *Archives françaises de pédiatrie*, 50 (6): 533-538.
- EDWARDS S. J., LILFORD R. J., THORNTON J., HEWISON J. [1998], « Informed Consent for Clinical Trials: in Search of the "Best" Method », *Social Science and Medicine*, 47 (11): 1825-1840.
- FAGOT-LARGEAULT A. [2000], « La voie bioéthique », *Cités*, 3 : 23-29.
- GAUDILLIÈRE J.-P. [2002], « Des médicaments sous contrôle », *La Recherche*, hors-série n° 7: 102-104.
- GLUUD C. [2000], « Trials and Errors in Clinical Research », *The Lancet*, 354: siv59.
- IJSSELMUIDEN C. B., FADEN R. R. [1992], « Research and Informed Consent in Africa – an Other Look », *The New England Journal of Medicine*, 326: 830-834.
- KENT G. [1996], « Shared Understandings for Informed Consent: the Relevance of Psychological Research on the Provision of Information », *Social Science and Medicine*, 43 (10): 1517-1523.
- LANGLOIS A. [2000], « La protection des personnes dans la recherche biomédicale: une affaire de comités », *Cités*, 3 : 30-49.
- LAPEYSSONNIE L. [1963], [2002], « La méningite cérébro-spinale en Afrique », *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*, 28: 1-114.
- LEACH A., HILTON S., GREENWOOD B. M., MANNEH E., DIBBA B., WILKINS A., MULHOLLAND E. K. [1999], « An Evaluation of the Informed Consent Procedure Used during a Trial of a *Haemophilus influenzae* type B Conjugate Vaccine Undertaken in the Gambia, West Africa », *Social Science and Medicine*, 48 (2): 139-48.
- LEVINE R. J. [1991], « Informed Consent: some Challenges to the Universal Validity of the Western Model », *Law, Medicine and Health Care*, 19: 207-213.
- LYNOE N., SANDLUND M., DAHLQVIST G., JACOBSSON L. [1991], « Informed Consent: Study of Quality of Information Given to Participants in a Clinical Trial », *British Medical Journal*, 303 (6803): 610-613.
- MARINER W. K. [1993], « Distinguishing "Exploitable" from "Vulnerable" Populations: when Consent is not the Issue », in Z. Bankowski, R. J. Levine (eds), *Ethics and Research on Human Subjects. International Guidelines*, Genève, CIOMS: 44-55.
- MBUYI-MUAMBA J.-M. [1993] « Essais de médicaments dans le tiers-monde: une certaine éthique s'impose », *Forum mondial de la santé*, 14 : 32-34.
- OSUNTOKUN B. O. [1993 a] « Individual Consent: a Perspective of Developing Countries », in Z. Bankowski, R. J. Levine (eds), *Ethics and Research on Human Subjects. International Guidelines*, Genève, CIOMS: 25-35.
- OSUNTOKUN B. O. [1993 b] « Cultural Perspectives on Ethics and Research on Human Subjects. An African Perspective », in Z. Bankowski, R. J. Levine (eds), *Ethics and Research on Human Subjects. International Guidelines*, Genève, CIOMS: 173-176.
- PARIENTE-BUTTERLIN I. [2000], « Corps humain, droit et politique », *Cités*, 3 : 50-65.
- PRÉZIOSI M. R., YAM A., NDIAYE M., SIMAGA A., SIMONDON F., WASSILAK S. G. F. [1997], « Practical Experience in Obtaining Informed Consent for a Vaccine Trial in Rural Africa », *The New England Journal of Medicine*, 336: 370-373.

TERNON Y. [2001] « Genèse et sens du Code de Nuremberg », in S. Abtroun (éd.), *De Nuremberg à la loi Huriot. Essais thérapeutiques et recherche médicale*, Paris, Ellipses: 91-117.

WEINDLING P. [2002], « Les racines françaises du Code de Nuremberg », *La Recherche*, hors-série n° 7: 105-107.