

# Essais cliniques en Argentine: les pharmas exploitent les failles du système de régulation



### **La Déclaration de Berne – Ensemble pour un monde plus juste.**

La Déclaration de Berne (DB) est une association suisse indépendante qui s'engage depuis plus de 40 ans pour des relations justes et équitables entre la Suisse et les pays en développement. Forte de quelque 23 500 membres et reconnue d'utilité publique, la DB lutte contre les racines de la pauvreté et contre les violations des droits humains dont sont victimes les populations défavorisées de la planète. Elle dénonce les activités irresponsables des entreprises dont le siège est en Suisse et mène des actions pour que les décideurs politiques et économiques assument leur responsabilité sociale et environnementale.

Plus d'informations sur [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch)

Déclaration de Berne

Av. Charles-Dickens 4, CH-1006 Lausanne

Tél. : +41 21 620 03 03 – Fax : +41 21 620 03 00

[info@ladb.ch](mailto:info@ladb.ch), [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch)

#### **IMPRESSUM**

**Éditeur :** Déclaration de Berne (DB)

**Mention légale :** Rapport disponible sur [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch) ou sur demande à [info@ladb.ch](mailto:info@ladb.ch).

**Référence :** Déclaration de Berne (Ed.), Essais cliniques en Argentine: les pharmas exploitent les failles du système de régulation. Lausanne/Zurich (2013).

**Photo page de titre :** © KEYSTONE/ AP – Natacha Pisarenko

---

<b>Essais cliniques en Argentine</b>	<b>3</b>
--------------------------------------	----------

---

<b>1. Présentation et résumé</b>	<b>4</b>
<b>2. Essais cliniques en Argentine : des apparences trompeuses</b>	<b>5</b>
Le contexte général des essais cliniques	5
La croissance des essais en Argentine	5
Les retombées pour le pays	6
Des critiques s'élèvent	6
Double standard éthique	7
Pourquoi l'Argentine ?	8
Le cadre légal des essais cliniques	8
L'ANMAT, l'organe de contrôle argentin	8
Comités d'éthique: opacité et conflits d'intérêts	9
Abus de placebo	12
Droit aux médicaments après l'essai bafoué	12
<b>3. Exemples de cas</b>	<b>14</b>
Essai sur des adolescents schizophrènes	14
Le scandale COMPAS de Glaxo	16
L'essai de l'Ocrelizumab de Roche	19
Le cas «BAY 11.643»	21
<b>Conclusion</b>	<b>22</b>
<b>Annexe I: Liste des personnes interrogées</b>	<b>23</b>
<b>Annexe II: Notes</b>	<b>24</b>

---

## 1. Présentation et résumé

Les compagnies pharmaceutiques réalisent de plus en plus souvent des tests de médicaments sur des êtres humains (ou essais cliniques) dans des pays en développement ou émergents. A côté de pays comme la Chine, le Brésil ou l’Afrique du Sud, l’Argentine fait partie des destinations-phares. Alors que le niveau d’encadrement est souvent cité en exemple, l’envers du décor des essais cliniques dans ce pays est tout sauf irréprochable. De l’enrôlement de bébés parmi les couches les plus pauvres de la population à l’usage abusif du placebo sur des adolescents schizophrènes, en passant par l’utilisation d’un traitement «standard» non homologué, les pharmas exploitent trop souvent les failles du système de régulation argentin pour se soustraire à leurs obligations en matière d’éthique.

Les essais cliniques de «phase III» (soit la dernière étape avant la commercialisation d’un médicament) requièrent un nombre important de patients. Pour gagner du temps et de l’argent, les pharmas ont tout intérêt à réaliser un même essai dans plusieurs pays simultanément. On estime aujourd’hui que près d’un médicament sur deux commercialisés en Europe a été testé dans des pays «périphériques» (hors Europe occidentale, Etats-Unis et Japon, pays ayant hébergé l’ensemble des essais cliniques jusqu’à la fin du siècle dernier). Or, la délocalisation des essais cliniques augmente le risque de violation des règles éthiques. Dans ces pays, les entreprises pharmaceutiques peuvent en effet profiter de systèmes de régulation souvent défaillants et de populations plus vulnérables.

Les entreprises suisses Hoffmann-La Roche et Novartis figurent régulièrement dans le tiercé de tête mondial des compagnies pharmaceutiques investissant le plus dans la recherche & développement (R&D) de médicaments. Les deux géants pharmaceutiques bâlois mènent ainsi de nombreux essais cliniques dans le monde, y compris dans les pays du Sud et de l’Est.

L’Argentine est l’une des premières destinations en Amérique latine choisies par les pharmas pour y réaliser des essais cliniques. Ce rapport a pour but de comprendre dans quel cadre légal les entreprises suisses – très présentes sur

le marché argentin des essais – évoluent et dans quelles mesures elles respectent les règles éthiques existantes.

L’enquête journalistique à la base de ce rapport a été réalisée en Argentine pendant le premier trimestre 2013, au travers de l’étude de documents scientifiques et journalistiques et d’entretiens avec des éthiciens, des médecins, des patients, des responsables des instances de contrôle et des représentants des entreprises pharmaceutiques.

Si l’Argentine ne possède pas de loi nationale régissant les essais cliniques, cette activité n’en est pas moins régulée par le Ministère de la Santé et par certaines autorités provinciales. De manière générale, le niveau d’encadrement des essais et le respect des règles éthiques sont jugés «plutôt bons» par les acteurs de la recherche médicale.

Notre enquête a pourtant révélé des failles inquiétantes dans le système. Celles-ci sont à l’origine de nombreuses polémiques et permettent des abus inquiétants. Ces dernières années, certaines compagnies étrangères ont en effet profité des manquements en matière de contrôles pour se soustraire à leurs obligations. Les violations mises en lumière concernent notamment l’enrôlement de bébés parmi les couches les plus pauvres de la population, l’usage abusif du placebo, la discontinuation du traitement à la fin de l’essai et l’absence d’engagement à fournir des compensations en cas de problèmes liés aux essais.

Pour des raisons stratégiques et par souci de rentabilité, les firmes pharmaceutiques délocalisent de plus en plus souvent les essais cliniques de médicaments dans les pays en développement et émergents. Là où vivent suffisamment de gens pauvres, qui sont prêts à participer à des tests de médicaments parce qu’ils représentent leur seule opportunité de traitement. Là où les contrôles sont aussi plus lâches, augmentant considérablement le risque de violations éthiques. Face à ce phénomène, la DB a lancé plusieurs **enquêtes de terrain**, réalisées entre 2012 et 2013. Quatre enquêtes ont été menées en Argentine, en Inde, en Russie et en Ukraine pour connaître le contexte des essais cliniques sur place : le système de contrôle est-il satisfaisant ? Les standards éthiques sont-ils respectés ? Comment se passent les essais cliniques de firmes suisses ? Une enquête a également été réalisée en Suisse pour connaître l’action de l’agence suisse du médicament, Swissmedic, dans le contrôle éthique des essais cliniques menés à l’étranger ainsi que son fonctionnement institutionnel. Les enquêtes, confiées à des journalistes d’investigation et à une ONG spécialisée dans le domaine, ont donné lieu à des rapports disponibles sur [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch) ou sur demande à [info@ladb.ch](mailto:info@ladb.ch).

Ce rapport est basé sur l’enquête menée en **Argentine** par **Gustavo Kuhn**, journaliste d’investigation.

## 2. Essais cliniques en Argentine : des apparences trompeuses

L'Argentine fait partie des destinations régulièrement choisies par les entreprises pharmaceutiques pour réaliser des essais cliniques multicentriques. Ce pays offre en effet de nombreux avantages pour la tenue des tests d'efficacité et d'innocuité de médicaments encore à l'état expérimental. Mais son système de régulation présente aussi des failles importantes, qui sont à l'origine de graves violations éthiques: alors que le pays est souvent cité en exemple, l'envers du décor des essais cliniques est tout sauf irréprochable.

### Le contexte général des essais cliniques

Cette enquête a pour but de déterminer si l'attrait de ce pays pour la pharma n'obéit qu'à des questions «pratiques» ou si l'encadrement des essais cliniques en Argentine permet à l'industrie de s'affranchir de certaines obligations que lui imposent les pays d'Europe de l'Ouest et les Etats-Unis pour gagner du temps et de l'argent. Dans le viseur: les entreprises suisses, très présentes sur le marché argentin des essais cliniques.

Une remarque préalable: personne ne remet en cause la nécessité des essais cliniques. Destinés à prouver la sécurité et l'efficacité du produit avant sa commercialisation – et sa consommation par des dizaines de milliers voire des millions de patients dans le monde – ils sont un passage obligé du processus de développement d'un nouveau médicament. Les essais cliniques doivent ainsi démontrer que le produit testé présente plus de bénéfices que de risques pour les êtres humains qui l'absorbent.

Les essais cliniques doivent toutefois répondre à un certain nombre de règles méthodologiques et éthiques. Ces dernières mettent en premier lieu l'accent sur le respect des droits fondamentaux des êtres humains qui prêtent leur corps et leur santé à la science médicale.

Il faut également relever que de nombreux professionnels avertissent que, dans le contexte économique actuel, un certain nombre d'essais ne concernent pas de nouvelles molécules destinées à soigner des maladies incurables, mais de nouveaux dosages, de nouvelles combinaisons ou de nouveaux usages pour des médicaments déjà existants et/ou très faiblement modifiés. Cette pratique permet aux pharmas de lancer constamment de nouveaux produits sur le marché et/ou de prolonger les droits exclusifs (monopole) octroyés par des brevets.

Plus important encore, bon nombre d'éthiciens et d'observateurs des essais cliniques mettent en garde sur le fait que la plupart des entreprises pharmaceutiques tentent, par souci de rentabilité, d'accélérer à tout prix le processus d'homologation de leurs médicaments. Et ce, même s'il faut au passage piétiner quelques concepts éthiques ou s'affranchir de certaines obligations envers les personnes participant aux essais cliniques. Ces abus sont constatés en premier lieu dans les pays en développement, où le cadre

légal et le niveau des contrôles effectués peuvent être moins «rigoureux» qu'en Europe occidentale ou aux Etats-Unis. Et où toujours plus d'essais cliniques sont réalisés.

### La croissance des essais en Argentine

L'investigation clinique connaît une grande activité en Argentine depuis la seconde moitié des années 2000. Selon nos calculs, basés sur les chiffres transmis par l'ANMAT (l'Administration nationale des médicaments, des aliments et de la technologie médicale (1), 176 essais cliniques en moyenne ont été autorisés chaque année dans le pays entre 2006 et 2012, contre 96 entre 2002 et 2005. La CAEMe, l'organisation faitière des entreprises pharmaceutiques internationales présentes en Argentine – qui annonce fièrement que ses entreprises-membres mènent 95% des essais cliniques réalisés dans le pays (2) – a dénombré 509 essais cliniques «actifs» pour 2012. Ce chiffre correspond à la somme des nouveaux protocoles approuvés cette année-là et des essais autorisés plus tôt, mais toujours en cours en 2012. Ces essais ont été réalisés dans 3132 «centres» et ont mobilisés 23892 patients. En comparaison, le nombre d'essais cliniques actifs s'élevait à 230 en 2003.

La plupart des essais cliniques réalisés en Argentine sont menés dans la capitale Buenos Aires, dans la province de Buenos Aires – la plus peuplée du pays – ou dans celle de Cordoba, au centre de l'Argentine. Ainsi, selon le recensement des essais cliniques de 2010 (3), plus d'un tiers des quelque 21000 patients ayant participé à une investigation médicale cette année-là l'ont fait dans la capitale, 22% ont été recrutés dans la province de Buenos Aires, et 20% à Cordoba. Santa Fe, la troisième province la plus peuplée d'Argentine a quant à elle apporté 11% des participants et participantes. Si, en 2010, peu de patients ont été recrutés dans les provinces moins peuplées de l'intérieur du pays, ce n'est pas toujours le cas. Comme le montrera le cas scandaleux du COMPAS de GlaxoSmithKline (voir point 3), les investigations portant sur des vaccins, qui demandent un très grand nombre de «sujets» sont régulièrement effectuées dans différentes provinces de l'intérieur.

L'Argentine est un pays important pour les compagnies suisses en ce qui concerne la réalisation des essais cliniques.

Jorge Cunéo, directeur médical chez Novartis Argentina, affirme ainsi que, depuis les années 90, sa filiale «est un pilier» du groupe au niveau global. «En 2012, nous avons investi 23 millions de dollars en Argentine, et 19 millions l'année précédente». Sur le site internet de l'ANMAT, qui tient une liste des essais cliniques approuvés dans le pays (4), on trouve 148 essais cliniques enregistrés au nom de Novartis depuis 2002, soit près de 9% des 1667 recherches recensées au total à la mi-mai 2013. Ces chiffres placent l'entreprise bâloise largement en tête des entreprises pharmaceutiques réalisant le plus d'essais cliniques en Argentine. Viennent ensuite l'étasunienne Bristol-Myers Squibb avec 112 essais recensés, la britannique GlaxoSmithKline (104), l'étasunienne Eli Lilly (76), sa compatriote Pfizer (65) et la suisse Roche, avec 56 essais enregistrés à son nom. Il faut toutefois préciser que d'autres recherches réalisées en Argentine ont été financées par Roche, mais elles sont enregistrées au nom de la CRO (Contract Research Organisation) – soit une entreprise prestataire de service réalisant pour le compte d'une compagnie pharmaceutique une partie, ou la globalité, d'un essai clinique (5).

Malgré un nombre d'essai qui reste somme toute important, Roche nous a précisé, dans une série de courriers échangés entre mars et mai 2013 (5), que «seul 7% des projets d'investigation clinique globaux sont réalisés en Amérique latine» et que l'Argentine apporte moins de 1% des patients participant aux essais cliniques dans le monde.

### Les retombées pour le pays

Cet essor de la recherche biomédicale est présenté par l'industrie pharmaceutique et par certains départements du gouvernement argentin comme une chance pour le pays. La CAEMe fait ainsi la promotion des essais cliniques en affirmant qu'ils ont permis de faire entrer 190 millions de dollars dans le pays en 2012 (2), d'importer de la technologie de pointe, de former des professionnels et d'offrir aux patients un accès à des produits de dernière génération.

L'ANMAT tient un discours semblable, en affirmant que «l'intervention d'enquêteurs argentins dans des essais cliniques amène plusieurs avantages: 1) Formation professionnelle; 2) Elargissement et connaissance des professionnels au niveau international; 3) Accès des patients à de nouveaux traitements; 4) Expérience thérapeutique des enquêteurs avec les nouveaux médicaments. (1)»

De son côté, l'entreprise pharmaceutique suisse Roche fait valoir en premier lieu le développement des équipements: «L'investissement de Roche en Recherche et Développement (R&D) améliore les infrastructures des centres où sont menés les essais cliniques. Une fois que Roche a identifié un

centre qualifié pour mener à bien une investigation clinique, elle offre des équipements de grande valeur pour assurer que le centre puisse réaliser le travail correctement, incluant: des congélateurs pour maintenir le produit, des équipements médicaux, des moniteurs, des génératrices, des chaises de perfusion, des thermomètres, des ordinateurs, entre autres. (5)» La filiale argentine de l'entreprise bâloise explique aussi que ces équipements et la formation du personnel des essais cliniques «sont utilisés tôt ou tard pour l'assistance générale» à la population. Roche estime enfin que «les rétributions directes des professionnels (enquêteurs, infirmières, pharmaciens, auxiliaires, administratifs) et des institutions sont une source de financement importante pour ces institutions et ces professionnels».

Directeur médical de Novartis, Argentina, Jorge Cúneo explique aussi que son entreprise équipe les centres qui vont être utilisés pour les essais cliniques et que ces équipements y restent ensuite. Il estime également que les essais cliniques permettent aux médecins et aux patients d'accéder à des médicaments innovants qu'ils ne pourraient pas obtenir autrement.

### Des critiques s'élèvent

Cette manière de présenter les bénéfices pour les pays où sont réalisés des essais cliniques internationaux ne fait pas l'unanimité. De nombreuses personnes, critiques de la délocalisation des essais cliniques, affirment en effet que les retombées pour les pays hôtes sont surévaluées. Ils estiment que l'argent investi ne profite qu'à un nombre restreint de professionnels et que le développement des infrastructures médicales grâce aux essais cliniques est négligeable. Il faut dire que la qualité des structures déjà existantes en Argentine est souvent présentée comme l'un des principaux atouts du pays pour la réalisation d'essais cliniques internationaux.

Roche a d'ailleurs souligné cet avantage dans sa communication (5), en affirmant que l'Argentine «possède un système qui offre un large accès aux soins de santé par le biais d'institutions publiques et privées proposant des soins médicaux de bon niveau, avec des professionnels de la santé bénéficiant d'une solide formation scientifique et technique. Pouvoir compter sur du personnel et des équipements de qualité est fondamental pour décider de réaliser un projet de recherche clinique.»

Plus révoltant encore pour certains éthiciens, l'argument selon lequel «les patients qui participent aux essais ont ainsi accès à des médicaments de pointe». Le Dr Sergio Gonorasky, qui siège au Conseil institutionnel de révision d'études d'investigation (CIREI) de l'Hospital Privado de Comunidad (HPC) de Mar del Plata, relève en effet que le produit testé au cours d'un essai clinique ne peut pas être

présenté comme un «médicament de pointe», le principe même de l'essai étant de déterminer le degré d'efficacité du produit. Ce neurologue rappelle d'ailleurs que bon nombre d'essais cliniques de phase III (le dernier stade d'étude avant la commercialisation) s'achèvent sans avoir démontré de réelle efficacité du médicament en étude (6), et que d'autres recherches sont tout simplement arrêtées en cours de réalisation car le médicament induit des effets secondaires indésirables bien supérieurs aux bénéfices attendus. La présentation d'un essai mené par Roche sur une molécule appelée Ocrelizumab, testée sur des patients atteints d'un Lupus, une maladie auto-immune, viendra d'ailleurs illustrer cette affirmation (voir point 3).

### Double standard éthique

Les principales critiques à l'encontre de la globalisation des essais cliniques ne visent toutefois pas la manière dont ces essais sont présentés, mais la manière dont ils sont réalisés. En cause également, le fait que les pays hôtes ne sont souvent pas préparés à «absorber» une telle augmentation des essais dans leurs centres, surtout en ce qui concerne le contrôle des bonnes pratiques cliniques et éthiques.

Selon de nombreux éthiciens et professionnels de la santé, les entreprises multinationales profitent de la moindre faille du système leur permettant d'accélérer le processus de mise sur le marché d'un nouveau produit ou de diminuer les coûts de recherche. «Aujourd'hui, près de 90% des pathologies dans le monde se soignent efficacement avec des médicaments dont les brevets ont expiré. Les marges bénéficiaires des laboratoires sont en baisse. Ils se livrent donc à une véritable guerre commerciale pour trouver de nouvelles molécules, de nouvelles combinaisons de médicaments, ou de nouveaux usages aux médicaments déjà existants. Dans cette course au profit, les multinationales pharmaceutiques font parfois n'importe quoi», dénonce le Dr Jorge Yabkowski, président de la Fédération syndical de Professionnels de la Santé (FESPROSA). Cette organisation est à l'origine de la dénonciation qui a engendré le scandale du COMPAS de GlaxoSmithKline, analysé plus loin (voir point 3). Pour le Dr Jorge Yabkowski, comme pour de nombreux acteurs du secteur, les entreprises multinationales «appliquent un double standard éthique» selon qu'un essai est réalisé dans des pays industrialisés ou en développement.

Le Dr Juan-Carlos Téaldi, responsable de la division éthique de l'Hôpital de Clinicas de Buenos Aires, le principal hôpital universitaire d'Argentine, affirme que le gouvernement considère les essais cliniques comme toutes les autres industries. Il les encourage, car ils représentent une entrée de devises permettant d'équilibrer la balance commerciale du pays. «Les acteurs qui font la promotion des

essais cliniques parlent même «d'industrie sans cheminée», (ndlr. une expression couramment utilisée en Amérique latine pour décrire l'intérêt économique du tourisme). Cette vision pousse à la «compétitivité» sur le marché international. Il faut attirer les entreprises pharmaceutiques pour qu'elles réalisent leurs essais ici plutôt qu'ailleurs. Ce qui peut entraîner une certaine complaisance envers des clients qu'il ne faut pas fâcher, et donc d'être moins regardant sur les critères éthiques. Mais on ne parle pas de tourisme, de production de lait, d'automobiles ou de textiles. La médecine est un bien social, et la recherche se fait sur des êtres humains, qui ont des droits.»

Victoria Martinez, directrice de l'Assistance aux groupes en situation de vulnérabilité du Secrétariat des droits humains de la Nation, estime aussi que le fait que les essais cliniques soient «moins contrôlés ici qu'en Europe et aux Etats-Unis représente un attrait pour les entreprises pharmaceutiques internationales». Son bureau a formé un groupe de travail sur la bioéthique et collabore avec différents acteurs du secteur afin d'établir des normes de bonnes pratiques éthiques pour l'investigation médicale.

Elle précise cependant: «Nous ne voulons pas limiter la réalisation d'essais cliniques en Argentine. Le gouvernement actuel est celui qui a le plus encouragé le développement de la recherche, des sciences et de la technologie au cours de l'histoire du pays. C'est bon pour l'Argentine. Mais il n'est pas question de laisser les multinationales profiter des failles du système de régulation pour violer les droits des patients.»

Les entreprises pharmaceutiques nient quant à elles l'existence d'un «double standard». Elles affirment d'ailleurs que ce sont justement «le cadre légal strict et les exigences éthiques, de niveau mondial» imposés par les autorités argentines qui «rendent le pays attrayant», comme le souligne la porte-parole de Novartis Argentina, Laura de la Fuente. Elle explique: «les protocoles des essais internationaux sont les mêmes pour tous les pays où se déroulent ces essais. Des problèmes peuvent surgir lors de leur application. Or, en Argentine, on compte sur des pratiques éthiques de premier niveau, ce qui est très important pour que les résultats collectés puissent être utilisés.»

Jorge Cuneo, directeur médical de Novartis Argentina, partage ce point de vue: «En tant qu'organe régulateur, l'ANMAT est un modèle dans la région. Un point très important pour nous, car cela garantit la fiabilité des informations collectées au cours des études».

Chez Roche, on affirme aussi que «le cadre de régulation en Argentine, au niveau des demandes des autorités, fait partie des plus exigeants au monde, comme l'EMA en Europe et la FDA aux Etats-Unis». Et que sans un cadre réglementaire aussi «ferme et clair», l'entreprise bâloise ne «considérerait

pas la possibilité de réaliser un essai clinique dans ce pays» (4).

### **Pourquoi l'Argentine ?**

Les différents acteurs du secteur s'accordent à dire que l'Argentine a de quoi séduire l'industrie pharmaceutique. Au niveau structurel d'abord: des professionnels de la santé bien formés, une population ethniquement variée, mais génétiquement proche de celles d'Europe de l'Ouest et des Etats-Unis, un vaste réseau d'établissements médicaux et des coûts relativement bas en comparaison avec d'autres pays.

Autre avantage: il est plutôt facile de recruter des patients pour les essais cliniques, car le système médical à plusieurs vitesses mis en place dans les années 1990 rend certains traitements inaccessibles pour une bonne partie de la population. Enfin, il faut relever le grand respect que vouent les Argentins et les Argentines au corps médical. Les professionnels de la santé n'ont ainsi aucun problème à convaincre leurs patients que faire partie d'un «protocole» est la meilleure option pour eux.

Et, comme nous l'avons déjà évoqué, l'ANMAT est considérée comme une référence régionale en matière de régulation des essais cliniques (7), ce qui facilite l'enregistrement des données collectées en Argentine.

Enfin, le gouvernement argentin favorise l'essor des essais cliniques. L'ANMAT affirme en effet que le Ministère de la santé «stimule la réalisation de tous types de recherches en relation avec la santé». Ce que confirme Jorge Cúneo, directeur médical de Novartis Argentina: «Le soutien des autorités argentines à la recherche est évident. Les problèmes que l'on peut rencontrer sont aplanis dans les plus brefs délais. C'est le cas notamment quand du matériel est retenu à la douane (ndlr: le gouvernement argentin exerce depuis plusieurs années un important contrôle des importations). Si ce matériel est destiné aux essais cliniques, le problème est rapidement résolu.»

### **Le cadre légal des essais cliniques**

L'Argentine n'est dotée d'aucune loi nationale sur les essais cliniques. Ceux-ci sont encadrés par la Disposition 6677, de 2010, de l'ANMAT (8) et par les Résolutions 1490/07 et 1480/2011 du Ministère de la Santé de la Nation (9). Il faut aussi remarquer que l'Argentine est un pays fédéral et que le domaine de la santé est en premier lieu une responsabilité provinciale. Plusieurs provinces ont d'ailleurs leur propre loi encadrant les essais cliniques de médicaments, notamment celles de Buenos Aires, Cordoba, Santa Fe et Neuquén, ainsi que la ville autonome de Buenos Aires, soit le district de la capitale du pays.

La plupart des éthiciens et des observateurs des essais cliniques en Argentine s'accordent à dire que l'absence de

loi nationale ouvre la porte aux abus et que certains laboratoires profitent des failles du système pour ne pas remplir toutes leurs obligations envers les patients.

Du côté de Novartis, Jorge Cúneo estime que le fédéralisme argentin en matière de santé et le fait que plusieurs provinces aient leur propre loi sur les essais cliniques n'affectent pas la qualité et la sécurité des essais, mais les compliquent au niveau opérationnel.

Pour Roche, le fédéralisme argentin «n'a pas créé jusqu'à présent de barrières insurmontables pour mettre en application des projets de recherche clinique avec la participation d'enquêteurs et de patients de plusieurs provinces.» «Ce serait évidemment plus simple avec une loi nationale, mais c'est extrêmement difficile d'atteindre un consensus sur ce genre de sujet», estime encore Jorge Cúneo, de Novartis.

Alors que deux projets de lois ont été élaborés ces dernières années, les textes en question n'ont jamais atteint le stade du débat aux chambres, et ce malgré le fait qu'ils aient été portés par des élus de la majorité. «Nous travaillons à la création d'une vraie loi sur les essais cliniques, mais il y a beaucoup de résistances», explique-t-on du côté du secrétariat des droits humains de la Nation.

Pour illustrer la difficulté – ou le manque d'intérêt – à légiférer sur ces questions, plusieurs interlocuteurs ont évoqué le sort de la Loi sur la production publique de médicaments. Ce texte, qui prévoit de déclarer «d'intérêt national» et de promouvoir la recherche et la production publique des médicaments et des vaccins, s'est attiré les foudres de l'industrie pharmaceutique (10 et 11). Alors qu'il a été adopté à l'unanimité par les deux Chambres législatives argentines en milieu d'année 2011, le Ministère de la santé de la Nation n'a jamais rédigé le règlement d'application du texte. La loi tant décriée par les pharmas n'est donc jamais entrée en vigueur.

### **L'ANMAT, l'organe de contrôle argentin**

Comme mentionné précédemment, L'ANMAT est l'organe gouvernemental qui régule et contrôle tout ce qui touche aux médicaments en Argentine (1 et 12). Dépendant du Ministère de la santé, il édicte des règles de bonnes pratiques cliniques et veille au respect des normes et des lois en vigueur en matière d'essais cliniques.

Cependant, «l'ANMAT ne contrôle pas vraiment le respect des normes éthiques d'un protocole», affirme le Dr Juan Carlos Téaldi. « Il y a un vide juridique sur ce point. Le véritable rôle de l'ANMAT est le contrôle du médicament en tant que tel. Il n'y a pas de véritable institution ayant pour mission claire de veiller au respect des droits des participants. L'ANMAT «absorbe» plus ou moins cette fonction face au vide existant. Mais elle n'évalue pas vraiment le bilan risques-bénéfices pour les patients. Elle



n'arrive pas à suivre; elle n'est pas préparée pour évaluer les risques pour les gens.» Ce que confirme l'équipe de bioéthique du Secrétariat des droits humains, qui explique que l'ANMAT se contente, par exemple, «de vérifier qu'il y a bien un formulaire de consentement éclairé ayant été approuvé par un Comité d'éthique, sans réviser le contenu du formulaire». Et ce, même si ces formulaires posent des problèmes éthiques importants: «La majorité des gens ne comprennent pas vraiment ce qu'ils signent. Ou n'ont tout simplement pas accès au système de santé et acceptent donc ce que leur propose un médecin, sans savoir vraiment de quoi il s'agit.»

Pour Juan Carlos Téaldi, la vigilance de l'ANMAT a baissé ces dernières années: «Depuis l'éviction du directeur Martinez en 2010, l'ANMAT est devenue beaucoup plus permissive. Le Dr Ricardo Martinez mettait un certain frein aux exigences des multinationales. L'industrie, en promettant plus d'investissement au gouvernement, a eu sa tête», estime le responsable de la division éthique de l'Hôpital de Clinicas. Plusieurs autres observateurs ont aussi estimé que l'ancien directeur de l'ANMAT avait été débarqué pour son «manque de complaisance» envers l'industrie pharmaceutique.

Selon ces interlocuteurs, les reproches faits par les entreprises du secteur concernaient notamment l'affaire COMPAS de GlaxoSmithKline. L'essai clinique COMPAS, mené sur des milliers de nouveau-nés dont beaucoup étaient issus de couches les plus pauvres de la population, a donné lieu à 14 décès et à de nombreuses irrégularités. Une enquête a été ouverte et la compagnie britannique ainsi que plusieurs chercheurs responsables ont été sanctionnés par des amendes (voir point 3). Dans cette affaire, les entreprises pharmaceutiques auraient reproché au Dr Martinez le zèle des inspecteurs en charge de l'enquête et le montant de la première amende infligée à la compagnie britannique (les suivantes ont été décidées par le successeur du Dr Martinez, le Dr Carlos Chiale, sur la base des enquêtes ordonnées par le Dr Martinez). Détail intéressant: le remplacement du directeur de l'ANMAT a eu lieu moins d'une semaine avant la confirmation par la justice des sanctions imposées par l'organe de contrôle à GSK et aux enquêteurs principaux du COMPAS à Santiago del Estero. Contacté pour s'exprimer sur la question, le Dr Ricardo Martinez a refusé d'aborder le sujet.

Les deux points sur lesquels l'ANMAT serait devenue plus laxiste ces dernières années sont l'usage du placebo et l'accès des patients aux médicaments une fois l'essai terminé. Ces problématiques seront discutées plus en détail ultérieurement.

Ces «changements de 2010» ont aussi été relevés par deux professionnels travaillant pour l'industrie, quoique de manière bien différente. Lors de notre entretien, Jorge

Cúneo a ainsi remarqué que «ces dernières années, le processus d'autorisation de l'ANMAT s'est beaucoup amélioré». Selon lui, la période 2008-2010 a été difficile: «La nouvelle direction a amélioré beaucoup de choses depuis. Les équipes d'évaluation sont très réceptives.» Interrogé plus avant sur ces «améliorations», le directeur médical de Novartis Argentina a souligné qu'une nouvelle réglementation permettait d'anticiper certaines démarches auprès de l'ANMAT et que le passage à un système informatisé faisait gagner beaucoup de temps dans l'autorisation des protocoles.

Pablo Liuboschitz, directeur de la CRO Research & Development RA SA, s'est lui aussi félicité de la diminution du temps de révision des protocoles d'essais cliniques avant autorisation: «Jusqu'en 2010, la révision des protocoles par l'ANMAT prenait beaucoup de temps. Ce qui était peu attrayant pour l'industrie pharmaceutique. Mais la situation est bien meilleure maintenant.»

#### **Comités d'éthique: opacité et conflits d'intérêts**

Le fonctionnement de certains comités d'éthique mérite que l'on s'y attarde, en premier lieu parce que le cadre légal argentin leur donne un rôle central dans l'élaboration d'un essai clinique. En effet, selon la Disposition 6677-10 de l'ANMAT (8), ils ont pour fonction de «fournir une garantie publique de la protection des droits, de la dignité, la sécurité et du bien-être des participants d'une étude». Et la Résolution 1480/2011 (9) du Ministère de la santé de la Nation affirme que les comités d'éthique en investigation (CEI) sont «l'axe central de la vigilance et de la protection des droits des patients».

Les CEI sont ainsi les garants du respect de l'éthique et de la défense des droits des patients au cours d'un essai clinique, le rôle de l'ANMAT étant axé sur le contrôle des médicaments en tant que tels et du respect «technique» des protocoles de recherche. Mais les critères de composition et de fonctionnement de ces CEI ne sont pas clairement définis, ce qui entraîne de profonds dysfonctionnements.

Le Dr Juan-Carlos Téaldi, responsable de la division éthique de l'Hôpital de Clinicas de Buenos Aires, n'a pas de mots assez durs contre les comités d'éthique «privés»: «C'est un problème majeur», affirme-t-il. «Le statut des CEI est très flou, et il n'y a pas de lignes directrices clairement définies sur ce qui est éthique et ce qu'il ne l'est pas. Du coup, des institutions privées se sont érigées en «comités d'éthique», mais ce sont en fait des chambres d'enregistrement des protocoles déposés par les entreprises pharmaceutiques. Ils leur acceptent tout. Et en approuvant les protocoles, ces entreprises donnent un semblant de légalité à des essais qui peuvent comporter de graves manquements éthiques. Ces «comités indépendants» ne rendent de comptes à personne, contrairement aux comités

institutionnels. Ils n'ont ni supérieurs hiérarchiques ni aucune responsabilité envers leurs patients, vu qu'ils ne les recrutent pas eux-mêmes. Ils se présentent comme des comités «indépendants», mais ils sont au service de l'industrie, alors qu'ils devraient être les garants des droits des patients. En fait, la seule chose dont ils sont vraiment indépendants, c'est de l'éthique elle-même.»

Cet avis est globalement partagé par de nombreux professionnels du secteur que nous avons rencontrés: des enquêteurs eux-mêmes, des éthiciens, des membres du Secrétariat des droits humains et des responsables d'associations professionnelles.

Les docteurs Antonio Ugalde et Núria Homedes, respectivement président et vice-présidente de l'ONG Salud y Farmacos, consacrent d'ailleurs un long passage de leur livre *Ética y ensayos clínicos en América Latina* (Lugar Editorial, 2012) aux problèmes soulevés par l'existence de ces CEI «privés» en Argentine. Ils expliquent ainsi que le «Comité independiente de etica para ensayos en farmacologia clinica - FEFyM», dirigé par le professeur Luis Maria Zieher et le «Comité de Etica en Investigación Clínica (CEIC)» du Dr. Carlos A. Barclay approuvent à eux seuls 80% des essais cliniques réalisés en Argentine. Ce que confirme une visite sur le site internet de l'ANMAT (3), où une brève présentation de tous les essais autorisés par l'organe de contrôle est publiée en incluant le(s) nom(s) des comités d'éthique ayant autorisé le protocole. Ces deux comités – celui du Dr Zieher très largement en tête – semblent en effet avoir approuvé une immense majorité des études réalisées au cours des dix dernières années en Argentine, bien que la proportion se réduise légèrement ces derniers mois. Selon le site internet de l'ANMAT toujours, c'est au comité du Dr Zieher que les entreprises suisses Roche et Novartis font appel pour réviser les protocoles de près de 85% des essais cliniques qu'elles réalisent.

Dans leur livre, les professeurs Ugalde et Homedes citent un article particulièrement intéressant du Dr Gonorasky, intitulé «Comités de etica independientes para la investigación clínica en la Argentina. Evaluación y sistema para garantizar su independencia» (13). Dans cet article, ce membre du Conseil institutionnel de révision d'études d'investigation (CIREI) de l'Hospital Privado de Comunidad (HPC) de Mar del Plata explique que le CIREI a analysé en 2005 et 2006 «36 protocoles, avec leurs formulaires de consentement éclairé, présentés par l'industrie. Parmi ceux-là, 33 avaient été préalablement analysés par un comité d'éthique indépendant non institutionnel de portée nationale». Un de ces CEI avait approuvé 30 protocoles, et l'autre 3. Ces comités ne sont pas clairement nommés dans le texte, mais les professeurs Ugalde et Homedes confirment: le principal CEI incriminé est bien celui du Dr Zieher.

Après analyse de ces protocoles, le CIREI a émis 92 objections portant sur des points jugés contraires «à la législation nationale ou aux normes et déclarations internationales mentionnées dans la disposition (6677/2010) de l'ANMAT». Ces objections concernaient 85% des essais cliniques révisés.

Parmi les problèmes observés, le CIREI a notamment estimé que 64% des protocoles limitaient l'indemnisation des patients en cas de problème à la prise en charge des frais médicaux entraînés par les dommages physiques subis. Le CIREI a aussi observé que «24% des protocoles ne mentionnaient aucun type d'obligation envers le patient une fois l'étude terminée», faisant là «spécifiquement référence aux médicaments qui, s'ils ont démontré leur efficacité, devraient continuer d'être administrés aux patients à la fin de l'essai.»

Après avoir passé en revue une longue série d'autres manquements relevés par le CIREI, l'auteur de l'article en question estime qu'un nombre aussi important d'erreurs dans des protocoles ayant été approuvés par des comités d'éthique privés ne peut s'expliquer que de deux manières: «le manque d'indépendance de ces comités et/ou l'absence de réel contrôle des protocoles». Il dénonce le manque de transparence du système: «Les CEI ne sont pas indépendants. Les sponsors et les enquêteurs paient pour une évaluation et peuvent choisir le comité indépendant d'éthique qui va les évaluer. Il semble donc logique de penser que plus un comité d'éthique indépendant est exigeant, plus il retarde l'autorisation du protocole et plus il entraîne de complications pour les sponsors et les enquêteurs. On peut ainsi supposer que celui qui paie choisira le comité d'éthique qui lui posera le moins de problèmes. Mais si le financement du CEI dépend du sponsor, on peut aussi supposer que le comité doit conquérir le client en lui occasionnant le moins de problèmes possibles. Ce conflit d'intérêts montre bien les problèmes liés à ce genre de relations contractuelles directes entre les CEI et les sponsors, qui par ailleurs sont contraires aux normes de l'ANMAT.»

Bien que cet article porte sur une analyse de protocoles réalisée entre janvier 2005 et décembre 2006, ses principales conclusions mettent en lumière des problèmes toujours dénoncés aujourd'hui par de nombreux spécialistes. L'auteur lui-même, joint par téléphone, affirme que les problèmes soulevés dans cette étude sont toujours d'actualité. «Nous n'avons plus réalisé d'analyse systématique des protocoles approuvés par les comités privés, mais nous en révisons encore. Globalement, la situation est toujours la même», assure le Dr Sergio Gonorasky.

Nous avons cherché à rencontrer des responsables du «Comité independiente de etica para ensayos en

farmacologia clinica», dirigé par le professeur Luis Maria Zieher. Après avoir reçu une fin de non-recevoir aux demandes d'interview, nous avons insisté par écrit pour obtenir au moins une réaction aux critiques formulées à l'encontre du fonctionnement de ce comité. Le Dr Rubén Iannantuono, professeur de pharmacologie à la Faculté de médecine de l'Université de Buenos Aires et vice-président du comité, a bien voulu partager quelques réflexions sur le sujet, tout en précisant qu'il le faisait à titre personnel, et non au nom du comité. Il souligne également qu'il «serait hautement salubre que tous les comités d'éthique présentent les sources de financement de leurs activités, qu'ils soient publics, institutionnels privés, ou, comme beaucoup les appellent, privés».

Face aux critiques à l'encontre des manquements éthiques et des erreurs de conception d'essais cliniques pourtant acceptés par des comités d'éthique, le Dr Ruben Iannantuono tente de minimiser la responsabilité des CEI en affirmant qu'ils ne représentent qu'un échelon de la révision: «Combien de personnes se sont trompées quand elles ont approuvé la réalisation d'un essai clinique comportant des erreurs dans sa conception ou dans le contenu du formulaire de consentement éclairé, sachant que dans le processus d'autorisation d'un essai interviennent l'enquêteur principal, l'institution, le comité d'éthique et l'ANMAT (...) ?». Le professeur se défend aussi avec une version toute personnelle de l'expression «l'erreur est humaine»: (Se tromper) «peut arriver, comme il peut aussi arriver qu'il y ait des personnes lucides, intelligentes et disposant d'une plus grande maîtrise de la discipline leur permettant de détecter les erreurs que d'autres personnes n'ont pas su détecter».

Face aux critiques, le Dr Iannantuono renvoie aussi à la lecture d'une étude qu'il a lui-même publiée en juin 2012 (14) et qui rendrait compte de la très grande satisfaction des patients ayant participé à des essais cliniques. Ce document, basé sur le renvoi volontaire de formulaires distribués en 2009 aux patients participant à des essais approuvés par le comité du Dr Zieher, révèle en effet que près de 98,5% des quelque 1500 personnes ayant répondu au questionnaire de satisfaction sur le formulaire de consentement éclairé se sont déclarés satisfaits de ce document et des informations reçues (55% les ont jugées excellentes, 34,7% très bonnes et 8,5% bonnes). Un millier de patients ont répondu à un deuxième questionnaire portant cette fois-ci sur l'essai lui-même: 82% des patients se sont déclarés satisfaits de l'encadrement médical au cours de l'essai, 91% se sont dits prêts à participer à un nouvel essai clinique et 93,2% d'entre eux conseilleraient à un tiers de le faire.

Dans ses «conclusions et commentaires», l'auteur estime que ces résultats témoignent du niveau satisfaisant de la

recherche clinique en Argentine. Il remarque cependant que certains commentaires reçus – de type «je n'ai jamais aussi bien été traité dans cette institution que lorsque j'ai participé à un essai clinique» – peuvent aussi être considérés comme «un indicateur de vulnérabilité lié aux caractéristiques du système de santé argentin». Ce point, sur lequel nous reviendrons dans ce rapport (notamment dans la présentation du cas COMPAS de GSK, point 3), est particulièrement intéressant. Il est souvent mis en avant pour recruter des patients en Argentine. Cet argument peut s'avérer très problématique, comme le soulève le Dr Iannantuono lui-même.

Par ailleurs, le cas de Maria (prénom d'emprunt) présenté plus loin (point 3) montre que le degré élevé de satisfaction d'un patient ayant participé à un essai clinique ne signifie pas que ses droits et les règles éthiques régissant la recherche biomédicale ont bien été respectés. Lors de notre rencontre, la femme en question a en effet insisté sur le fait qu'elle était contente d'avoir participé à un «protocole» de l'entreprise Roche. Pourtant, l'essai a été suspendu en cours d'investigation en raison des effets secondaires indésirables que provoquait le médicament en étude. De plus, la présentation de l'essai dans le formulaire de consentement éclairé comportait au moins une erreur importante, aucune indemnisation n'était prévue en cas de problème (hormis la prise en charge du traitement lié aux problèmes potentiellement occasionnés par l'essai) et l'entreprise pharmaceutique ne garantissait aucune continuité du traitement une fois l'essai terminé.

Les éthiciens argentins dénoncent aussi le manque total de transparence concernant les décisions des comités d'éthique. Il n'existe en effet aucun registre public national – ne serait-ce que pour les professionnels – sur le traitement d'un protocole avant son autorisation par l'ANMAT. «Si le comité au sein duquel je siège rejette un protocole car il ne respecte pas les principes éthiques de base, il suffit au sponsor d'aller voir un autre comité, ou d'aller dans une autre province, jusqu'à en trouver un qui l'accepte. C'est d'ailleurs ce qui s'est passé dans l'affaire du COMPAS de Glaxo», dénonce Juan Carlos Téaldi. Selon lui, un registre des rejets de protocole permettrait une harmonisation des critères éthiques pour l'investigation clinique en Argentine. Le rejet du «BAY 11.643», présenté plus loin (point 3), illustre bien cette problématique.

Afin de prévenir les erreurs, il est indispensable que les failles des protocoles et les manquements éthiques détectés par les comités puissent être consultés par d'autres comités amenés à statuer sur le même protocole, afin qu'ils puissent comparer les points de vue et harmoniser leurs décisions.

Un premier pas dans ce sens a été fait avec la récente création de comités d'éthique centraux dans certaines provinces, comme à Buenos Aires et dans le district de la

capitale. Ceux-ci ont notamment pour fonction principale de créer une base de données répertoriant les essais cliniques et les décisions des comités d'éthique. Ils doivent aussi accréditer les CEI et contrôler ponctuellement leur fonctionnement, promouvoir des critères communs d'évaluation et conseiller les institutions dans lesquelles se déroulent des essais cliniques (15 et 16). A noter toutefois que leur autorité n'est que provinciale et qu'il est encore trop tôt pour évaluer leur contribution réelle.

### Abus de placebo

La plupart des spécialistes identifient l'abus d'usage de placebo comme l'une des violations éthiques les plus fréquentes dans les essais cliniques en Argentine. Les règlements argentins sur la question, basés sur les textes de référence internationaux, semblent pourtant clairs. La Résolution 1480 (A9 - P17) stipule ainsi que: «Les bénéfices et risques d'une nouvelle intervention doivent être comparés avec celle qui a démontré être la meilleure jusqu'ici. L'usage du placebo n'est acceptable que lorsqu'il n'existe aucune intervention alternative dont l'efficacité a été prouvée ou quand cette technique est nécessaire pour des raisons méthodologiques ou scientifiques valables et les risques de dommages ou de souffrances sont mineurs.»

Pour illustrer ce qui est «acceptable», Roche donne l'exemple «d'études pour évaluer un traitement contre des douleurs légères ou modérées, ou des nausées, qu'on peut toujours traiter ensuite. Ou, si le patient ne supporte pas les troubles, on pourra le traiter sans risque de dommage permanent.»

La filiale argentine de l'entreprise bâloise rappelle que le «placebo est par contre bien utilisé pour comparer un traitement qui s'additionne à un traitement de base standard. C'est par exemple le cas lors de l'évaluation d'un nouveau médicament oncologique, où on donne à un groupe (de patients) le traitement le plus efficace approuvé PLUS le nouveau médicament en étude. Le groupe contrôle reçoit le traitement le plus efficace approuvé PLUS le placebo». Une pratique en effet conforme à l'éthique et très courante.

De son côté, Jorge Cúneo explique que Novartis laisse toujours aux patients le traitement de base. «Nous garantissons toujours que les patients reçoivent les médicaments qui leur sont nécessaires». Il explique cependant que, dans certains cas, l'usage du placebo permet une meilleure lecture des résultats de l'essai. Le directeur médical de Novartis Argentina affirme cependant que le groupe bâlois a dû renoncer plusieurs fois à réaliser en Argentine certains essais cliniques multicentriques qui utilisaient du placebo comme comparateur car l'ANMAT «maintient une position extrêmement ferme sur la question». Et cela, bien que ces mêmes essais aient «été autorisés dans d'autres pays».

Au vu de ces éléments, on pourrait penser que l'usage du placebo en Argentine est extrêmement limité et contrôlé. Mais la réalité contredit totalement la théorie. Ainsi, une étude (détaillée dans le pt 3) qui impliquait de retirer tout traitement à des mineurs atteints de schizophrénie pour une durée de huit semaines a bien été approuvée par l'ANMAT en 2010. Avant d'être suspendue l'année suivante et de faire l'objet d'une enquête, suite à une dénonciation anonyme.

Ce cas, qui concerne des personnes particulièrement vulnérables, ne répond à l'évidence à aucun des critères précités sur l'usage du placebo. Il montre que l'usage – «extrêmement limité et contrôlé» – du placebo est loin d'être une évidence. Suite à ce scandale, qui n'a jusqu'ici éclaté qu'au sein du petit monde des essais cliniques, l'ANMAT a organisé en 2012 un «forum interdisciplinaire» dont l'objectif était de «continuer à discuter de l'utilisation du placebo dans les investigations cliniques». Selon nos informations, cette conférence n'aurait abouti à rien de concluant.

### Droit aux médicaments après l'essai bafoué

Malgré les exigences contenues dans les textes de référence (la Déclaration d'Helsinki, notamment), les mentions faites dans les réglementations nationales argentines (Résolution 1480, point 2.6.4 (e) et Disposition 6677-10 point 4.11. (f)), et dans plusieurs lois provinciales, les entreprises pharmaceutiques internationales rechigneraient à garantir l'accès à des médicaments jugés sûrs et efficaces à la fin d'un essai aux patients qui y ont participé. Certains spécialistes affirment en effet que les textes peuvent être jugés flous et que de nombreuses entreprises utilisent ce «manque de clarté» pour tenter de se soustraire à leurs obligations. Il revient ainsi aux comités d'éthique d'être fermes sur ce point et de l'exiger. Mais tous ne le font pas, assurent notamment les Drs Téaldi et Gonorasky. Dans l'article que ce dernier a consacré à l'analyse d'une trentaine de protocoles autorisés par des comités d'éthique privés, il constatait d'ailleurs que «24% des protocoles ne mentionnaient aucun type d'obligation envers les patients une fois l'étude terminée».

Interrogé sur la politique de Novartis en la matière, Jorge Cúneo assure que l'entreprise suisse garantit que les patients ayant participé à un de ses essais cliniques obtiennent, après la fin des essais, les meilleurs traitements possibles pour leur pathologie. «Nous utilisons plusieurs méthodes pour cela. Nous établissons notamment des «protocoles d'extension», afin qu'ils continuent de recevoir le médicament jusqu'à qu'ils y aient accès. Et je précise bien: qu'ils y aient accès. Pas que le médicament soit commercialisé. Car en Argentine, qu'un médicament soit autorisé à la vente ne garantit pas que tous les patients y aient accès.»

De son côté, Roche affirme être exemplaire sur ce point: «le bien-être des patients en général, et en particulier ceux qui participent volontairement aux études permettant le développement de (nos) produits, est une priorité maximale. Partant de ce principe, et au-delà des conditions requises définies par différentes réglementations, Roche s'assure que les patients qui participent aux études cliniques puissent continuer à recevoir les bénéfices des produits une fois l'essai terminé. Cela requiert une évaluation minutieuse, réalisée par l'enquêteur et le médecin traitant.» Roche prétend ainsi qu'elle fait le «nécessaire pour que le patient, toujours sous la supervision et le contrôle du médecin traitant et du chercheur, reçoive le traitement correspondant durant le temps nécessaire.» Aux dires de l'entreprise bâloise encore, «le prix de ce type de soutien varie, mais Roche n'évalue et ne décide pas de ces questions en fonction de son coût mais de l'intérêt des patients».

Malgré ces déclarations plus que prometteuses, on constate que le formulaire de consentement d'un essai mené par Roche en Argentine entre 2007 et 2010 que nous avons pu consulter (17) – et qui sera analysé plus en profondeur dans le point 3 – ne fait aucune mention de cet engagement.

La patiente qui nous l'a donné ne bénéficie d'ailleurs aujourd'hui d'aucun accès au médicament qu'elle a reçu pendant l'essai en question et qui a été identifié comme bénéfique pour elle par son médecin traitant.

Le cas de cette femme est particulier. En effet, le médicament que son médecin traitant a jugé efficace pour elle n'était pas le produit officiellement à l'étude lors de cet essai clinique. Il était donné comme «traitement standard» devant servir de base pour l'essai clinique, lequel portait sur un autre produit. Ce dernier s'est finalement révélé dangereux pour la santé des participants et participantes.

Il faut toutefois remarquer que le paragraphe 33 de la Déclaration d'Helsinki stipule que «à la fin de l'étude, les patients impliqués ont le droit d'être informés des conclusions de l'étude et de profiter de tout bénéfice en résultant, par exemple, d'un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés.» Le point 4.11. (f) de la Disposition 6677 de l'ANMAT exige en outre que le protocole «prévoit l'accès à la fin de l'essai à l'intervention identifiée comme bénéfique pendant l'essai ou à une alternative appropriée ou à un bénéfice adéquat.»

Dans le cas de cette patiente, le médicament «de soutien» de l'étude s'est en l'occurrence avéré efficace pour elle. Mais comme la femme en question n'a pas d'assurance maladie et que ce médicament n'est pas officiellement autorisé pour sa pathologie en Argentine, elle n'y a plus accès aujourd'hui. Pourtant, l'entreprise Roche commercialise elle-même ce médicament, qui est couramment prescrit pour une

utilisation «off label» (hors-indication officiellement approuvée) pour sa pathologie.

Un ancien employé de Roche nous a aussi affirmé qu'à l'époque – pas si lointaine – où il travaillait pour l'entreprise pharmaceutique, Roche avait pour politique de ne pas s'engager à fournir les médicaments testés une fois commercialisés, car cela «coûterait trop cher».

L'échange que nous avons eu à ce sujet avec le Dr Iannantuono, membre en vue d'un comité d'éthique indépendant, est également intéressant: «La continuité des traitements après la fin des études est un sujet très controversé, qui mérite un débat sérieux et des prises de position globales, car il ne peut rester circonscrit à l'opinion de quelques personnes. D'autant plus que même parmi les membres du comité auquel j'appartiens, nous avons parfois des positions opposées».

Rappelons tout de même que le point 2.6.4 de la résolution 1480/2011 du Ministère de la santé de la Nation stipule: «le CEI doit réviser et approuver les précautions suivantes pour le soin et la protection des participants de la recherche: (...) (e) la garantie de l'accès au traitement de l'étude quand finira l'investigation.»

Dans sa réponse, le Dr Ruben Iannantuono a également soulevé un autre problème: «Sur cette question, je séparerais les protocoles dont le sponsor est physiquement en Argentine de ceux dont le sponsor est représenté par une CRO. Les problèmes de continuité de traitement dans le premier cas sont, a priori, moins importants que dans le second, où personne ne peut garantir que le nouveau médicament soit commercialisé en Argentine.» Ce commentaire laisse entendre que des protocoles d'essais cliniques sont acceptés en Argentine bien que «personne ne puisse garantir que le nouveau médicament sera commercialisé» dans le pays. Ceci est totalement contraire à une règle de base en matière d'essais clinique. La Résolution 1480/2011 du Ministère de la santé de la Nation stipule en effet que «les études doivent être planifiées pour que les connaissances sur lesquelles portent les recherches bénéficient au groupe représenté par les participants». Un principe qui n'est évidemment pas respecté si la commercialisation du médicament testé n'est pas prévue dans le pays où vivent les participants et participantes.

Le paragraphe 17 de la Déclaration d'Helsinki stipule par ailleurs que «la recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté». Sur ce point, Jorge Cunéo se veut très clair: «Jamais Novartis ne réalise un essai en Argentine si nous ne comptons pas y commercialiser le médicament en étude.»

### 3. Exemples de cas

#### Essai sur des adolescents schizophrènes

Bien que tenus secrets, les problèmes liés au protocole portant sur l'Asenapine pour des adolescents schizophrènes ont provoqué un petit séisme dans le monde des essais cliniques en Argentine. Ce cas a en effet mis en évidence de graves lacunes dans l'analyse des protocoles par l'ANMAT. Il n'a toutefois jamais été rendu public. Aucune information n'a filtré dans les médias, bien que tous les spécialistes qui en ont eu connaissance le considèrent comme tout simplement scandaleux.

Malgré les consignes strictes de taire cette affaire, nous sommes parvenus, en mettant bout à bout les premières bribes d'informations, puis en creusant et en recoupant les éléments obtenus, à reconstituer le cas et son histoire.

En 2010, la direction de l'Assistance aux groupes en situation de vulnérabilité du Secrétariat des droits humains de la Nation a reçu une dénonciation anonyme portant sur un essai clinique en cours en Argentine, qui semblait «problématique». «Nous avons enquêté sur cet essai clinique réalisé sur des adolescents et avons découvert de nombreuses irrégularités. Elles portaient notamment sur l'abus de placebo. Après avoir étudié le cas, nous avons fait part de nos remarques à l'ANMAT, qui a suspendu l'essai», nous a raconté l'équipe de bioéthique du Secrétariat des droits humains, en refusant toutefois d'aller plus loin dans son récit. «Nous ne donnerons aucun détail supplémentaire. Nous ne voulons pas parler des cas particuliers. Nous préférons travailler sur les problématiques plus générales», a expliqué Victoria Martinez, directrice de l'Assistance aux groupes en situation de vulnérabilité du Secrétariat des droits humains de la Nation.

Une recherche sur le site de l'ANMAT avec le mot-clé «adolescents» donne 24 résultats. Un seul d'entre eux affiche le statut «suspendu». Il s'agit d'un essai clinique réalisé par la CRO Latin America Argentina S.A pour Schering Plough Research (18). Son titre est «Estudio de 26 semanas, multicentrico, abierto, de dosis flexibles y a largo plazo para evaluar la seguridad de la asenapina en sujetos adolescentes con esquizofrenia» en espagnol et «Flexible Dose, Long-term Safety Study of Asenapine for the Treatment of Schizophrenia in Adolescents» en anglais (19). En parcourant le registre étasunien d'essais cliniques [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), on apprend que l'essai, au niveau mondial, est mené par Merck, et que cette étude (P05897) est le prolongement du protocole P05896 dont le titre court est «Fixed Dose Efficacy and Safety Study of Asenapine for the Treatment of Schizophrenia in Adolescents». Son titre officiel est: «An 8-week, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized, Fixed-dose Efficacy and Safety Trial of Asenapine in Adolescent Subjects With Schizophrenia».

Bien qu'un seul de ces protocoles figure sur le site de l'ANMAT, nous avons pu vérifier que les deux ont bien été

autorisés et mis en place en Argentine, avant d'être suspendu. Le protocole P05896 a fait l'objet d'une analyse en profondeur, relevant de graves violations des règles éthiques élémentaires. Celles-ci ont entraîné la suspension des deux essais.

Ce protocole d'étude de «8 semaines, contrôlé avec placebo» précisait que les participants se verraient retirer l'intégralité de leurs traitements avant la première prise du médicament expérimental: antipsychotiques, antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur. Les sujets n'étaient pas non plus autorisés à commencer une psychothérapie pendant la durée de l'essai.

A ce stade, il faut rappeler que les mineurs et les personnes souffrant de troubles mentaux sont considérés comme des sujets vulnérables. Le respect de leurs droits fondamentaux doit ainsi faire l'objet d'une attention particulière. Des adolescents atteints de schizophrénie sont à double titre considérés comme un groupe à risque.

Il faut aussi noter que, selon les spécialistes, la continuité d'un traitement est particulièrement importante pour éviter les rechutes chez les schizophrènes. Les sujets en question étant des adolescents, il est très probable qu'ils n'aient vécu que peu de crises liées à leur maladie. Ce qui signifie que chaque nouvel épisode peut être très traumatisant.

Les spécialistes qui ont analysé le protocole P05896 ont estimé que l'évaluation des risques et des bénéfices potentiels avait été réalisée en tenant compte uniquement du groupe de participants qui devaient recevoir le médicament expérimental, et en laissant totalement de côté le groupe «contrôle». En effet, les adolescents recevant le placebo n'avaient non seulement aucune chance de tirer le moindre bénéfice de leur participation à l'essai, mais ils risquaient aussi de voir leurs souffrances empirer suite à l'abandon de leur médication.

De toute évidence, ce cas enfreignait des principes de base de la Déclaration d'Helsinki, notamment: «La santé de mon patient prévaudra sur toutes les autres considérations» (paragraphe 4 de la dernière version de la Déclaration). Le texte stipule ensuite au paragraphe 6: «Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts». Quant au point 4.1 de la

disposition 6677/2010 de l'ANMAT, il dit: «Dans toute étude de pharmacologie clinique, les intérêts et le bien-être de chaque participant de l'étude doivent primer sur les intérêts de la science et de la société.»

Le paragraphe 32 de la Déclaration d'Helsinki stipule encore: «Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée, sauf dans les circonstances suivantes:

- L'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou

- si l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et si les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.»

La révision du protocole a aussi révélé plusieurs problèmes dans le formulaire de consentement éclairé destiné aux parents des adolescents. La description des risques liés à l'usage du placebo a en effet été jugée totalement insuffisante.

En résumé, cet essai clinique violait plusieurs règles importantes définies par les textes de référence en matière de respect de l'éthique et/ou par les réglementations en

vigueur en Argentine. Le protocole en question ne répondait de toute évidence pas à l'obligation d'évaluer de manière approfondie les risques/bénéfices pour les patients participant à l'étude. Il ne respectait clairement pas le principe voulant que les risques encourus par les participants ne soient pas plus importants que les bénéfices attendus. Il méprisait le fait que le bien-être de chaque personne impliquée dans la recherche doit prévaloir sur tous les autres intérêts. Et surtout, il violait le devoir de protection spéciale à laquelle ont droit les populations vulnérables.

Malgré ces manquements, le protocole en question a été approuvé par un comité d'éthique et autorisé par l'ANMAT. Il faut noter que le comité d'éthique «institutionnel privé» qui l'a accepté – le Comité de ética del instituto nacional de psicopatología (18) – est accusé d'avoir été monté «ad hoc» pour approuver toutes les études de l'enquêteur principal, le Dr Luis Daniel Mosca (18). Mais le protocole aurait aussi été révisé au préalable par le comité du Dr Zieher, dont nous avons parlé précédemment.

Ce n'est qu'après une dénonciation anonyme et une révision du protocole par le Secrétariat des droits humains de la Nation que l'ANMAT l'a révisé à son tour, avant de suspendre l'essai clinique. Selon nos informations, la personne qui avait en premier lieu approuvé ce protocole au sein de l'organe de contrôle des médicaments a été écartée de son poste. Là encore, en toute discrétion.

### Le scandale COMPAS de Glaxo

Les essais cliniques font généralement peu parler d'eux en Argentine. Le cas de l'étude COMPAS, menée par GlaxoSmithKline (GSK ou Glaxo) entre 2007 et 2011, fait figure d'exception. Les violations des règles éthiques commises au cours de cet essai clinique portant sur le Synflorix – un vaccin contre la pneumonie, l'otite et la méningite – ont fait l'objet d'une importante couverture médiatique dès décembre 2007 (20).

L'étude COMPAS portait sur des milliers de nouveau-nés. Elle a été menée dans des provinces parmi les plus pauvres du pays. 14 bébés sont morts pendant l'étude. Selon GSK et l'ANMAT, le vaccin n'a joué aucun rôle dans le décès de ces nouveau-nés. L'entreprise pharmaceutique et l'organe de contrôle soulignent en effet que ces enfants faisaient tous partie du groupe de contrôle et qu'ils n'avaient donc reçu que du placebo. Le vaccin Synflorix a été approuvé pour l'Argentine par l'ANMAT en 2009 (21), suite à son autorisation par les autorités européennes. Les enquêtes journalistiques et les dénonciations de professionnels de la santé ont cependant révélé un nombre important de violations éthiques, lesquelles ont été confirmées par une investigation approfondie de l'ANMAT.

Pour la première fois, l'organe argentin de contrôle des médicaments a infligé des amendes à une entreprise multinationale pour avoir violé des règles éthiques au cours d'un essai clinique. Les amendes ont été prononcées à trois reprises, une pour chaque province où a été réalisé le COMPAS.

En juin 2009, l'ANMAT a infligé une amende de 400 000 pesos à GlaxoSmithKline, de 300 000 pesos au Dr Tregnaghi, l'enquêteur responsable et le coordinateur pour l'Argentine de ce gigantesque essai clinique, et de 300 000 pesos au Dr Henrique Smith, enquêteur principal de l'essai à Santiago del Estero (22). L'ANMAT a en effet constaté qu'au cours du volet de l'essai COMPAS réalisé dans cette province extrêmement pauvre du Nord du pays, de nombreuses irrégularités avaient été commises dans l'inclusion des patients. Des bébés présentant des antécédents d'infections respiratoires aiguës avaient été recrutés, ainsi que des nouveau-nés porteurs du VIH notamment. Et plusieurs problèmes dans le processus d'obtention des consentements éclairés ont été détectés.

Après avoir enquêté dans les provinces de Mendoza et de San Juan, l'organe de contrôle argentin a prononcé de nouvelles amendes en avril 2011 (23 et 24): de 400 000 pesos à GlaxoSmithKline (dans chacun des deux cas), 300 000 pesos au Dr Tregnaghi (dans chacun des deux cas aussi) et 300 000 pesos au Dr Héctor Abate, enquêteur principal à Mendoza, 300 000 pesos aux Drs Ana Ceballos et Adriana Posleman, respectivement enquêtrice principale et enquêtrice responsable de la province de San Juan. Plusieurs problèmes liés à l'enrôlement des patients et à l'obtention du consentement éclairé ont en effet été identifiés dans ces

provinces. A Mendoza notamment, un bébé a reçu le vaccin alors que sa mère avait expressément refusé de le faire participer à l'essai.

Pour se défendre face aux critiques, des responsables de l'entreprise britannique ont plusieurs fois déclaré à la presse que les amendes infligées par l'ANMAT étaient «clairement administratives», comme l'a notamment affirmé Roxana Felice, directrice médicale de GSK au magazine *Veintitres* (25). Tandis que Miguel Tregnaghi a dénoncé une «campagne politique» contre la recherche médicale (25).

Les amendes prononcées par l'ANMAT ont bien été confirmées par la justice argentine (26 et 27), malgré les différents recours et appels déposés devant les tribunaux du pays par l'entreprise pharmaceutique britannique. En avril 2012, GSK a finalement décidé de ne pas contester devant la Cour suprême la dernière décision de justice prononcée contre elle, en décembre 2011, par le juge Marcelo Aguirre. Cette décision confirmait l'amende concernant le volet du COMPAS réalisé dans la province de Mendoza (28). GSK avait auparavant fait appel devant la plus haute Cour du pays concernant le volet de Santiago del Estero, mais celui-ci avait été rejeté (29 et 30).

Il faut souligner que l'essai COMPAS est la plus grande investigation clinique jamais organisée en Argentine. Quelque 17 000 bébés devaient initialement être recrutés (seuls 13 981 enfants ont finalement participé à cet essai, le recrutement de nouveaux bébés ayant été suspendu suite à l'enquête de l'ANMAT).

«La manière dont cet essai clinique a été mené était particulièrement grossière», affirme le Dr Jorge Yabkowski, président de la Fédération syndicale des Professionnels de la Santé (FESPROSA). «Pour commencer, il faut rappeler que le Dr Miguel Tregnaghi devait commencer cette étude quelques années auparavant dans la province de Cordoba, où il dirigeait le Département de pédiatrie de l'Hospital Infantil, dépendant de la Municipalité de Córdoba, et la fondation CeDEPAP (Centre de développement de projets avancés en pédiatrie). Mais les autorités municipales lui ont reproché une série de manquements éthiques et des problèmes de fonctionnement au sein de son service. Elles l'ont accusé d'abuser de l'hôpital public pour réaliser des investigations privées. Du coup, il a dû annoncer sa retraite pour échapper aux sanctions, aux amendes et aux poursuites.» Ce que n'ont pas réussi à éviter douze de ses collaborateurs (31).



Pour pouvoir tout de même réaliser ce vaste et lucratif essai, il a suffi au Dr Tregnaghi de se rendre dans d'autres provinces du pays, en l'occurrence Santiago del Estero, Mendoza et San Juan. «A Santiago del Estero, il a passé un arrangement avec le Ministre de la Santé de la province de l'époque, Juan Carlos Smith», affirme Jorge Yabkowski. «Lorsque le comité d'éthique de l'hôpital pédiatrique a émis des objections à l'encontre du COMPAS, ils l'ont dissous et en ont créé un nouveau, sur mesure. Et quand la directrice de l'hôpital s'en est plainte, elle a été licenciée. Le Dr Tregnaghi a ainsi nommé le Dr Henrique Smith, frère du Ministre de la Santé, enquêteur principal pour la province.»

Les témoignages récoltés par des journalistes et des professionnels de la santé à Santiago del Estero, qui a été le cas le plus médiatisé, sont particulièrement révélateurs des conditions dans lesquelles les patients ont été recrutés. De nombreuses plaintes ont ainsi montré que les enquêteurs ont abusé du faible niveau d'éducation des parents des bébés pour les recruter.

«Aucun de ces parents ne peut comprendre un consentement éclairé de treize pages», a ainsi déclaré à l'agence IPS la docteur Ana María Marchese, de l'Hospital de Niños Eva Perón de Santiago del Estero, où était réalisé l'essai. Et nombre d'entre eux n'ont reçu le formulaire qu'une fois leurs enfants vaccinés, pour le lire à la maison» (32).

Une habitante de Santiago del Estero a aussi raconté au journaliste de *Clarín*, Pablo Calvo, qu'un pédiatre avait effrayé sa voisine pour qu'elle fasse participer son enfant à l'étude COMPAS (20). «Ils lui ont lu les treize pages, car elle ne sait pas lire, et deux fois ils lui ont répété des mots qui lui faisaient peur, comme surdité, retard mental, ou mort. Elle a pensé que si elle ne vaccinait pas son fils, elle l'exposerait à ces maux.»

Dans un article du journal *Critica de la Argentina*, aujourd'hui disparu, on peut également lire le témoignage de Julieta Ovejero, la grand-tante d'un des six bébés morts à Santiago del Estero. Elle raconte que «beaucoup de gens voulaient sortir du protocole (ndlr: l'essai clinique), mais on le leur a refusé, en les menaçant que leurs enfants ne recevraient aucun autre vaccin» (33). Le magazine *El Guardian* a recueilli le témoignage de la maman d'une autre enfant décédée dans cette province, la petite Sofía Gloria (34). Les médecins du COMPAS lui ont assuré que le vaccin allait bientôt devenir obligatoire et coûterait 300 pesos. Ils lui auraient demandé: «Tu as 300 pesos pour le payer?» Ne disposant pas de cette somme, elle a signé le formulaire de consentement éclairé, rapporte l'hebdomadaire.

Il faut préciser que l'Etat argentin possède un calendrier de vaccins obligatoires et qu'il vaccine gratuitement tous les enfants selon ce programme.

L'hebdomadaire *Veintitres* a interrogé María Esther Robles, maman de la petite Micaela, décédée pendant l'essai. Elle raconte que l'infirmière qui l'a convaincue de vacciner sa fille ne lui a pas expliqué de quoi il retournait, lui assurant simplement qu'il n'y avait aucun risque (25). Elle affirme aussi que lorsque les employés de l'essai sont venus la chercher pour administrer une deuxième injection à sa fille, ils l'ont menacée en lui disant que si elle n'amenait pas la petite, ils la dénonceraient et qu'on lui retirerait son enfant.

Les journalistes qui ont enquêté sur cette affaire ont par ailleurs révélé que Glaxo versait 350 dollars US aux enquêteurs pour chaque bébé intégré à l'étude (20), soit une somme initialement prévue de 5,9 millions de dollars. Un montant colossal pour l'Argentine.

L'hebdomadaire *El Guardian*, qui a eu accès à des fiches de paie de médecins travaillant pour l'essai COMPAS, a rapporté que ceux-ci touchaient 4500 pesos par mois lorsqu'ils travaillaient pour cette étude. Alors qu'à l'époque, le salaire d'un médecin à Santiago del Estero était d'environ 1800 pesos par mois (34).

Dans le cadre des enquêtes menées par l'ANMAT dans les provinces de San Juan et Mendoza, l'organe de contrôle des médicaments a mis en place une expérience pilote. En parallèle à l'enquête «technique», deux sociologues ont mené leur propre investigation, sous l'angle des sciences humaines. Nous avons pu retrouver sur internet les résultats de ce travail, totalement méconnu (35). Si le document en question ne nomme pas directement le COMPAS, c'est bien à cet essai clinique qu'il se réfère quand il parle d'un essai portant sur un vaccin.

Les témoignages recueillis dans ce document montrent que certaines pratiques abusives relevées à Santiago del Estero ont été reproduites dans les autres provinces où était réalisé l'essai COMPAS. C'est le cas notamment des mauvaises informations transmises aux parents, en profitant de leur niveau socioculturel très bas, ou encore des abus des structures et des données du système de santé publique.

Une maman a expliqué aux enquêtrices les raisons qui l'ont poussée à accepter: «J'avais peur que si je refusais ce vaccin, on ne lui donnerait pas les autres». Une autre mère leur a raconté qu'elle s'était demandé si «le vaccin était en vente». Elle a aussi exprimé des regrets: «Parfois, je me reproche de ne pas poser ces questions au médecin sur le moment...Mais quand je le revois, je n'ose pas demander. Je sais que je devrais poser des questions, mais j'ai honte parce que je ne comprends pas. C'est peut-être pour ça qu'on ne pose pas beaucoup de questions quand on nous explique (le protocole), parce que celui qui n'a rien compris ne pose aucune question.»

Les enquêtrices ont demandé à une autre mère si elle avait compris le formulaire de consentement éclairé quand elle l'avait lu. «J'ai compris certaines choses, et d'autres pas, c'était dans un langage médical», leur a-t-elle répondu. Une autre maman leur a expliqué: «Moi, je ne comprends rien. J'oublie tout!».

Des employés de l'essai clinique ont aussi raconté aux enquêtrices comment ils utilisaient les registres de naissances de l'hôpital public pour proposer aux mères d'inclure leurs bébés dans le COMPAS. Ils ont ajouté: «Elles viennent aussi pour chercher du lait au travers du Plan naître, et là on leur parle du vaccin». Parfois, les employés affirmaient aussi aux parents que «recevoir ce vaccin était une faveur accordée par l'hôpital».

Ce document montre aussi que certains parents de bébés participant à l'essai ont inscrit leurs enfants pour accéder à une meilleure assistance médicale. Le père d'un bébé a ainsi expliqué aux enquêtrices: «Ici, tu arrives et on te reçoit. Sinon, tu dois venir à 4 heures du matin (...) et tu es traité comme un rat.»

On notera par ailleurs que lors du rejet de l'appel de GSK contre l'amende de l'ANMAT pour le volet Santiago del Estero (26), le juge Alejandro Catania a souligné le fait que la population sur laquelle a été mené l'essai était «doublement vulnérable». Non seulement il s'agissait de nouveau-nés, mais l'essai a par ailleurs été mené sur une population qui «fait partie d'une couche de la population dont la situation socioéconomique est clairement

défavorable». Il estime ainsi que le «besoin est la principale raison pouvant amener un père à inclure son enfant sain de peu de mois de vie dans l'essai pharmacologique d'un vaccin se trouvant encore à l'état expérimental».

Il faut aussi remarquer qu'en plus d'être l'enquêteur responsable et le coordinateur pour l'Argentine du plus grand essai clinique jamais mené dans le pays, le Dr Tregnaghi travaillait sur un autre essai clinique, portant lui aussi sur un vaccin. Il concernait également des nouveau-nés, dans différents hôpitaux de la province de Cordoba. Cet essai était mené pour le compte de Novartis (36 et 37).

L'entreprise suisse s'est-elle inquiétée des conditions dans lesquelles cet essai était mené, après avoir appris que son enquêteur principal avait été amendé pour des violations éthiques commises dans un autre essai présentant de grandes similitudes et mené en parallèle ? Le Dr Jorge Cúneo a répondu par la négative: «Nous réalisons notre propre monitoring sur tous nos essais cliniques. Comme celui que nous avons mené sur cet essai n'avait relevé aucun problème, nous en sommes restés là.»

Le directeur médical de la filiale argentine de l'entreprise bâloise nous a également expliqué que Novartis n'avait pas hésité à engager la Dr Ana Ceballos pour mener un nouvel essai clinique, après l'affaire COMPAS (38 et 39). «Il n'y a pas de liste noire en Argentine. Ce n'est pas parce qu'une enquêtrice a rencontré des problèmes lors d'un essai précédent que nous ne pouvons pas l'engager pour une nouvelle étude», a assuré le Dr Jorge Cúneo.

### L'essai de l'Ocrelizumab de Roche

Le cas de Maria (prénom d'emprunt) est particulièrement intéressant, car il illustre de manière concrète plusieurs manquements éthiques pointés du doigt par les observateurs des essais cliniques. Des fautes commises ici par l'entreprise suisse Roche.

Il faut tout d'abord souligner le contraste étonnant entre ce que Maria et son mari – à ses côtés durant tout le processus et qui a signé le formulaire de consentement éclairé en tant que témoin – ont retenu de l'essai clinique et la présentation qui en est faite dans le formulaire en question (17).

Cette trentenaire, mère de deux enfants, explique qu'elle a participé à un essai clinique de Roche entre 2008 et 2010. Quelques mois auparavant, on lui avait diagnostiqué un Lupus érythémateux disséminé (LED) (Lupus eritematoso sistémico, en espagnol) qui lui attaquait les reins. N'ayant pas de couverture médicale, elle s'est rendue dans un hôpital public de la ville de Buenos Aires. Après avoir suivi un traitement «standard» pour cette maladie, qui n'a donné aucun résultat, son docteur lui a proposé de participer à un «protocole» mené par l'entreprise Roche. Celui-ci devait durer trois ans. L'essai clinique en question consistait, explique-t-elle, en un traitement par intraveineuse d'un médicament expérimental, et la prise de pilules «autorisées pour d'autres maladies en Argentine, mais pas pour le Lupus, contrairement à d'autre pays». Désespérée face à cette grave maladie, cette mère de famille a accepté. Elle assure que tout lui a été expliqué clairement, tant par son médecin que par «les gens de Roche», qui l'ont extrêmement bien traitée. Elle leur en est d'ailleurs très reconnaissante.

Poursuivant son récit, Maria explique qu'elle a très vite compris qu'elle avait eu la chance de faire partie du groupe de patients ayant reçu les médicaments et non le placebo, car elle s'est rapidement sentie mieux (ce qu'on lui confirmera plus tard). Elle a également perdu une partie du poids qu'elle avait pris et ses pertes de cheveux se sont arrêtées. Au bout d'une année et demi, le traitement par intraveineuse a été suspendu, mais elle a continué à prendre des pilules une année et demi encore. Les gens de Roche «ont été très clairs en lui disant dès le début qu'ils ne s'engageaient à lui donner les médicaments testés que pendant les trois ans de l'essai». A ses yeux, ils «ont été sympas», puisqu'ils lui ont donné encore une année supplémentaire de pilules. Maria se dit très reconnaissante vu l'efficacité et le prix du traitement (près de 3000 pesos par mois, selon ses souvenirs, soit bien plus que le salaire mensuel minimum de l'époque). Mais aussi – et surtout – «ce traitement n'était pas autorisé commercialement pour (sa) maladie». Elle n'avait donc aucun autre moyen de se le procurer.

Lorsque Roche a arrêté de lui fournir ce médicament, son médecin a réussi à lui en trouver pendant un certain temps

encore, «jusqu'à ce que l'hôpital rencontre différents problèmes». Une fois cette voie épuisée, Maria s'est tournée vers l'Etat pour qu'il lui fournisse le médicament. Elle a expliqué sa maladie, en joignant des ordonnances de son médecin. Sa demande a été refusée, car «le médicament en question n'est pas autorisé pour le Lupus». Toujours avec l'appui de son médecin, elle a ensuite demandé un «médicament similaire», qui lui a été refusé pour les mêmes raisons.

Aujourd'hui, Maria se sent très bien. Elle explique que sa maladie est «dormante», ce qui signifie qu'elle peut se réveiller à tout moment. Elle n'aurait alors pas accès au médicament testé – et qui s'est montré efficace – vu qu'elle n'a pas de couverture médicale et qu'il «n'est toujours pas autorisé en Argentine».

Lors de notre entretien, cette patiente nous a fourni différents documents, dont la version finale du formulaire de consentement éclairé. En le lisant, on constate plusieurs différences entre ce que cette dame et son mari ont retenu du «protocole» et la présentation de l'essai clinique faite dans le formulaire de consentement éclairé.

Dans ce document intitulé «Information pour le patient et formulaire de consentement éclairé («informé», en espagnol)», «version 3, final, 10 fév. 2010» (17), signé par Maria, son mari et son médecin mi-2010, on apprend d'abord que l'étude présentée ne porte que sur un médicament expérimental appelé Ocrelizumab. L'essai clinique WA20500/ACT4072g s'intitule en effet «Estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicentrico, para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de ocrelizumab en pacientes con nefritis clase III o IV segun OMS o ISN debido a Lupus eritematoso sistémico» ou «A randomized, double-blind study of the effect of ocrelizumab on renal response in patients with class III or IV nephritis due to systemic lupus erythematosus» pour son titre scientifique en anglais (40). Cet essai a été suspendu le 19 octobre 2009, en cours d'expérimentation, en raison de résultats négatifs mettant en danger la santé des patients.

Le deuxième médicament pris par Maria – le Mofetil micofenolato (Mycophénolate mofétil, en français, commercialisé par Roche sous le nom de CellCept) – qui est celui que la patiente qualifie d'efficace pour sa maladie, n'apparaît pas dans la présentation formelle de l'essai lui-même.

Il est bien mentionné dans le formulaire, mais présenté comme un traitement de soutien «standard» donné à certains groupes de patients participant à l'essai clinique portant sur l'efficacité et la sécurité de l'Ocrelizumab. Dans le chapitre «Traitement avec un régime de médicaments immunodépresseur», on apprend en effet qu'en plus du traitement expérimental, «le médecin de l'étude a dû commencer un des deux traitements standards suivants pour (la) NL (Néphrite lupique) – Mycofénonate mofétil ou un régime appelé Eurolupus (...)».

L'étude de ce cas et une lecture attentive du formulaire de consentement éclairé révèlent ainsi plusieurs problèmes. Il montre notamment la difficulté de bien comprendre un protocole d'expérimentation médicale lorsqu'on est malade et désespéré. Maria et son mari – tous deux de classe moyenne et bénéficiant pourtant d'une bonne éducation de base – n'ont pas remarqué les différences significatives entre l'explication orale donnée par le médecin et les informations contenues dans le formulaire de consentement éclairé.

Selon plusieurs éthiciens et professionnels consultés sur ce cas, la présentation mensongère du Mycofénonate mofétil comme un traitement standard pour la Néphrite lupique dans le protocole WA20500/ACT4072g aurait dû entraîner le rejet de l'essai. Le Mycofénonate mofétil, un médicament utilisé partout dans le monde pour prévenir des rejets lors de transplantations d'organes, n'est en effet pas autorisé en Argentine pour les pathologies liées au Lupus, comme le confirme l'ANMAT (1). Il ne l'est pas non plus en Suisse, pays où l'entreprise pharmaceutique Roche a son siège, ni aux Etats-Unis – comme le précise la FDA (41) – base de Genetech, initialement «associée» à Roche pour cette étude, et de Quintiles, la CRO responsable de l'organisation de cette étude en Argentine.

Il faut aussi noter que Roche menait un autre essai clinique très similaire à cette époque, intitulé «A Study of Mycophenolate Mofetil (CellCept) in Management of Patients With Lupus Nephritis» (42). Il est donc très étonnant qu'une entreprise pharmaceutique menant officiellement un essai clinique pour «évaluer l'efficacité et la sécurité» d'un médicament sur une pathologie précise présente ce même médicament comme un «traitement standard» pour cette même maladie dans un autre protocole, réalisé quasi simultanément. D'autant plus que, dans un communiqué de presse daté du 3 juin 2010 (43) présentant les «résultats positifs» obtenus lors de l'essai du CellCept pour la Néphrite lupique, Roche reconnaît elle-même que la FDA «n'a autorisé le CellCept pour aucune maladie auto-immune, pas même la Néphrite lupique».

On notera toutefois que plusieurs médecins ont confirmé que l'usage «off label» du Mycofénonate mofétil pour les cas graves de lupus est courant.

Quoi qu'il en soit, pour le Dr Juan Carlos Tealdi, présenter un médicament non-autorisé pour une maladie (bien qu'il le soit pour un autre usage) comme un traitement standard de cette même maladie représente une faute éthique grave. D'autres spécialistes consultés ont aussi estimé qu'un tel protocole n'aurait jamais dû être approuvé par l'organe de contrôle des essais cliniques.

On notera aussi que lorsque Roche nous a expliqué les bonnes pratiques de l'usage du placebo, elle a précisé qu'un groupe de patients recevait «le traitement le plus efficace approuvé PLUS le nouveau médicament en étude et que l'on donnait au groupe contrôle le traitement le plus efficace approuvé PLUS le placebo».

Interrogés sur la présentation mensongère du Mycofénonate mofétil dans ce protocole approuvé par le Comité d'éthique du Dr Zieher et autorisé par l'ANMAT, le Dr Iannantuono a affirmé ne pas être en mesure de s'exprimer sur ce cas, en vertu du secret médical. L'ANMAT n'a tout simplement pas répondu à cette question, alors qu'elle a répondu à près d'une trentaine d'autres. L'entreprise Roche s'est quant à elle contentée de refuser de commenter «des cas hypothétiques ou particuliers sans en connaître tous les détails», alors que nous avions clairement mentionné les problèmes soulevés et donné le code exact du protocole en question.

Au-delà de la présentation mensongère du Mycofénonate mofétil dans le protocole, la lecture du formulaire de consentement éclairé est également intéressante sur plusieurs autres points. On remarque ainsi que, dans ce document, aucun paragraphe ne fait référence à l'accès aux médicaments testés pour les patients participant à l'essai à la fin de celui-ci. Ceci est contraire aux principes de la Déclaration d'Helsinki et aux règlements en vigueur en Argentine.

L'essai en question tend ainsi à montrer que Roche mène une politique visant à éviter de s'engager à fournir les médicaments aux participants des essais une fois ceux-ci terminés, ce qui confirme le témoignage de l'ancien employé interrogé. On semble donc loin de la politique officielle en la matière communiquée par la filiale argentine de l'entreprise bâloise.

Le formulaire de consentement éclairé ne fait mention d'aucun engagement à verser une indemnisation en cas de problèmes liés à l'essai. On y parle seulement de prendre en charge «tous les coûts médicaux» liés aux dommages occasionnés.

L'essai a pourtant été approuvé par le comité d'éthique du Dr Zieher et validé par l'ANMAT.

**Le cas «BAY 11.643»**

L'essai mené par l'entreprise allemande Bayer visant à vérifier la sécurité et l'efficacité de la «moxifloxacine sur des enfants atteints d'infection intra-abdominale compliquée» met en lumière de nombreuses lacunes dans l'encadrement des essais cliniques, aggravées par l'opacité régnant dans le domaine.

Sans même aborder en détail les failles méthodologiques et éthiques de l'essai (une analyse critique du protocole est disponible dans les documents 44 et 45 en Annexe II), le cas de cet essai mené par Bayer afin de vérifier la sécurité et l'efficacité de la «moxifloxacine sur des enfants atteints d'infection intra-abdominale compliquée» soulève de nombreux problèmes quant à l'encadrement général des essais cliniques. En Argentine d'abord, mais pas seulement.

Sur le site internet de l'ANMAT, on apprend que cette étude (code: BAY 12-8039/11643) a été autorisée par l'organe régulateur argentin, après avoir été approuvée par le Comité d'éthique du Dr Zieher pour deux centres, et par un second comité pour un troisième centre. Sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), on compte par ailleurs 101 centres dans le monde pour cet essai, dont six en Argentine (46).

L'Hôpital privé de communauté (HPC) de Mar del Plata, ville de la province de Buenos Aires située à 410 kilomètres de la capitale, est censé être l'un des centres dans lesquels cet essai est mené. Or, cet hôpital n'a jamais accepté de le réaliser. En effet, son Comité d'éthique institutionnel (CE) et son Conseil institutionnel de révision d'études d'investigation (CIREI) ont rejeté la mise en application du protocole, affirmant qu'il présentait d'importantes failles méthodologiques et de graves manquements éthiques. Ils ont aussi jugé le formulaire de consentement imparfait.

Le CE et le CIREI de cet hôpital ont estimé que la «conception méthodologique» du protocole BAY 11643 qui leur avait été soumis «ne prévoyait pas l'établissement de preuves statistiques formelles pour confronter les résultats du groupe recevant le médicament expérimental avec les résultats du groupe contrôle, une lacune qui empêcherait de connaître la sécurité et l'efficacité (de supériorité, équivalence ou non-infériorité) comparées, qui sont les deux objectifs, primaire et secondaire, de cette étude.»

Dans un article sur ce cas publié sur le site internet de l'Hôpital privé de communauté de Mar del Plata (44), le CE et le CIREI de l'institution poursuivent l'explication du rejet en affirmant qu'«une nouvelle révision du protocole (les) a amenés à conclure que celui-ci manquait de cohérence méthodologique, et qu'il ne satisfaisait pas les exigences éthiques fondamentales.»

Après avoir réalisé une analyse critique détaillée des problèmes rencontrés et souligné les erreurs contenues dans le formulaire de consentement éclairé, le CE et le CIREI concluent: «Nous voulons mettre l'accent sur le fait que cette étude expose des personnes vulnérables (des enfants) à des risques incertains sans que l'on puisse, au vu de la

conception du protocole, espérer pour elles un quelconque bénéfice.» Selon les spécialistes, réaliser cet essai tel que présenté reviendrait à «ne pas respecter le principe de précaution, qui exige de s'abstenir face à des actions que l'on suppose pouvoir porter préjudice». Ils expliquent ainsi que réaliser «une étude sur une population vulnérable qui présente des risques incertains et aucun bénéfice prévisible (pour cette population) va à l'encontre du principe de justice.»

Suite à ce rejet, les autorités éthiques de l'HPC ont été surprises de ne recevoir aucune réponse de Bayer. Elles ont alors contacté d'autres comités éthiques et écrit à l'ANMAT afin de savoir si d'autres institutions avaient obtenu des réponses de l'entreprise pharmaceutique. Selon Antonio Ugalde et Nuria Homedes, qui ont étudié ce cas, le CIREI s'est vu notifié par l'ANMAT que les évaluations des autres comités d'éthique ne les concernaient pas. Par la suite, les membres du CIREI ont appris que le comité du Dr Zieher avait accepté ce protocole. En allant sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), ils se sont par ailleurs rendu compte que leur hôpital figurait dans la liste des centres où était réalisée cette étude. On l'y qualifiait de «terminated», ce qui laissait supposer qu'elle avait bien été acceptée. Le glossaire de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) donne en effet la définition suivante pour ce terme: «The study has stopped recruiting or enrolling participants early and will not start again. Participants are no longer being examined or treated.» Or, dans ce cas précis, le protocole n'avait jamais été accepté. Le HPC n'avait donc jamais commencé à recruter des patients.

Comme souvent dans ce type de cas, le problème ne se limitait pas à l'Argentine, remarquent les spécialistes Ugalde et Homedes. Sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), cet essai mené par Bayer était également indiqué comme «terminé» dans quatre hôpitaux britanniques. Dans leur article, Ugalde et Homedes expliquent qu'«après plusieurs échanges avec le conseiller d'éthique du Service d'Éthique de Recherche national du Royaume-Uni, il est apparu que son organisation n'avait pas révisé ce protocole. Par la suite, le conseiller est entré en contact avec le département de recherche et développement d'un des hôpitaux britanniques et a confirmé que l'hôpital n'avait pas de trace de cette étude.»

En poursuivant leurs recherches, ces professeurs de l'Université du Texas ont pu établir que les trois sites belges et les trois sites indiens portant aussi la mention «terminé» sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) avaient également décidé de ne pas participer à cet essai, de même qu'un hôpital de Madrid qui y avait renoncé en 2011.

## Conclusion

Le nombre d'essais cliniques réalisés en Argentine ne cesse d'augmenter depuis une dizaine d'années, avec le soutien du gouvernement. Les entreprises suisses jouent un rôle important dans cette croissance. Novartis est en effet l'entreprise pharmaceutique qui mène le plus de recherches médicales dans le pays, et Roche pointe en sixième position. Le système argentin d'encadrement des essais cliniques est pourtant loin de garantir le respect des standards éthiques internationaux.

L'Argentine ne possède pas de loi nationale régissant ces essais cliniques, mais cette activité est régulée par le Ministère de la Santé et par certaines autorités provinciales. L'ANMAT, l'organe de contrôle de la recherche médicale, est par ailleurs considéré comme une référence au niveau régional. Le niveau d'encadrement des essais et le respect des règles éthiques sont ainsi jugés «plutôt bons» par les acteurs de la recherche médicale. Pourtant, de nombreuses failles existent et celles-ci permettent des abus.

Pour commencer, le fonctionnement de certains comités d'éthique qui approuvent les essais cliniques est très problématique. Les comités sont en effet censés être les garants des droits des patients. Pourtant, des comités privés approuvent des essais et des formulaires de consentement éclairé qui présentent d'importants problèmes éthiques ou qui ne répondent pas à certaines obligations des compagnies envers les participants.

Notre enquête a aussi révélé un manque de rigueur de la part de l'ANMAT dans la révision de certains protocoles, principalement dans un cas d'abus grave de placebo lors d'un essai clinique portant sur des adolescents schizophrènes. Plusieurs cas montrent aussi un problème réel de discontinuation du traitement à la fin des essais,

ainsi que l'absence d'engagement à fournir des compensations en cas de problèmes liés aux recherches. Ces deux dernières obligations ne figuraient notamment pas dans le formulaire de consentement éclairé d'un essai mené par Roche que nous avons pu consulter.

Le scandale de l'affaire COMPAS de GSK a aussi mis en lumière plusieurs problèmes liés au recrutement dans les couches les plus pauvres et les plus vulnérables de la population. Nombre de participants et participantes ne comprenaient en effet pas vraiment le caractère expérimental de la recherche. Et beaucoup de patients ont été facilement recrutés grâce à la promesse de recevoir une meilleure assistance médicale s'ils participaient à une recherche. Une réalité qui est pointée du doigt par de nombreux acteurs de la recherche médicale.

On peut ainsi conclure que plus la population du pays et/ou de la région où est réalisé un essai est pauvre et dispose d'un mauvais système de santé, plus il est facile de recruter des volontaires. La délocalisation des essais cliniques semble donc répondre clairement à la volonté des entreprises pharmaceutiques d'accélérer le processus de recrutement.

**Annexe I: Liste des personnes interrogées**

- Jorge Cúneo, Directeur médical de Novartis Argentina. Interview au siège de Novartis.
- Laura de la Fuente, porte-parole de Novartis Argentina. Contact téléphonique.
- Andrea Rodriguez, responsable de la communication de la CAEMe (Camara argentina de especialidades medicinales), l'organisation faîtière des entreprises pharmaceutiques internationales présentes en Argentine.
- Patricia Blanco, directrice de Paradigma PEL Comunicación, l'entreprise en charge de la communication de Roche Argentine. Echange de courriers électroniques.
- Maria Martinez, porte-parole de l'ANMAT, entretien téléphonique et échange de courriers électroniques.
- Dr Sergio Gonorasky, neurologue, membre du Conseil institutionnel de révision d'études d'investigation (CIREI) de l'Hospital Privado de Comunidad (HPC) de Mar del Plata. Interview téléphonique.
- Dr Jorge Yabkowski, président de la Fédération syndicale de Professionnels de la Santé (FESPROSA). Interview au siège de FESPROSA.
- Dr Juan-Carlos Téaldi, responsable de la division éthique de l'Hôpital de Clinicas de Buenos Aires. Interview à l'Hôpital de Clinicas José de San Martin.
- Victoria Martinez, directrice de l'Assistance aux groupes en situation de vulnérabilité du Secrétariat des droits humains de la Nation. Interview dans les locaux du Secrétariat, accompagnée de plusieurs membres de l'équipe de bioéthique de son bureau.
- Pablo Liuboschitz, directeur de la CRO Research & Development RA SA. Interview téléphonique.
- Dr Rubén Iannantuono, professeur de pharmacologie à la Faculté de médecine de l'Université de Buenos Aires et vice-président du Comité. Echanges de courrier électroniques.
- Les docteurs Antonio Ugalde et Núria Homedes, respectivement président et vice-présidente de l'ONG Salud y Farmaco. Echanges de courrier électroniques.

D'autres personnes ayant collaboré dans le cadre de cette étude ont souhaité que leur anonymat soit préservé.

## Annexe II: Notes

- 1) Réponse de l'ANMAT (División Prensa y Difusión) à un questionnaire portant sur les essais cliniques en Argentine (mars et mai 2013, disponible sur demande en version électronique)
- 2) Informations transmises par la CAEME (mars 2013, disponible sur demande en version électronique)
- 3) Resultados del Censo Investigación Clínica Farmacológica 2010 – Foro Argentino de Investigación Clínica (F.A.I.C) : <http://www.faic.org.ar/pacientesxprov.php> (consulté le 12/6/2013)
- 4) Site Internet de l'ANMAT : [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/ensayos\\_clinicos/principal.asp](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/ensayos_clinicos/principal.asp) (consulté le 20/5/2013)
- 5) Echanges de correspondance avec Roche Argentine (mars à mai 2013, disponible sur demande en version électronique)
- 6) Gonorazky S. E., Comentarios al artículo «Ética e Investigación», Rev Peru Med Exp Salud Publica 2012; 29(1): 153-154 : <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n1/a25v29n1.pdf> (consulté le 20/5/2013)
- 7) Site Internet de l'ANMAT : [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/ANMAT\\_referencia OPS.asp](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/ANMAT_referencia OPS.asp) (consulté le 20/5/2013)
- 8) Disposition 6677/2010 de l'ANMAT : [http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo\\_6677-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf) (consulté le 20/5/2013)
- 9) Résolution 1480/2011 du Ministère de la Santé : [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion\\_1480-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.pdf) (consulté le 20/5/2013)
- 10) Lettre de la CILFA et de COOPERALA (mai 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 11) Lettre de l'UIA (mai 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 12) Site Internet de l'ANMAT : <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/institucional.asp> (consulté le 20/5/2013)
- 13) Gonorazky S. E., Comites de ética independientes para la investigación clínica en la Argentina : Evaluación y sistema para garantizar su independencia, Medicina (Buenos Aires) 2008; 68:113-119 : <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v68n2/v68n2a01.pdf> (consulté le 20/5/2013)
- 14) Iannantuono R., Visión de los pacientes participantes en ensayos clínicos en Argentina, Rev Fed Arg Cardiol 2012; 41(2): 141-145 : [http://www.fac.org.ar/1/revista/12v41n2/art\\_espe/art\\_especial01/ianantuono.pdf](http://www.fac.org.ar/1/revista/12v41n2/art_espe/art_especial01/ianantuono.pdf) (consulté le 20/5/2013)
- 15) Site Internet de Buenos Aires Ciudad : [http://www.buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/investigacion/cceiautor.php?menu\\_id=29732](http://www.buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/investigacion/cceiautor.php?menu_id=29732) (consulté le 20/5/2013)
- 16) Site Internet du Comité de Ética Central : <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/cec/funciones/> (consulté le 20/5/2013)
- 17) Consentimiento informado – Estudio Ocrelizumab Roche ARG (février 2010, disponible sur demande en version électronique)
- 18) Site Internet de l'ANMAT – Annonce de suspension de l'essai Asenapine en Argentine (juin 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 19) Site Internet ClinicalTrials.gov – Essai clinique Asenapine (P05897 AM2 EXT) : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01190267?term=NCT01190267&rank=1> (consulté le 20/5/2013)
- 20) Article Clarín (décembre 2007) : <http://edant.clarin.com/suplementos/zona/2007/12/23/z-04015.htm> (consulté le 20/5/2013)
- 21) <http://archivo.lavoz.com.ar/09/09/26/Aprueban-nueva-vacuna-meningitis-otitis.html> (consulté le 20/5/2013)
- 22) Article Clarín (juillet 2009) : <http://edant.clarin.com/suplementos/zona/2009/07/12/z-01956901.htm> (consulté le 20/5/2013)
- 23) Disposición 2626 Ministerio de Salud\_COMPAS Mendoza (avril 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 24) Disposición 2708 Ministerio de Salud\_COMPAS San Juan (avril 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 25) Article Veintitres (janvier 2012) : <http://veintitres.infonews.com/nota-4016-portada-Cobayos-involuntarios.html> (consulté le 20/5/2013)



- 26) Décision de justice – essai GSK Compas Santiago del Estero (décembre 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 27) Décision de justice – essai GSK Compas Mendoza (décembre 2011, disponible sur demande en version électronique)
- 28) Article perfil.com – essai GSK Compas (avril 2012) :  
[http://www.perfil.com/contenidos/2012/04/12/noticia\\_0037.html](http://www.perfil.com/contenidos/2012/04/12/noticia_0037.html) (consulté le 20/5/2013)
- 29) Article La Nación – essai GSK Compas (janvier 2012) :  
<http://www.lanacion.com.ar/1437654-un-laboratorio-fue-multado-por-ensayos-irregulares-con-ninos>  
(consulté le 20/5/2013)
- 30) Homedes N., Ugalde A., La contribución de las revistas clínicas de alto impacto a la ciencia : el caso de The Lancet, Salud Colectiva, Buenos Aires, 9(1) :5-10, Enero-Abril, 2013 :  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-82652013000100001&lng=es&nrm=iso#ref](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652013000100001&lng=es&nrm=iso#ref)  
(consulté le 20/5/2013)
- 31) Article Clarín – essai GSK Compas (juillet 2009) :  
<http://edant.clarin.com/diario/2009/07/14/sociedad/s-01957869.htm> (consulté le 20/5/2013)
- 32) Article IPS Noticias – essai GSK Compas (août 2008) : <http://ipsnoticias.net/wap/news.asp?idnews=89557>  
(consulté le 20/5/2013)
- 33) Article Critica de la Argentina – essai GSK Compas (juillet 2008, disponible sur demande en version électronique)
- 34) Article El Guardián – essai GSK Compas (janvier 2012) :  
<http://elguardian.com.ar/nota/revista/394/experimentos-con-pibes-pobres> (consulté le 20/5/2013)
- 35) Rapport enquête sociologique essais clinique en Argentine (2008-2010) :  
[http://www.iigg.sociales.uba.ar/saludypoblacion/ixjornadas/ponencias/ponencia\\_zuleta\\_ixisyp.doc](http://www.iigg.sociales.uba.ar/saludypoblacion/ixjornadas/ponencias/ponencia_zuleta_ixisyp.doc)  
(consulté le 20/5/2013)
- 36) Registre ClinicalTrials.gov – essai Novartis & Tregnaghi :  
[http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=V59P14&rank=2&show\\_locs=Y](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=V59P14&rank=2&show_locs=Y)
- 37) Registre ANMAT – essai Novartis & Tregnaghi (décembre 2010, disponible sur demande en version électronique)
- 38) Registre ANMAT – essai Novartis & Ceballos (janvier 2012, disponible sur demande en version électronique)
- 39) Registre ClinicalTrials.gov – essai Novartis & Ceballos :  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=AGRIFLU++children+Novartis+72&rank=1>
- 40) Registre Roche – essai ocrelizumab <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WA20500>  
(consulté le 20/5/2013)
- 41) Communication de la FDA à propos du CellCept et du Myfortic :  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm072438.htm> (consulté le 20/5/2013)
- 42) Registre ClinicalTrials.gov – essai Roche mycophenolate mofetil Lupus :  
<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00377637> (consulté le 20/5/2013)
- 43) Communiqué de Roche : [http://www.roche.com/investors/ir\\_update/inv-update-2010-06-03a.htm](http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-06-03a.htm)
- 44) Analyse critique protocole BAY 11.643 (janvier 2012) :  
<http://www.hpc.org.ar/images/adjuntos/842-BAY11643.pdf> (consulté le 20/5/2013)
- 45) Homedes N., Ugalde A. The evaluation of complex clinical trial protocols : resources available to research ethics committees and the use of clinical trial registries, JME 2013 (à paraître, disponible sur demande en version électronique)
- 46) Registre ClinicalTrials.gov – essai moxifloxacin Bayer : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01069900>  
(consulté le 20/5/2013)