UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Détailler l'approbation éthique dans les articles scientifiques pour prévenir, détecter et investiguer la fraude : Analyse et considérations autour d'un exemple de stratégie éditoriale

Zoccatelli, Davide

How to cite

ZOCCATELLI, Davide. Détailler l'approbation éthique dans les articles scientifiques pour prévenir, détecter et investiguer la fraude : Analyse et considérations autour d'un exemple de stratégie éditoriale. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:136229

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:136229
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:136229

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique

Département d'Anesthésiologie, Pharmacologie, Soins Intensifs et Urgences

Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Martin Tramèr, MD, DPhil et de la Doctoresse Nadia Elia, PD

Détailler l'approbation éthique dans les articles scientifiques pour prévenir, détecter et investiguer la fraude

Analyse et considérations autour d'un exemple de stratégie éditoriale

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève par

Davide ZOCCATELLI

de

Tremona/Mendrisio (TI)

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Thèse n° 10988

Genève

27 avril 2020

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 2

A RESUME ET OBJECTIFS DE LA THESE 3

B PUBLICATION 4

C REMERCIEMENTS 5

D DECLARATION DE CONFLIT D'INTERET ET FINANCEMENTS 6

1 INTRODUCTION 8

1.1 CONTEXTE GENERAL : BIOMEDECINE, BIOETHIQUE ET COMITES D'ETHIQUE 8

1.2 « THE BOLDT DEBACLE » (ET LE « MEDICAL MADOFF ») 9

1.3 LES COMITES D'ETHIQUE : HISTORIQUE ET EVOLUTION 11

1.4 INTRODUCTION À L'ÉTUDE "IDENTIFICATION OF ETHICS COMMITTEES BASED ON AUTHORS' DISCLOSURES" (ZOCCATELLI ET AL. BMC MEDICAL ETHICS 2018) 17

2 IDENTIFICATION OF ETHICS COMMITTEES BASED ON AUTHORS' DISCLOSURES CROSS-SECTIONAL STUDY OF ARTICLES PUBLISHED IN THE EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY AND A SURVEY OF ETHICS COMMITTEES 19

2.1 METHODS 19

2.2 RESULTS 22

2.3 DISCUSSION 24

2.4 CONCLUSIONS 27

3 REMARQUES ET CONCLUSION 28

3.1 CONCEPTION DE L'ETUDE: LE POURQUOI DE CERTAINS CHOIX 28

3.2 SYNTHESE 29

4 REFERENCES 35

F FIGURES ET TABLEAUX 42

G APPENDICES 50

A Résumé et objectifs de la thèse

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une stratégie éditoriale adoptée par un journal de spécialité, le *European Journal of Anaesthesiology*, dans le but de prévenir et détecter la fraude scientifique.

Cette stratégie a été décidée suite à la publication, dans ce journal, de plusieurs articles qui n'avaient pas reçu l'approbation d'un comité d'éthique, quand bien même, dans l'article, le contraire était affirmé. Pour découvrir et invetiguer cette fraude, la collaboration avec les comités d'éthique avait été déterminante. Les membres du comité de rédaction du *European Journal of Anaesthesiology* ont donc décidé de demander aux auteurs de fournir, dans leurs articles, des détails spécifiques concernant l'approbation de leur étude par un comité d'éthique, ceci dans le but de faciliter l'identification et le contact avec les comités d'éthique responsables.

Nous avons mené une analyse sur les articles publiés par le *European Journal of Anaesthesiology* en 2011. Suivant l'information fournie dans ces articles, nous avons tenté d'identifier et de contacter les comités d'éthique responsables. Nous n'avons pu contacter que la moitié de ces comités dont seulement les deux tiers ont confirmé avoir approuvé le protocole de l'étude concernée. Selon notre analyse, le fait de mentionner tous les détails de l'approbation éthique demandés par le journal semble favoriser la confirmation de l'approbation de la part des comités.

En dehors de résultats qui pointent la perfectibilité de cette mesure, cette étude a soulevé d'autres interrogations, notamment sur qui devrait avoir le droit d'accéder aux données des comités d'éthique et d'interagir avec eux pour prévenir et détecter la fraude.

Afin de cadrer ce questionnement, outre à préciser certains choix fait dans la conception de l'étude, est retracée dans le chapitre introductif, en français, l'historique des comités d'éthique. Puis, l'analyse elle-même, publiée dans un journal international avec *peer-review*, est reproduite dans son état original en anglais. La synthèse, en français aussi, vient enfin suggérer des pistes de réflexion à la lumière des résultats de l'étude et des interrogations soulevées.

B Publication

L'essentiel de cette thèse, correspondant au deuxième chapitre, en anglais, se base sur une étude transversale, observationnelle, qui a fait l'objet d'une publication originale dans un journal à politique éditoriale:

Zoccatelli D, Tramèr MR, Elia N. Identification of ethics committees based on authors' disclosures: cross-sectional study of articles published in the European Journal of Anaesthesiology and a survey of ethics committees. *BMC Medical Ethics* 2018; 19:57 (https://doi.org/10.1186/s12910-018-0289-y).

Des résultats préliminaires de ce travail ont été présentés sous forme de poster lors du *European Society of Anaesthesiology (ESA) Congress*, Londres 2016, du *Congrès Annuel de la Société Suisse d'Anesthésie et Réanimation (SGAR)*, Interlaken 2016 et du *8th International Congress on Peer Review and Scientific Publication*, Chicago 2017.

C Remerciements

Je remercie la Doctoresse Nadia Elia et le Professeur Martin Tramèr, mes directeurs de thèse, pour leur encadrement patient et éclairant. Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance pour leurs innombrables enseignements et leur aide depuis la conception de l'étude jusqu'à la rédaction de l'article qui constitue la base de cette thèse.

J'exprime aussi ma gratitude à Simone Romagnoli, Docteur en philosophie, ainsi qu'au Professeur Bernard Hirschel pour leurs conseils avisés concernant les interrogations éthiques soulevées lors de sa conception, et au cours du développement de l'étude.

Grazie! à la Doctoresse Angela Huttner pour avoir trouvé le temps de se pencher sur l'aspect linguistique de l'article, donnant à la version finale une touche « Angela style ».

Un grand Merci à ma femme, Doctoresse Greta Poglia, pour son soutien indéfectible, ses précieux conseils, son empathie.

D Déclaration de conflit d'intérêt et financements

Le Professeur Tramèr et la Doctoresse Elia, directeurs de cette thèse et co-auteurs de la publication « Zoccatelli et al, *BMC Medical Ethics* 2018; 19:57 », qui a servi comme base de cette thèse, sont respectivement rédacteur en chef et rédactrice associée du *European Journal of Anaesthesiology*, journal qui est analysé dans ce travail.

Se non è vero, è ben trovato

Proverbe italien

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte général : biomédecine, bioéthique et comités d'éthique

De nos jours, la pratique de la médecine s'appuie en grande partie sur les résultats d'une recherche scientifique sophistiquée, soumise à des principes moraux supportés par de nombreuses réglementations et lois.[1–5]

Ces règles évoluent continuellement et accompagnent, depuis son éclosion au XXème siècle, l'essor scientifique, technologique et médical volontiers appelé, depuis les années 1970, « technoscience » ou « biomédecine ».[6]

En fait, dans la période à cheval sur les années 1960-1970, surtout aux Etats Unis comme on le verra plus en détail, l'opinion publique a été choquée par plusieurs expérimentations conduites en violation des droits élémentaires des individus, catalysant ainsi un mouvement de réflexion morale autour de la biomédecine. Rapidement baptisé « bioéthique »[7] ce mouvement a conflué en une discipline à part entière,[8–11] promotrice de l'encadrement moral de l'activité biomédicale. Institutionnalisée, la bioéthique a pris la forme de différents types de « comités d'éthique » agissant au niveau local, national et international. Au niveau national ou international les comités d'éthiques sont devenus une des principales sources d'inspiration pour l'établissement de directives, lois et réglementations dans le domaine de la santé.[12] En Suisse nous avons par exemple la *Commission Nationale d'Ethique,*[13] en Europe la *Conférence des Comités Nationaux d'Ethique* (COMETH)[14] ou encore, au sein des Nations Unies, le *International Bioethics committee.*[15] Au niveau local, les « comités d'éthique clinique » agissent dans le cadre des hôpitaux ou des Universités avec un rôle de consultation, notamment lors de situations cliniques compliquées, aux enjeux moraux équivoques. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève il se nomme le *Conseil d'éthique clinique (CEC)*.[16]

Les « comités d'éthique de la recherche », enfin, ont la mission de garantir que celle-ci soit conduite dans le respect des lois et des impératifs éthiques. C'est à ces comités d'éthique que nous allons nous intéresser. Dans la plupart des pays, dont la Suisse, leur activité est réglementée par la loi. S'il s'agit de recherche faite sur l'être humain, la loi sur la recherche

sur l'être humain (LRH) exige que le protocole d'étude soit soumis au préalable à un comité d'éthique de la recherche pour qu'il soit approuvé.

Pour des raisons de simplicité, nous appellerons dans la suite de ce travail « comités d'éthique » ces comités d'éthique de la recherche.

1.2 « The Boldt Debacle » (et le « Medical Madoff »)

La stratégie éditoriale qui est au cœur de notre étude amène à mettre en premier plan le processus d'approbation des protocoles d'études cliniques par les comités d'éthique. Cette mesure a été adoptée en réaction à une fraude massive, aujourd'hui connue sous le nom de « *The Boldt debacle* »,[17–21] qui avait amené les rédacteurs en chef de dix-huit journaux de spécialité à publier une déclaration conjointe rétractant 98 articles, qui avaient en commun d'avoir été écrits ou co-écrits par un anesthésiste allemand, le Dr Joachim Boldt.[22] Ces articles étaient parus dans leurs journaux respectifs, dont huit dans le *European Journal of Anaesthesiology*. Aucune de ces études n'avait reçu d'approbation par un comité d'éthique.

L'histoire de cette *débâcle* commence en 2009, lorsque les premiers soupçons de fraude sont émis par plusieurs lecteurs d'un article que Joachim Boldt avait publié dans un journal américain, *Anesthesia and Analgesia*. Intrigués par des résultats « trop parfaits », ils avaient fait part de leur perplexité au rédacteur en chef d'*Anesthesia and Analgesia*, qui, à son tour étonné par l'invraisemblance de certaines données de l'article, avait dans un premier temps essayé avec insistance de contacter le Dr Boldt afin de lui demander des explications. Sans réponse de sa part, il avait finalement sollicité la *Landsärztekammer Rheinland-Pfalz* (LÄK-RLP), section de l'Association Médicale Fédérale Allemande, dont le comité d'éthique était responsable de l'approbation des protocoles de recherche pour la région dans laquelle le Dr. Boldt pratiquait. La LÄK-RLP avait rapidement confirmé l'absence d'approbation éthique et l'article avait été rétracté. Une enquête conjointe de la LÄK-RLP avec le *Klinikum Ludwigshafen*, institution au sein de laquelle Joachim Boldt exerçait en qualité de chef du département d'Anesthésiologie, portant sur les publications des 10 dernières années du Dr Boldt, a ensuite révélé que d'autres études souffraient du même manque d'approbation d'un comité d'éthique, et, au moins dans une dizaine de cas, de falsification de données.[20]

De son côté, le *European Journal of Anaesthesiology* a publié, entre 2001 et 2010, douze articles de J. Boldt nécessitant la soumission du protocole d'étude à un comité d'éthique.

Après vérification par la LÄK-RLP, seules quatre de ces études avaient été évaluées et approuvées par un comité d'éthique. Les huit restantes n'avaient jamais été évaluées quand bien même, dans les articles, de vagues déclarations affirmaient le contraire. Le type de déclaration était, par exemple: « *after approval by the Institutional review board* » ou « *approval was obtained by the ethics committee* ». Dans une des quatre études approuvées, par contre, on retrouvait une description un peu plus détaillée : « *the study was approved by the Institutional Ethics Committee Landesärztekammer, Rheinland-Pfalz, Mainz, Germany, n°837.284.04* ».[17] Cette observation pouvait suggérer qu'une étude publiée est plus susceptible d'avoir reçu l'approbation d'un comité d'éthique compétent si plus d'informations concernant la validation de l'étude sont documentées dans l'article.

Le cas de J. Boldt n'est pas le seul. Un autre cas frauduleux est connu cette fois sous le nom du « Medical Madoff ». En 2008, l'anesthésiste américain Scott Reuben présentait deux études à la « semaine de la recherche » du *Baystate Medical Center*, au Massachusetts, dont il était le médecin-chef du service d'antalgie. Un contrôle de routine découvrit qu'aucune de ces deux études n'avait été approuvée par le comité d'éthique de l'institution, ouvrant une boite de Pandore : les investigations qui s'en sont suivies dévoilèrent que S. Reuben avait inventé ou falsifié les données d'au moins vingt-et-une études publiées entre 1996 et 2008, citées des milliers de fois, et influençant la pratique clinique au niveau global.[23–25]

A la lumière de ces cas, dans lesquels les comités d'éthique sont directement concernés, on peut facilement comprendre la stratégie éditoriale conçue par le *European Journal of Anaesthesiology* il y a 10 ans. Celle-ci consistait à demander aux auteurs qui soumettaient un article au journal de mentionner, dans l'article, certains détails concernant l'approbation du protocole par un comité d'éthique de la recherche.[26] Cette mesure avait deux buts: l'un de prévention, l'autre de détection d'une fraude potentielle.

En ce qui concerne la prévention, le fait de devoir spécifier des détails de l'approbation éthique pourrait exercer un effet dissuasif envers les fraudeurs potentiels qui essayeraient de se cacher derrière une phrase standard, banale et anonyme. Une telle concision pourrait en elle-même représenter un signal d'alerte. Cette fonction dissuasive semble corroborée par une observation faite par le comité de rédaction de ce journal depuis juillet 2010. En effet, lorsque que les auteurs soumettant des articles assortis d'une déclaration d'approbation éthique vague sont sollicités par les éditeurs à la détailler, ils répondent

d'habitude en l'espace de quelques jours. Cependant, il arrive parfois que des auteurs ne répondent pas à cette simple requête, allant jusqu'à renoncer à soumettre leur article, ce qui est pour le moins intriguant.[17] À noter que si cette mesure pourrait éventuellement prévenir la *publication* d'études inventées, ou faites sans approbation formelle d'un comité d'éthique, elle ne préviendrait malheureusement pas la conduite illicite de ces dernières.

Côté détection, une information détaillée pourrait permettre de contacter aisément les comités d'éthique au cas où cela devait être nécessaire. Les cas de Joachim Boldt et Scott Reuben démontrent à quel point la collaboration avec ces comités peut s'avérer précieuse.

1.3 Les comités d'éthique : historique et évolution

Avant de pouvoir nous prononcer sur la pertinence de la mesure prise par le *European Journal of Anaesthesiology* nous devons nous pencher sur la nature des tâches confiées aux comités d'éthique. Pour ce faire, il est nécessaire de détailler le contexte historique dans lequel ils sont nés et ont évolué.

1.3.1 La réponse éthique aux expérimentations conduites pendant la deuxième guerre mondiale: le Code de Nuremberg, le Green committee report, les institutions éthiques supranationales

La volonté des pouvoirs publics de contrôler l'activité de recherche a commencé à se manifester de façon évidente après la deuxième guerre mondiale, en particulier en réaction aux expérimentations commises par des médecins dans les camps de concentration nazis.[27–29]

Ces crimes de guerre ont été jugés par une cour martiale américaine lors du premier des douze procès secondaires de Nuremberg, connu aussi comme *The doctors' trial*. Une partie de la sentence de ce procès constitue le *Code de Nuremberg* (appendice 1).[30] Ce document consiste en dix articles qui soulignent l'importance fondamentale du consentement du sujet de recherche, de son respect et de sa protection. Aucun des dix articles ne mentionne l'idée d'une supervision éthique par un comité indépendant. Ce code constitue toutefois une sorte de matrice inspirant les principaux textes successifs où cet impératif est explicitement mentionné.

Comme l'a illustré l'historien des sciences J. M. Harkness dans un article paru dans le *JAMA* en 1996,[31] l'influence du *Code de Nuremberg* sur l'activité de recherche est restée toutefois

marginale longtemps après sa rédaction. En fait, une des lignes de défense des médecins allemands soulignait la similitude de leurs expérimentations avec des études conduites pendant la guerre dans des prisons américaines. La défense se référait spécifiquement aux recherches testant de nouveaux traitements antipaludéens dans la prison de Stateville, en Illinois. En échange de primes de bonne conduite, ces traitements étaient administrés à des prisonniers exposés aux piqures de moustiques vecteurs de la malaria.[32] L'*American Medical Association* (AMA), sollicitée par les procureurs de Nuremberg de fournir un avis d'experts sur ces questions d'éthique médicale, chargea le Dr A. C. Ivy, chercheur respecté de l'Université de l'Illinois, du mandat. Ce dernier suggéra au gouverneur de l'Illinois de convoquer une commission de citoyens, le *Green Committee* (du nom du gouverneur) pour évaluer le caractère éthique des recherches conduites dans la prison de Stateville. A. C. Ivy témoigna à Nuremberg en juin 1947 en qualité de président de cette commission avant que celle-ci ne se réunisse. Il exprimait ainsi essentiellement son opinion personnelle quand il déclara que les expériences conduites dans les prisons américaines étaient « éthiquement acceptables » et n'avaient aucune commune mesure avec celles conduites dans les camps de concentration allemands, alors qu'elles violaient de façon flagrante plusieurs articles du *Code de Nuremberg*.

Finalement, la commission se réunit à posteriori, à deux reprises, en novembre et décembre 1947. Dans son rapport final, publié par le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en février 1948,[33] elle ne s'écarta pas de l'avis de A. C. Ivy.

Selon les conclusions de J. M. Harkness, reportées textuellement, « (…) *The Green Committee report arose from the Nuremberg Medical Trial because Ivy refused to concede even a remote moral similarity between the experimental atrocities committed in Nazi concentration camps and the medical tests that had been carried out in US prisons during the war. (…) Ivy's stance can be seen as a symptom of a broader refusal among US medical scientists to draw lessons about their own actions from the Nuremberg Medical Trial. (…) His thoughts and deeds during the trial, especially as eventually reflected in the Green Committee report that appeared in JAMA, contributed to a widespread failure among US medical scientists to grapple with the difficult ethical questions about their own work (…). In effect, as Ivy assured the judges in Nuremberg that there was nothing ethically suspect about experimentation with prisoners in the United States, he sent the same message to his US colleagues.*»

Cette analyse peut aider à comprendre pourquoi, comme on le verra, des recherches en violation évidente avec les principes éthiques du *Code de Nuremberg* ont pu être conduites pendant plus de deux décennies, souvent sous l'œil bienveillant, voire avec le soutien, des autorités.

Il serait toutefois exagéré de considérer les agissements du Dr A. C. Ivy, ou la publication du *Green Report* par le *JAMA*, comme les seules causes pouvant expliquer la différence entre notre sensibilité morale actuelle et celle de la communauté scientifique de l'époque. Ceci reflète plutôt l'histoire d'une culture en évolution, où les pousses de la révolution culturelle qui aura lieu à la fin des années 1960 sont déjà visibles, notamment dans le *Code de Nuremberg* qui, il est intéressant de le noter ici, en tant que document émanant d'un tribunal militaire américain, a été classé « top secret ». Inclus dans la doctrine du Département de la Défense en 1953, il a été déclassé seulement en 1975.[34] Le *Green Committee* lui-même est d'ailleurs un des premiers exemples de comité d'éthique chargé de donner un avis externe et indépendant sur une activité de recherche médicale.

Toujours en réaction au traumatisme causé par la deuxième guerre mondiale, en parallèle avec la *Déclaration Universelle des Droit de l'Homme* de 1948 ont aussi été fondées, respectivement en 1947 et 1949, d'abord l'*Association Médicale Mondiale* (AMM), regroupant nombre d'associations médicales nationales, et le *Council for International Organisations of Medical Sciences* (CIOMS), émanant de l'OMS et de l'UNESCO. La mission de ces deux institutions supranationales a été de déterminer et de promouvoir les standards éthiques dans le domaine de la santé.[35,36]

1.3.2 Naissance des comités d'éthique: le scandale de recherches malfaisantes

On doit attendre les années 1960 et 1970 et leur bouleversement social et culturel pour que la réflexion éthique soit progressivement appliquée, initialement surtout aux Etats Unis, ensuite plus largement au niveau international.

Trois recherches effectuées aux Etats Unis sur des populations vulnérables ont été parmi les principaux déclencheurs de ce renouveau. Auprès du *Tuskegee Institute,* dans le cadre d'une étude conduite par le *United States Public Health Service* (PHS) entre 1932 et 1972, conçue pour documenter l'évolution naturelle de la syphilis, environ 400 afro-américains ont été privés *pendant 40 ans* du traitement antibiotique reconnu efficace.[37] Entre 1956 et 1970, à la *Willowbrook State School,* le virus de l'hépatite a été inoculé chez environ 800

enfants handicapés.[38] Enfin, au *Jewish Chronic Disease Hospital* en 1963*,* des cellules cancéreuses ont été injectées à une vingtaine de patients âgés et gravement malades, à leur insu.[39]

Grace à la diffusion des mass-médias caractérisant cette époque, ces scandales eurent un énorme retentissement. Les discussions quittèrent enfin le cercle fermé des *savants*, faisant éclore le mouvement bioéthique. La conséquence fut le déclenchement d'une série d'initiatives gouvernementales aboutissant à l'institution, en 1974, de la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Sciences,* au sein du *Department of Health, Education and Welfare*. Cette commission publiera en 1979 le rapport *« Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research »,* mieux connu sous le nom de *« The Belmont Report »*. On peut y lire: « *(…) the general rule is that if there is any element of research in an activity, that activity should undergo review for the protection of human subjects. (…)* ».[40]

C'est ainsi que les comités d'éthique ont commencé à se constituer et à se structurer au sein des institutions de santé américaines, facultés de médecine, hôpitaux et cliniques, où il sont appelés *Institutional Review Board* (IRB).[41]

Au niveau supranational, l'effort d'implémentation des standards éthiques des susmentionnés AMM et CIOMS se traduit par l'élaboration de deux textes, régulièrement mis à jour, constituant jusqu'à ce jour des références incontournables.[42–46] L'AMM, dont l'objectif principal est celui d' « établir et de promouvoir auprès des médecins les plus hautes normes possibles de comportement éthique et de soins par les médecins »[36] avait déjà rédigé en 1964 la *World Medical Association Declaration of Helsinki : Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, universellement connue comme *Déclaration de Helsinki*. Dès le deuxième amendement (Tokyo 1975), une évaluation des protocoles de recherche par un comité indépendant est recommandée (appendice 2).[47]

De même, le CIOMS se donne pour mission « *to advance public health through guidance on health research including ethics, medical product development and safety* »[35] et recommande depuis la première version de ses *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects* (Genève 1982) la soumission du protocole de recherche à une autorité indépendante (appendice 3).[48]

Ces directives internationales, largement acceptées au sein de la communauté scientifique,[28] ont contribué au fil des années à voir les comités d'éthique se développer

également en dehors des Etats Unis en tant qu'outil visant à garantir la protection et le respect des individus impliqués comme sujets de recherche.

Bien entendu la structure, le statut légal ainsi que la sensibilité éthique de ces entités varie selon la culture et les lois de chaque état. Toutefois, comme le dit Dominique Manaï, Professeur en Droit à l'Université de Genève et spécialiste en droit biomédical, « (…) cette « internationalisation » des principes de base qui encadrent la recherche biomédicale exprime un consensus rare au sein de la communauté internationale »[28] et génère ainsi une incitation qui pousse à harmoniser les pratiques de structures pourtant hétérogènes comme les comités d'éthique.

1.3.3 De la traque au crime à la traque à la fraude : implication des comités d'éthiques

Avec cette nouvelle sensibilité, les violations grossières des droits humains dans le domaine de la recherche semblent avoir diminué. De son côté la réflexion bioéthique a aiguisé sa sensibilité pour ne plus se limiter aux seules violations grossières des droits humains. Son champ d'action s'est élargi à d'autres phénomènes, comme par exemple l'influence des conflits d'intérêt dans la recherche biomédicale ou la fraude scientifique, qui intéresse notre étude. L'image du chercheur honnête et objectif, immun de toute subjectivité arbitraire et égoïsme, dédié uniquement à la cause de la science et dont les erreurs, involontaires, seraient vite repérées et corrigées par ses pairs s'est ternie avec le temps jusqu'à être finalement reléguée dans le domaine des fausses croyances et des naïvetés.[49,50] Ce sont encore des scandales très médiatisés aux Etats Unis qui ont stimulé la réflexion autour de ce thème. Les *Three classic US cases,* ainsi mentionnés par S. Lock, ont fait école.[51] En 1979, V. Soman, un *assistant professor* de la faculté de médecine de Yale a été inculpé pour falsification de données dans plusieurs études publiées. Sa supercherie avait été découverte suite à une plainte pour plagiat. Il s'était approprié un manuscrit que son chef lui avait soumis pour *peer review*. En 1981, J. Darsee, chercheur en cardiologie, falsifia des données, inventa des procédures de recherche, des patients et des collaborateurs dans plus de 100 abstracts et articles présentés et publiés au sein d'institutions et journaux prestigieux. En 1985, R. Slutsky, un assistant en radiologie cardiologique à l'Université de Californie, a inventé des expérimentations et des mesures, falsifié des données et des analyses statistiques, faussé des procédures en publiant une

dizaine d'articles certainement frauduleux et une cinquantaine de papiers franchement douteux.

Concrètement, l'accroissement progressif de la sensibilité et du champ de responsabilité de la bioéthique est illustrée au fil des amendements successifs de la *Déclaration de Helsinki*, où il est souhaité que les comités d'éthique, outre l'évaluation initiale du protocole de recherche, soient investis d'un droit de supervision et de surveillance qui devrait décourager la fraude : i.e. : *« (…) The committee has the right to monitor the ongoing trial (…) »* (Edinburgh 2000) et *« After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions (…). »* (Fortaleza 2013) (appendice 2).[47]

Le milieu de la publication scientifique est particulièrement sensible au problème de la fraude, très dommageable, également pour les journaux qui la publient. Depuis leurs colonnes, les rédacteurs alimentent le débat et la réflexion. Leur effort vise à promouvoir les plus hauts standards de qualité dans le processus de publication, par exemple au travers de recommandations et, bien entendu, implique aussi la prévention de la fraude, sa détection et les mesures à prendre au cas où celle-ci serait avérée. Parmi les initiatives les plus représentatives issues de ce milieu mentionnons, depuis les années 1990, l'apparition de forums comme le *Committee on Publication Ethics* (COPE)[52] - qui a célébré en 2017 ses 20 ans d'existence - ou le *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE).[53] Les principaux journaux scientifiques biomédicaux spécialisés y adhèrent aujourd'hui.

En ce qui concerne de plus près notre étude, c'est aussi au sein de ces forums que le rôle des comités d'éthique est discuté et mis en avant, surtout en tant que garants de la protection des sujets de recherche,[54,55] leur mission primaire étant la révision des protocoles de recherche.

Il existe diverses manières de frauder en science, et certaines de ces fraudes peuvent porter de graves préjudices aux sujets impliqués dans la recherche. Par exemple, fausser intentionnellement les données ou les résultats d'une étude constitue une violation du contrat de confiance que le chercheur établit avec les sujets de recherche. En qualité de garants de la protection de ces derniers, la lutte contre ce type de fraude devrait ainsi relever des compétences des comités d'éthique.

Le Prof. J. Saunders, ancien président du *Committee on Ethical Issues in Medicine* du *Royal College of Physicians of London* et du *Multi Research Ethics Committee (MREC) for Wales &*

Gwent Local Research Ethics Committee, insiste pour que la prévention de la fraude soit une mission primaire, et non accessoire, des comités d'éthique. Selon ses mots, une recherche frauduleuse « *(…) offends against the dignity, rights, safety or well-being of the participant (…)* » et il avance *« (…) Just like the policeman on the street, whose chief value may be in preventing crime rather than catching criminals, the research ethics committees' significant role lies in prevention rather than the more dramatic one of detection of abuse. (…)* ».[56]

Le droit de supervision et de surveillance attribué aux comités, préconisé par la déclaration d'Helsinki, semble bien épouser ce point de vue, même s'il est aujourd'hui encore difficilement applicable, comme nous le développerons plus bas.

La « *Boldt debacle* » et le « *Medical Madoff* » démontrent que les comités d'éthiques peuvent aussi jouer aussi un rôle actif. A la lumière de ces deux exemples, leur implication a été déterminante dans l'investigation de ces fraudes. Pour reprendre l'image de J. Saunders les comités ne seraient pas seulement « des gendarmes qui préviennent les crimes par leur présence visible dans la rue ». En cas de nécessité, ils peuvent devenir inspecteurs et aider à arrêter les criminels. Ceci cautionne pleinement le choix des éditeurs de l'*European Journal of Anaesthesiology*.

1.4 Introduction à l'étude "*Identification of ethics committees based on authors' disclosures*" (Zoccatelli et al. *BMC Medical Ethics* 2018)[57]

Après avoir tracé dans les grandes lignes l'histoire des comités d'éthique, introduisons maintenant l'étude visant à tester l'efficacité de la stratégie éditoriale adoptée par le *European Journal of Anaesthesiology*.

Nous avons vu le contexte et les constations qui ont poussé le comité de rédaction du *European Journal of Anaesthesiology* à essayer de faciliter l'identification et le contact avec les comités d'éthique.

En l'absence de connaissance sur la meilleure façon d'atteindre cet objectif, à partir de juillet 2010, le comité de rédaction a décidé de demander aux auteurs soumettant un article pour publication dans le journal de mentionner, dans un paragraphe distinct, au début de la section « méthode », certains détails décrivant l'approbation du protocole de

recherche par le comité d'éthique compétant. Ces détails comprennent le nom et l'adresse du comité, le numéro de protocole attribué à l'étude par le comité, le nom du président du comité ou de la personne ayant approuvé le protocole ainsi que la date de l'approbation.[26]

Ce choix s'est fait intuitivement : pour rappel, parmi les études de J. Boldt que le journal a publié, la seule qui reportait quelques détails de l'approbation éthique était aussi la seule qui avait été effectivement approuvée. Aussi, ces cinq items ont été choisis arbitrairement, sans aucune assurance qu'ils seraient utiles. Un test pour vérifier l'efficacité de ces mesures s'imposait, et a été la principale motivation pour cette étude.

Le chapitre suivant, rédigé en anglais, est un extrait des méthodes, des résultats et de la discussion d'un article publié par le doctorant comme premier auteur dans un journal avec *peer review*.[57]

2 IDENTIFICATION OF ETHICS COMMITTEES BASED ON AUTHORS' DISCLOSURES

Cross-sectional study of articles published in the European Journal of Anaesthesiology and a survey of ethics committees

2.1 Methods

2.1.1 Study design

This cross-sectional study, comprising all original articles involving human research and published in the *European Journal of Anaesthesiology* in 2011, is reported according to the recommendations of the *Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) statement.[58]

2.1.2 Setting

The study was performed between 2015 and 2016 in the Division of Anaesthesiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland, in close collaboration with the Editor in Chief of the *European Journal of Anaesthesiology*. All 12 issues of the *European Journal of Anaesthesiology* published in 2011 were hand searched by one author[*] who selected eligible articles regardless of content or study design.

2.1.3 Eligible articles

According to the *Swiss Federal Act on Research involving Human Beings*,[3] we classified articles into three categories. These choices were independent of the original authors' appreciation. For category I articles, approval by an ethics committee was regarded as mandatory. These were experimental studies on human subjects and some non-experimental studies (for instance, observational studies based on non-anonymously collected data); the studies were further analysed. For category II articles, the need for

[*] L'auteur de cette thèse

approval by an ethics committee remained unclear or uncertain (for instance, experimental intubation studies performed on manikins). Category II articles were retained for the descriptive part of the analysis, but identification of, and contact with, ethics committees was not attempted. Category III articles consisted of animal studies, editorials, commentaries, narrative reviews, systematic reviews, meta-analyses, special articles, guidelines, book reviews, case reports and retractions. They did not require ethical approval and thus were not included.

2.1.4 Variables

We extracted the following characteristics from all included articles: title, study design, first author's name, country and affiliation as reported in the "Correspondence to author" section, and the country of the institution(s) where the study was performed.

For each article we extracted whether approval by an ethics committee was reported (yes/no). If this was the case, we extracted whether or not each of the five required items was reported. Specifically, we checked whether the authors reported the name of the ethics committee (yes/no), the address of the ethics committee (yes/no), the protocol number (yes/no), the name of the Chairperson of the ethics committee (yes/no), and the date of ethical approval (yes/no). Requested items and examples of ethical approval are shown in **Additional file 1**

We recorded whether or not an ethics committee could be identified (yes/no). Identification was considered successful when we were able to identify, based on the information provided in an article, a board that undoubtedly fulfilled the role of an ethics committee that was in relation with the study's and/or the first author's institution, and that provided contact details (e-mail and/or postal address). Searches were done in Google (https://www.google.ch) according to a standardised procedure (**Additional file 2**). Search strategies included direct searches using designation and address of the ethics committee or the name of the chairperson, and indirect searches through the website of the institution where the study was conducted. Keywords used were "ethics", "ethical", "ethics committee", "ethical committee", and abbreviations (for instance, "REC" for Research Ethics Committee or "IRB" for Institutional Review Board). We also used appropriate non-English terms, for instance, *comité d'éthique* in French or *Ethisches Komitee* in German.

When we were able to successfully identify an ethics committee, we contacted them by email (or by letter, when only a postal address was provided) and asked whether or not they were the responsible board for that study, and whether or not they had approved the study. Reminders were sent to non-responders after two and again after three weeks. We classified the answers as "Yes responsible and study approved", "Yes, responsible and study not approved", "Unclear whether responsible or study approved", or "No answer".

2.1.5 Bias

In order to reduce the risk of bias, data extraction of the characteristics of the articles was performed by one author* and checked by another author. Any discrepancy was discussed with the third author. A first attempt to identify ethics committees was performed by one investigator* between July and August 2015. In November 2015, a second investigator performed an independent web-search of ethics committees for all articles for which the first search was not successful.

2.1.6 Study size

This study aimed to be mainly descriptive. Although we had no pre-hoc evidence regarding the prevalence of the reporting of the five items or of the impact of the completeness of reporting of the items on subsequent success of identification of ethics committees, we hypothesized that the complete 5-items reporting would be considered "effective" if it improved our ability to identify ethics committees by 30% (from 60% to 90%). For a bilateral test, alpha level of 5% with 80% power, a total of 64 articles were needed. Since the reporting of the 5-items requirement had been initiated in late summer 2010, and in order to find enough articles that did not yet fulfil the requirements (since recommendations take some time to be implemented), we decided to focus on the calendar year that immediately followed the editorial decision.

2.1.7 Statistical method

Continuous characteristics of the journals are reported and summarized as means and standard deviations (SD) or medians and inter quartile ranges (IQR) depending on their underlying distribution, while dichotomous characteristics are described as numbers and proportions. We classified the articles into two groups according to the number of items reported (5 versus ≤4), and compared the proportion of ethics committees identified and

the number of ethics committees confirming their role between the two groups, using a Chi2 test (alpha 0.05, bilateral).

2.2 Results

2.2.1 Eligible articles

In 2011, 193 articles were published in the *European Journal of Anaesthesiology* (**Figure 1**). Of those, 105 were classified category III. Twelve were classified category II; most were volunteer studies performed on manikins. The remaining 76 articles were classified as category I; 41 were randomized controlled trials (RCTs) and 35 observational studies. These articles originated from 28 countries.

Of the 76 category I articles, 74 (97%) reported on ethical approval, and two (3%) did not (**Figure 2**). Of those that did not report on approval, one was a study of non-invasive measurements on healthy volunteers who were "personally well known" by the authors. The other was an observational study using a standardized general anaesthesia procedure in patients.

2.2.2 Primary objectives

2.2.2.1 Reporting of the five items

Of the 74 articles that reported on ethical approval, 34 (46%) reported all five items and 40 (54%) reported four or fewer: 12 (16%) reported four, 11 (15%) reported three, eight (10%) reported two, three (4%) reported one item, and six (8%) reported none.

Name and address of the ethics committee were mentioned in 63/74 (85%) articles, protocol number in 51/74 (69%), date of approval in 48/74 (65%), and name of the chairperson in 45/74 (61%) articles.

2.2.2.2 Identification of ethics committees

We were able to identify ethics committees of 44/74 (59%) articles; 21 were RCTs, and 23 were observational studies. They originated from 21 countries. For 21/44 (48%) articles, we could easily identify the ethics committees using the information provided in the articles. For 20/44 (45%) articles, we had to search the web page of the authors' institutions to identify the ethics committees. For the remaining three (7%) articles, we found the ethics

committee "by chance" through a web-based PDF with a list of postal addresses of 225 ethics committees from 33 countries;[59] two of the "missing" ethics committees were listed in this document. The address of the third committee was similar to the one we were looking for and through some further research we were eventually able to identify it.

For 30/74 (41%) articles, we were unable to identify the responsible ethics committee (**Figure 2**).

2.2.2.3 Contact with ethics committees and confirmation of their role

Of the identified ethics committees, 36/44 (82%; 49% of total) answered our enquiry (**Figure 2**). Of the 8/44 (18%) that did not, we received a mail delivery system failure message for two (one for unspecified reasons, the other due to a full mail box).

Of the ethics committees that could be identified and that answered our inquiry, 24/36 (67%; 32% of total) confirmed having approved the study.

For 12/36 (33%) articles (11 ethics committees, one responding for two articles), the ethics committees were unwilling or unable to confirm their responsibility in approving the study for a variety of reasons (**Additional file 3**). Four committees (from Canada, Denmark, Spain and Sweden) reported having problems accessing or consulting their archives. Two (from the UK and Germany) questioned whether they were actually the ethics committee that had given approval of the study, or that ethical approval may not have been necessary (for instance, for audits). Two (both from Austria) answered that for reasons of data protection it was not possible for them to provide information on the studies. Two (both from France) informed us that our request had been transferred to their Chairpersons; one also requested our CVs. Neither of the two committees subsequently provided us with any helpful information. One committee (from India) acknowledged having received our three letters but all at the same time and promised to answer our request but never did so. Finally, in one case (from Poland), we contacted an ethics committee, but unexpectedly received an answer from the first author of the article. He provided us with a scan of an apparent ethics approval of a different, larger study, from which, he explained, he had extracted the published data. According to him, the ethics committee had been informed of the procedure and did not require a separate approval.

2.2.3 *Secondary objectives*

Of the 34 articles reporting all five items, we were able to identify and contact 25 (74%) ethics committees. We received an answer to our inquiry from 18/34 (53%), and 15/34 (44%) confirmed that that they were indeed the responsible committee for the study.

Of the 40 articles reporting four items or fewer, we were able to identify and contact 19 (48%) ethics committees. We received an answer to our inquiry from 18/40 (45%), and 9/40 (23%) confirmed that that they were indeed the responsible committee for the study.

Reporting five items significantly increased the likelihood that an ethics committee could be identified by us (74% *versus* 48%, p=0.023), and increased the proportion of ethics committees that confirmed their role as the responsible entity (44% *versus* 23%, p=0.048), but did not change the response rate of the ethics committees (53% *versus* 45%, p=0.496) (**Table 1**).

2.3 Discussion

2.3.1 *Main findings*

This study highlights four main issues. Firstly, only 44% of articles requiring ethical approval provided all five ethics items requested by the journal. This is not an unexpected result; the requirements were implemented only a few months earlier. Names and addresses of the ethics committees were most frequently reported, followed by protocol numbers. Names of Chairpersons responsible for approval were only marginally reported. Second, we were able to identify only 59% of ethics committees that were responsible for providing approval. Reporting of all five items in an article significantly increased the likelihood of identification of an ethics committee. Third, although 82% of the identified ethics committees answered our inquiries, only two thirds confirmed their role in the approval process. Again, reporting all five items increased the chance that the ethics committees confirmed their responsibility. Finally, reasons for not being able to confirm ethical responsibility ranged from logistic problems to legal constraints.

2.3.2 *What is already known on this subject*

The frequency of reporting of ethical approval in published papers has increased over time.[60,61] Also, a positive association was shown between the quality of the trials and the

reporting of ethical requirements.[62] Previous studies have mainly focused on verifying whether or not a declaration of ethical approval was reported in published articles.[60,61,63–66] None of them actually verified whether the declarations were correct, whether the ethics committees existed, and whether they had given formal approval of the studies. Although Yank and Rennie had suggested, in 2002, that journals ought to implement in-house practices to try to improve the reporting of ethical approval,[60] our study is the first, to our knowledge, that attempts to test whether or not the reporting of some specific items in the methods section of an article, facilitated subsequent identification of a competent ethics committee and increased the likelihood that an ethics committee had indeed approved a study. Our study shows that these expectations are only partially satisfied.

2.3.3 What does this study add

This study brings to light two new relevant issues and raises questions. First, when authors publishing in the *European Journal of Anaesthesiology* in 2011 were willing to provide five specific items about ethical approval, the likelihood that the responsible ethics committee could be identified by us was increased; and once contacted, the ethics committee was more likely to confirm having given approval. It may be inferred that authors who are willing to provide several specific details on ethical approval are more likely to submit a study that has actually received approval, although our study does not prove this. Second, even when as many as five items are reported, it still appears difficult, or even impossible, to identify an ethics committee. This suggests that the items chosen by the editorial board of the *European Journal of Anaesthesiology* may not necessarily be the most relevant to guarantee successful identification of an ethics committee, or that further items should be added. For example, the chairperson of an ethics committee may change; a link to the committee's website or an email address would probably be useful. So far, the most relevant items remain unknown. Finally, our study raises the question as to who should be able to contact ad ethic committee? Should it be only the institution hosting the author, responsible for leading an investigation regarding potential misconduct? Or should this information also be accessible to journal editors who are responsible for the validity of published research? Or should there be free access to ethics committees and their approvals? This remains a matter of discussion.

2.3.4 Strength and weaknesses of our analysis

This is a cross-sectional study of articles published during a one-year period in a peer reviewed, subspecialty journal. The choice of the year was made since it followed the implementation of the new editorial policy of the *European Journal of Anaesthesiology* that required details of ethical approval to be provided. The number of analysed articles is relatively small and the generalizability of our results remains unclear.

Two investigators classified the articles* according to the need for ethical approval. Although the choices were not always straightforward, they did not depend on whether or not the authors of the articles reported on ethical approval. Also, since the assessment of the need for ethical approval may differ among countries, some of our choices, which were based on Swiss legislation,[3] may be questioned. For instance, we classified some articles as category III (articles not requiring approval), although their authors had declared having received ethical approval.

We may have missed some ethics committees due to our search method. However, two investigators conducted all searches independently, in various languages and using a variety of strategies and key words.

2.3.5 Research agenda: where are we going from here

Comparison of our data with those published in previous studies confirms that the frequency of declaration of ethical approval has increased substantially in the last two decades.[60,61,66] Nonetheless, despite detailed information provided in most of these articles, half of the ethics committees could not be identified. Although reporting of five specific items ensures better identification of ethics committees, future research should aim to determine how this could still be improved. Joint research and collaboration among ethics committees, institutions and journal editors may be needed in order to identify which information is likely to be the most relevant. Regarding who should have access to this information remains a matter of discussion. Also, our study highlights that some ethics committees could improve their logistics capacity to track submitted research protocols.

---

* La classification a été effectuée par l'auteur de cette thèse puis discutée de manière consensuelle, en particulier en ce qui concerne la détermination des 12 articles pour lesquels la nécessité d'une approbation éthique restait douleuse.

2.4 Conclusions

An article's reporting of specific items related to ethical approval facilitates the identification of the ethics committee conferring approval and increases the likelihood this approval can be confirmed. Nonetheless, identification of, and successful communication with, ethics committees remains a difficult task. Additional work is needed to better define the information that will facilitate successful identification of, and contact, with ethics committees.

3 REMARQUES ET CONCLUSIONS

3.1 Conception de l'étude: le pourquoi de certains choix

Avant de débuter notre étude nous avons dû choisir des critères pour déterminer quels articles nécessitaient une approbation d'un comité d'éthique. Rappelons-nous qu'en dépit des directives internationales poussant vers une harmonisation, la composition, les prérogatives, ainsi que les procédures d'approbation des comités d'éthiques sont hétérogènes. Les comités sont soumis aux coutumes, aux directives et aux lois nationales, qui peuvent différer sensiblement d'un pays à l'autre; une étude pourrait ainsi nécessiter l'approbation d'un comité d'éthique dans l'un et pas dans l'autre.[67–72] Finalement nous avons décidé de nous baser sur la loi suisse relative à la recherche sur l'être humain (LRH) qui s'applique « à la recherche sur les maladies humaines et sur la structure et le fonctionnement du corps humain pratiquée : a. sur des personnes ; b. sur des personnes décédées ; c. sur des embryons et des fœtus ; d. sur du matériel biologique ; e. sur des données personnelles liées à la santé ». Elle ne s'applique pas « à la recherche pratiquée : a. sur des embryons *in vitro* (…) b. sur du matériel biologique anonymisé ; c. sur des données liées à la santé qui ont été collectées anonymement ou anonymisées » (LRH, article 2).[3]

Cette définition est assez restrictive. Elle nous a semblé adaptée pour sélectionner les études pour lesquelles aucun doute concernant la nécessité d'une approbation éthique ne pourrait être raisonnablement émis en référence à la déclaration d'Helsinki,[47] à laquelle les recommandations du COPE[54] et du ICMJE[55] se réfèrent explicitement.

Sur la base de cette loi, douze articles nous ont posé des difficultés pour déterminer la nécessité d'une approbation éthique. Quatre de ces études, une anglaise, une américaine, une néerlandaise et une suisse, étaient des analyses rétrospectives de bases de données, dont des doutes subsistaient quant à l'anonymisation de données personnelles. Une seule de ces études, l'américaine, mentionnait une approbation par un comité d'éthique. Deux autres études étaient des analyses prospectives de données récoltées dans le cadre d'une activité clinique routinière: aussi dans ces cas il n'était pas clair si ces données étaient anonymisées ou pas. Pour une de ces études, française, les auteurs affirment avoir respecté la loi en vigueur dans leur pays pour le traitement des bases de données sans mentionner d'approbation éthique. Dans l'autre, anglaise, aucun questionnement éthique n'est reporté. Les six études restantes, comprenant cinq essais contrôlés randomisés et une

étude contrôlée non randomisée, utilisaient des mannequins pour tester l'efficacité de différents outils d'intubation. Dans ces cas on peut discuter si les participants à ces études, notamment des médecins aptes à tester ces outils, sont des sujets de recherche au sens de la loi. Quatre de ces études, une allemande, une anglaise et deux polonaises, mentionnaient une approbation éthique. Parmi les deux autres, une, anglaise, déclarait avoir soumis le protocole au comité d'éthique qui, en vue de la nature de l'étude, n'a pas estimé nécessaire de donner un consentement formel. La sixième, suisse, ne mentionnait pas d'approbation éthique.

La présence de cette « zone grise » n'est pas surprenante et témoigne bien de l'hétérogénéité des sensibilités éthiques, qu'elles soient déterminées par les morales individuelles (des auteurs soumettent le protocole d'une étude sur mannequins au comité d'éthique, d'autres pas), collectives (certains comités approuvent les études sur les mannequins, d'autres estiment qu'une approbation formelle n'est pas nécessaire), ou encadrées par des lois (la récolte de données prospectives lors d'une activité clinique de routine nécessite une approbation éthique dans un pays, pas dans l'autre) ou de l'interprétation de ces lois. Nous reviendrons sur les implications de cette hétérogénéité dans la discussion.

Pour identifier les comités d'éthique nous avons dû développer une procédure standardisée en partant des informations contenues dans l'article, ce qui s'est révélé assez laborieux. Nous nous sommes en fait vite aperçus qu'identifier les comités d'éthique n'était pas facile, même si tous les détails de l'approbation éthique étaient fournis, ce qui nous a obligés à faire plusieurs essais afin de déterminer quelle était la meilleure façon de procéder. Au cours de ces essais nous avons pu faire des observations intéressantes qui ne sont pas toutes explicitées dans l'article, mais qui méritent d'être mentionnées dans le cadre de cette discussion.

3.2 Synthèse

Comme l'article a démontré, la mesure adoptée par le *European Journal of Anaesthesiology* semble être efficace, bien que perfectible.

Afin d'étayer quelques pistes de réflexion et proposer de possibles améliorations, il est utile d'illustrer les difficultés rencontrées dans l'élaboration d'une procédure standardisée pour l'identification des comités d'éthique. Ces difficultés ne sont pas détaillées dans l'article.

Nous avons d'abord essayé d'identifier les comités « directement », en utilisant pour notre recherche sur le web les détails fournis dans la déclaration d'approbation éthique uniquement. Comme on l'a vu, moins de la moitié (21/44=47%) des comités identifiés ont été identifiés ainsi.

Lorsque l'identification « directe » s'est révélée inefficace, nous avons dû essayer d'identifier ces comités « indirectement ». En pratique l'item « nom et adresse » des comités d'éthique mentionnait très souvent une institution (p. ex. : « *The study was approved by the institutional ethics committee* [*Hospital Name*, *City Name*, *Country Name*] » ou « *Approval was obtained from the Ethical Committee of* [*Hospital Name*, *City Name*, *Country Name*] »). Nous nous sommes donc rendu compte qu'il était possible de rechercher le site web de l'institution dans laquelle l'étude avait été conduite. Ces sites institutionnels abritaient, parfois, les coordonnées des comités d'éthique sur une page web dédiée ou, par des indications ou des liens directs, renvoyaient au site même du comité.

Dans notre recherche des sites web institutionnels nous avons utilisé, dans un premier temps, le nom et l'adresse des comités d'éthique et le nom du président, comme mentionné dans les détails de la déclaration d'approbation éthique.

En cas de recherche infructueuse ou si le nom et l'adresse du comité et/ou du président n'étaient pas mentionnés, nous avons poursuivi les recherches en utilisant le nom de l'institution trouvé dans la section de *contact avec les auteurs*. Relevons aussi que le numéro de protocole, ou la date d'approbation du protocole, ne se sont révélé d'aucune utilité pour l'identification du comité d'éthique compétant.

Au travers des sites des institutions nous sommes parvenus, parfois, à identifier les comités. Si la recherche était toujours infructueuse à ce stade, nous avons utilisé des mots clé.

Cette procédure était souvent longue et difficile pour plusieurs raisons, notamment quand le site institutionnel était peu intuitif, ou dans une langue autre que l'anglais, le français, l'italien ou l'allemand. Nous avons pu identifier ainsi 46 institutions, 37 en utilisant le nom et l'adresse mentionnés dans la déclaration d'approbation éthique, et 9 selon les indications données dans la section de contact avec les auteurs (aucune en utilisant le nom du président du comité d'éthique). Depuis les sites institutionnels nous avons pu identifier 20 comités d'éthique grâce au nom et à l'adresse mentionnés dans les déclarations

d'approbation éthique ou à des mots-clés. A nouveau, le nom du président, n'a été d'aucune utilité.

Finalement que ce soit directement ou via un site institutionnel, il semble que les seuls détails utiles à des fins d'identification des comités d'éthique soient le nom et l'adresse du comité, voire le nom et l'adresse de l'institution. D'ailleurs, qu'entend-on exactement comme « nom et adresse du comité » ? Une précision s'impose. Si l'on prend l'exemple fourni par le *European Journal of Anaesthesiology* dans ses instructions pour les auteurs, i.e. « *Ethical approval for this study (Ethical Committee N° NAC 207) was provided by the Ethical Committee NAC of Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland (Chaiperson Prof N. Dupont) on 12 February 2015 »* le degré de précision exigé pour l'item « nom et adresse » n'est pas explicité, l'abréviation mentionnée dans l'exemple « NAC » est ambiguë et peut aussi prêter à confusion. Pour revenir à l'exemple donné dans les instructions pour les auteurs, le vrai nom du comité d'éthique de la recherche dont dépendent les Hôpitaux Universitaires de Genève est la *Commission Cantonale d'éthique de la Recherche – CCER* dont l'adresse postale, *rue Adrien Lachenal 8, 1207 Genève*, est distincte de l'adresse des *Hôpitaux Universitaires de Genève* qui est *rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1205 Genève*. De même le comité possède un site internet propre (https://www.ge.ch/commission-cantonale-ethique-recherche-ccer), distinct et autonome par rapport au site des Hôpitaux Universitaires de Genève (https://www.hug-ge.ch). Donc à regarder de près, quand le *European Journal of Anaesthesiology* demande aux auteurs le nom et l'adresse du comité d'éthique, il semble se contenter *de facto*, du nom et de l'adresse, très générique, de l'institution. Dans notre étude nous avons retenu qu'une déclaration d'approbation éthique satisfaisait l'item « nom et adresse du comité d'éthique » selon l'interprétation, généreuse, du journal, et nous ne sommes pas allés vérifier le *vrai* nom et la *véritable* adresse dudit comité.

Concernant les autres items, nous pourrions avancer l'hypothèse que la date de l'approbation éthique et le numéro de protocole pourraient aider les comités d'éthique, une fois identifiés et contactés, à retrouver l'étude concernée afin de vérifier leur implication dans son approbation. Nous sommes confortés dans cette impression car un comité d'éthique que nous avions identifié et contacté nous a rappelé par téléphone pour nous demander si nous connaissions *au moins* la date d'approbation de l'étude qu'il était censé avoir approuvée. Selon ce comité d'éthique, cette information faciliterait effectivement la tâche de recherche d'archive. Nous avons été navrés de ne pas pouvoir

fournir plus de précisions dans ce cas précis parce que l'article en question déclarait simplement: « *With clinical research ethics committee approval* ». Par la suite, et non sans difficulté, ce comité a pu confirmer avoir approuvé l'étude en question dont pourtant à la fois le titre, et l'auteur principal, avaient changé entre la soumission du protocole et la publication de l'article.

Finalement, selon nos observations, il semble plus ardu de trouver une utilité à mentionner le nom du président du comité d'éthique, que ce soit à des fin d'identification des comités ou pour aider ceux-ci à confirmer leur implication dans le processus d'approbation, quand bien même il pourrait servir à adresser un courrier personnalisé à cette personne.

La question de quels items seraient donc les plus utiles à être spécifiés reste ainsi ouverte.

Une piste pourrait être suggérée par l'observation suivante. Deux études, parmi les 74 étudiées, rapportaient le nom et l'adresse des comités responsables très précisément, incluant le nom et le numéro de la rue ainsi que le code postal de la ville: « *Institutional review board (IRB) approval for this study was obtained from the Ethics Committee of the Medical University of City X (street Name and number; City X ZIP number, Nation Y), protocol number, (Chairperson Prof First Name Second Name)* » et « *The present study was approved by the Ethics committee of the University of City X, street Name and number, City X ZIP number (protocol number, on dd/mm/yy by Dr First Name Second Name* »). Ces deux comités ont été identifiés aisément, le premier directement, le deuxième en passant par le site de l'institution en utilisant les informations fournies dans la déclaration d'approbation éthique. Les deux ont répondu à notre requête. Remarquons que fournir l'adresse exacte du comité d'éthique pourrait presque être considéré comme « faire du zèle » par rapport aux exigences du journal qui ne demande pas un tel degré de précision. Il est aussi curieux de noter qu'aucun auteur n'a poussé ce « zèle » jusqu'à mentionner une adresse électronique que ce soit un email de contact ou un site web du comité, alors que de nos jours, ce moyen de communication simple, et commun, est devenu un outil de travail incontournable. Dans notre étude, des 44 comités d'éthique identifiés, 34 l'ont été par une adresse de courrier électronique et 10 par une adresse postale. Des 36 comités qui nous ont répondu, dont 9 avaient été identifiés par une adresse postale, tous l'ont fait par courrier électronique.

A notre avis, demander de préciser le site web et/ou l'adresse électronique du comité d'éthique, ou demander de mentionner l'absence de celui-ci en précisant alors son adresse postale exacte, faciliterait très probablement l'identification et le contact avec les comités.

Enfin, reste la question de savoir dans quelle mesure il est légitime d'attendre des comités d'éthique qu'ils participent au combat contre la fraude.

Nous avons illustré comment les comités d'éthique sont nés en réaction à des scandales suscités soit par des pratiques criminelles soit suite à des changements de paradigme de ce que la société estime ignominieux. Rappelons nous cependant que des études conduites sur les prisonniers ou les afro-américains, quand elles ont été conçues, bénéficiaient du soutien d'institutions publiques et que ce n'est que des dizaines d'années après, que ces mêmes institutions se sont excusées d'avoir soutenu de telles pratiques qui entretemps étaient devenues inacceptables. La mission des comités d'éthique est donc de protéger les individus impliqués comme sujets de recherche et d'assurer leur respect, via la révision des protocoles d'étude leur garantissant, entre autre, qu'ils participent à une recherche utile et bien conçue. Cependant le respect des sujets passe aussi par la garantie que la recherche à laquelle ils participent est effectuée selon les règles et on a vu que les comités d'éthique ont ce droit de supervision et de surveillance. La surveillance de la recherche implique une connaissance approfondie du terrain qui dépasse probablement très souvent les compétences des comités d'éthique, aussi pour des raisons logistiques déterminées par exemple par des contraintes budgétaires ou de ressources disponibles. Les comités d'éthique sont ainsi forcés de miser sur le dialogue et la collaboration avec les autres acteurs co-responsables de l'éthicité de la recherche, notamment les institutions au sein desquelles les recherches sont effectuées mais aussi les comités de rédaction des journaux qui publient finalement ces recherches.

Nous avons vu qu'il existe une hétérogénéité des sensibilités éthiques, que ce soit au niveau individuel ou des entités collectives (les comités d'éthique, mais aussi les institutions, les canaux de divulgation, les états). Au cours de notre travail nous avons pu constater cette hétérogénéité dans les études pour lesquelles subsistait un doute sur la nécessité d'approbation éthique ou encore dans le refus des comités d'éthique autrichiens de nous confirmer s'ils avaient ou non approuvé une étude, sur des bases légales de protection des données.

Nous avons aussi vu que les directives internationales exercent une pression tendant à aplanir ces différences. A notre avis, toute mesure tendant à établir et consolider le dialogue entre les comités d'éthique et les comités de rédaction, seraient à encourager. Ce dialogue ne pourrait que promouvoir une recherche éthique tout en harmonisant les pratiques.

En ce sens, le comité de rédaction de l'*European Journal of Anaesthesiology* a fait probablement un choix pertinent et misant sur la divulgation des détails du processus d'approbation par les comités, qui peuvent ainsi être contactés plus facilement, même si les informations demandées sont encore sujettes à discussion, et qu'une adresse électronique ou un site web font peut-être partie de la solution, et que la question de savoir *qui* devrait pouvoir les identifier et les interpeller reste ouverte, comme le cas de comités d'éthique autrichiens le suggère.

4 REFERENCES

1. Ethical standards and procedures for research with human beings. Global Health Ethics. Ethics and Health. World Health Organisation (WHO). Available from: https://www.who.int/ethics/research/en/ [accessed 12 Sept 2019].

2. Additional protocol to the Convention on Human Rights and biomedicine, concerning biomedical research. Council of Europe treaty series - n° 195. Treaty Office. Council of Europe. Strasbourg 25.01.2005. Available from: https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list [accessed 12 Sept 2019].

3. Federal Act on Research involving Human Beings (Human Research Act, HRA) of 30 September 2011. Available from: https://www.admin.ch/opc/en/classified-compilation/20061313/index.html [accessed 12 Sept 2019].

4. UK Policy Framework for Health and Social Care Research. Health Research Authority (NHS). Available from: https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/uk-policy-framework-health-social-care-research/ [accessed 12 Sept 2019].

5. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. Legifrance.gouv.fr. Le service public de la diffusion du droit. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587 [accessed 12 Sept 2019].

6. Gaudillière JP. Biomédecine et technoscience. In: La médecine et les sciences, XIXe-XXe siècles. Paris: Editions La découverte, collection: Repères 2008, p. 84–102.

7. Reich W. The word “bioethics”: its birth and the legacies of those who shaped it. *Kennedy Inst Ethics J*. 1994;4(4):319–35.

8. Callahan D. Bioethics as a discipline. *Stud Hastings Cent*. 1973;1(1):66–73.

9. Veatch RM, Sollitto S. Medical ethics teaching. Report of a national medical school survey. *JAMA*. 1976;235(10):1030–3.

10. Lee LM, Viers HW, Anderson MA. The Presidential Bioethics Commission: pedagogical materials and bioethics education. *Hastings Cent Rep*. 2013;43(5):16–9.

11. Lee LM, McCarty FA. Emergence of a Discipline? Growth in U.S. postsecondary bioethics degrees. *Hastings Cent Rep*. 2016;46(2):19–21.

12. Parizeau MH. Bioéthique. In: Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale. Paris: Edition Presses Universitaires de France; 2001. p. 156–61.

13. Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine (CNE). Administration fédérale. Département fédéral de l'intérieur (DFI). Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Confédération Suisse. Available from: https://www.nek-cne.admin.ch/fr/page-daccueil-nek-cne/ [accessed 12 Sept 2019]

14. European Conference of National Ethics Committees (COMETH). Council of Europe. Available from: https://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/cometh/national_ethics_committees/ [accessed 12 Sept 2019].

15. International Bioethics Committee (IBC). Social and human sciences. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Available from: http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/international-bioethics-committee/ [accessed 12 Sept 2019]

16. Ethique: mission du Conseil d'Ethique Clinique (CEC). Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Available from: https://www.hug-ge.ch/ethique-clinique [accessed 12 Sept 2019]

17. Tramèr MR. The Boldt debacle. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(6):393–5.

18. Shafer SL. Shadow of doubt. *Anesth Analg*. 2011;112(3):498–500.

19. Tramèr MR. Ethical requirements and authorship: not much room for interpretation. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(3):113–5.

20. Wise J. Boldt: the great pretender. BMJ. 2013;346:1738.

21. Jacob R. Responsibility and accountability. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(1):1–3.

22. Editors-in-Chief statement regarding published clinical trials conducted without IRB approval by Joachim Boldt. *Minerva Anestesiol*. 2011;77(5):562–3.

23. Routine audit uncovered Reuben fraud. Missing IRB info led to discovery of

fabricated data. *Anesthesiology News*. 2009. Available from: https://www.anesthesiologynews.com/Policy-Management/Article/03-09/Routine-Audit-Uncovered-Reuben-Fraud/12641?ses=ogst [accessed 12 Sept 2019]

24. Borrell B. A medical Madoff: anesthesiologist faked data in 21 studies. *Scientific American*. 2009. Available from: https://www.scientificamerican.com/article/a-medical-madoff-anesthestesiologist-faked-data/ [accessed 12 Sept 2019]

25. Lipman AG. The pain drug fraud scandal: implications for clinicians, investigators, and journals. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2009;23(3):216–8.

26. European Journal of Anaesthesiology (EJA). Online submission and review system. Instructions for authors. Available from: http://edmgr.ovid.com/eja/accounts/ifauth.htm [accessed 12 Sept 2019]

27. Hottois G. Droits de l'Homme. In: Nouvelle encyclopédie de bioéthique Médecine Environnement Biotechnologie. Bruxelles: Edition De Boeck Université; 2001. p. 316.

28. Manaï D. La personne: bénéficaire de la recherche et sujet de droits. In: Les droits du patient face à la biomédecine. Berne: Edition Stämpfli Editions SA, Berne; 2006. p. 493–9.

29. Annas GJ, Grodin MA. The Nuremberg Code. In: The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Publisher Oxford University Press; 2008. p. 136–40.

30. The Nuremberg Code. History.NIH.gov. Office of history. National Institutes of Health (NIH). Available from: https://websrch.cit.nih.gov/sps/MUSEUM/Results.html?query=nuremberg [accessed 12 Sept 2019]

31. Harkness JM. Nuremberg and the issue of wartime experiments on US prisoners. The Green Committee. *JAMA*. 1996;276(20):1672–5.

32. Comfort N. The prisoner as model organism: malaria research at Stateville Penitentiary. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2009;40(3):190–203.

33. Green DH. Ethics governing the service of prisoners as subjects in medical experiments. *JAMA*. 1948;136(7):457.

34. Annas GJ, Grodin MA. The Code's limitations. In: The Oxford Textook of Clinical

Research Ethics. Publisher Oxford University Press; 2011. p. 139.

35. Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS). Available from: https://cioms.ch/ [accessed 12 Sept 2019]

36. Medical ethics. The World Medical Association (WMA). Available from: https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/ [accessed 12 Sept 2019]

37. Jones JH. The Tuskegee Syphilis Experiment. In: The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Publisher Oxford University Press; 2008. p. 86–96.

38. Robinson WM, Unruh BT. The Hepatitis Experiments at the Willowbrook State School. In: The OxfordTextbook of Clinical Research Ethics. Publisher Oxford University Press; 2008. p. 80–5.

39. Arras JD. The Jewish Chronic Disease Hospial Case. In: The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Publisher Oxford University Press; 2008. p. 73–9.

40. The Belmont Report. HHS.gov. Office for human research protections. U.S. Department of Health & Human Services (HHS). Available from: https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html [accessed 12 Sept 2019]

41. Calvagni L. La nascita dei comitati etici negli USA. In: Bioetica e comitati etici. Bologna: Edizioni EDB; 2005. p. 14–5.

42. Millum J, Wendler D, Emanuel EJ. The 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: progress but many remaining challenges. *JAMA*. 2013;310(20):2143–4.

43. Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR, Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Arch Med Res*. 2014;45(7):600–1.

44. Ehni HJ, Wiesing U. Research ethics for a globalised world: the revised CIOMS international guidelines. *Indian J Med Ethics*. 2017;2(3):165–8.

45. van Delden JJM, van der Graaf R. Revised CIOMS international ethical guidelines for health-related research involving humans. *JAMA*. 2017;317(2):135–6.

46. International Compilation of Human Research Standards. HHS.gov. Office for human research protection. U.S. Department of Health & Human Services (HHS). Available from: https://www.hhs.gov/ohrp/international/compilation-human-research-standards/index.html [accessed 12 Sept 2019]

47. Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects. The World Medical Association (WMA)]. Available from: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ [accessed 12 Sept 2019]

48. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS). Available from: https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/ [accessed 12 Sept 2019]

49. Riis P. The concept of scientific dishonesty: Ethics, value systems, and research. In: Fraud and Misconduct in Biomedical Reseach. London: Royal Society of Medicine Presse Ltd; 2008. p. 3–13.

50. Stroebe W, Postmes T, Spears R. Scientific misconduct and the myth of self-correction in science. *Perspect Psychol Sci*. 2012;7(6):670–88.

51. Lock S. Three “classic” US cases: 1979 and Vijay Soman; 1981 and John Darsee; 1985 and Robert Slutsky. In: Fraud and Misconduct in Biomedical Research. London: Publisher BMJ Books; 2001. p. 54–6.

52. Promoting integrity in research and its publication. Committee on Publication Ethics: (COPE). Available from: https://publicationethics.org/ [accessed 12 Sept 2019]

53. About ICMJE. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Available from: http://www.icmje.org/about-icmje/ [accessed 12 Sept 2019]

54. Core practices. Committee on Publication Ethics (COPE). Available from: https://publicationethics.org/core-practices [accessed 12 Sept 2019]

55. Protection of research participants: recommandations. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Available from: http://icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/protection-of-research-participants.html [accessed 12 Sept 2019]

56. Saunders J. The role of research ethics committees. In: Fraud and Misconduct in Biomedical Research. London: Publisher Royal Society of Medicine Presse Ltd; 2008. p. 111.

57. Zoccatelli D, Tramèr MR, Elia N. Identification of ethics committees based on authors' disclosures: cross-sectional study of articles published in the European Journal of Anaesthesiology and a survey of ethics committees. *BMC Med Ethics*. 2018;19(1):57.

58. Hearnshaw H. Comparison of requirements of research ethics committees in 11 European countries for a non-invasive interventional study. *BMJ*. 2004;328(7432):140–1.

59. Hedgecoe A, Carvalho F, Lobmayer P, Raka F. Research ethics committees in Europe: implementing the directive, respecting diversity. *J Med Ethics*. 2006;32(8):483–6.

60. Lemaire F. Do all types of human research need ethics committee approval? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(4):363–4.

61. Veerus P, Lexchin J, Hemminki E. Legislative regulation and ethical governance of medical research in different European Union countries. *J Med Ethics*. 2014;40(6):409–13.

62. Kıraç FS. Is ethics approval necessary for all trials? A clear but not certain process. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2013;22(3):73–5.

63. Hemminki E. Research ethics committees in the regulation of clinical research: comparison of Finland to England, Canada, and the United States. *Health Res Policy Syst*. 2016;14:5.

64. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453–7.

65. Institutional review boards/ethics committees by country -study 0019. Available from: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2F1471-2334-14-183/MediaObjects/12879_2013_3094_MOESM2_ESM.pdf [accessed 12 Sept 2019]

66. Yank V, Rennie D. Reporting of informed consent and ethics committee approval in clinical trials. *JAMA*. 2002;287(21):2835–8.

67. Finlay KA, Fernandez CV. Failure to report and provide commentary on research ethics board approval and informed consent in medical journals. *J Med Ethics*. 2008;34(10):761–4.

68. Ruiz-Canela M, de Irala-Estevez J, Martínez-González MA, Gómez-Gracia E, Fernández-Crehuet J. Methodological quality and reporting of ethical requirements in clinical trials. *J Med Ethics*. 2001;27(3):172–6.

69. Rennie D, Yank V. Disclosure to the reader of institutional review board approval and informed consent. *JAMA*. 1997;277(11):922–3.

70. Matot I, Pizov R, Sprung CL. Evaluation of institutional review board review and informed consent in publications of human research in critical care medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(9):1596–602.

71. Myles PS, Tan N. Reporting of ethical approval and informed consent in clinical research published in leading anesthesia journals. *Anesthesiology*. 2003;99(5):1209–13.

72. Schroter S, Plowman R, Hutchings A, Gonzalez A. Reporting ethics committee approval and patient consent by study design in five general medical journals. *J Med Ethics*. 2006;32(12):718–23.

E Figures et tableaux

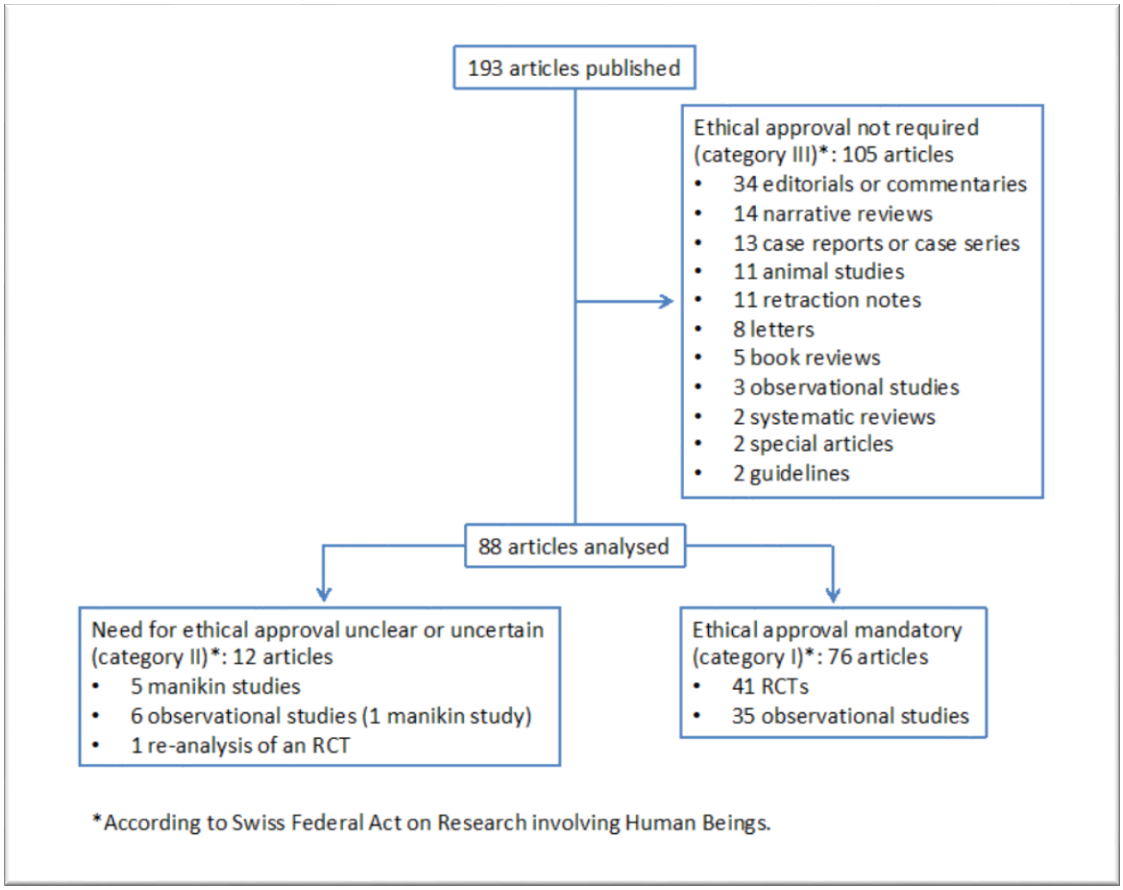

Figure 1. Flowchart of retrieved, excluded and eventually analysed articles.

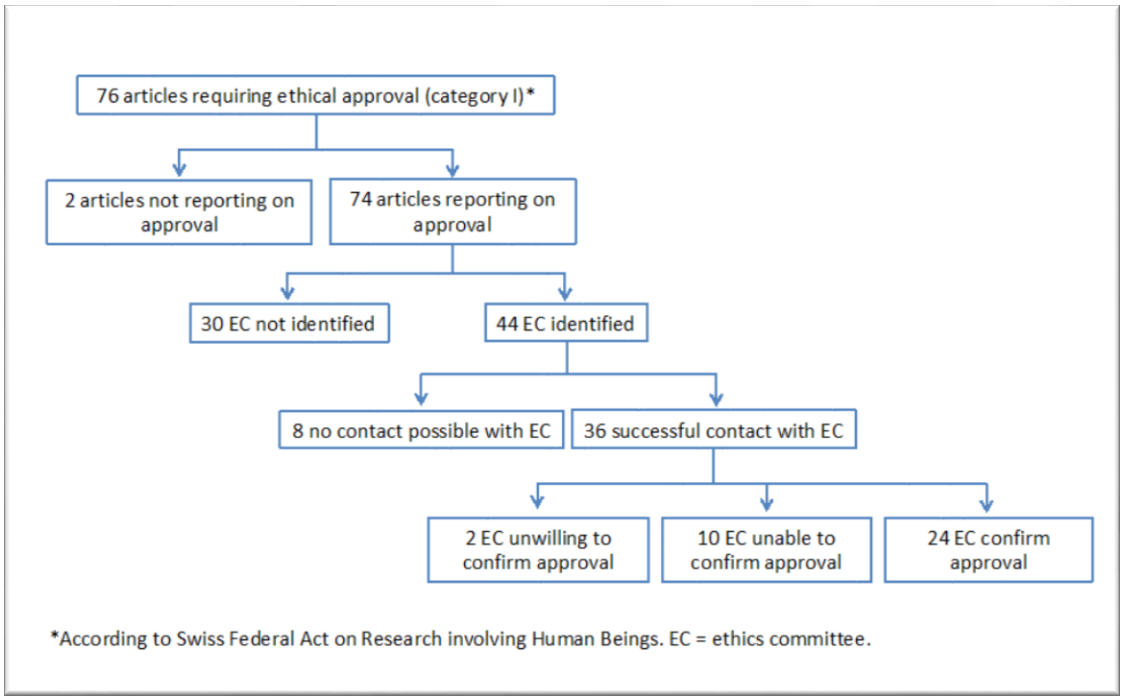

Figure 2. Identification of, and contact with, ethics committees and confirmation of approval of study protocols

		#items reported in article		
	Total	**5**	**≤4**	**p-value**
Articles requiring ethics approval (category I)*	74 (100%)	34 (100%)	40 (100%)	
Articles for which the competent ethics committee could be identified	44/74 (59%)	25/34 (74%)	19/40 (48%)	0.023
Articles for which the competent ethics committee could be contacted	36/74 (49%)	18/34 (53%)	18/40 (45%)	0.496
Articles for which the competent ethics committee confirmed approval of the study protocol	24/74 (32%)	15/34 (44%)	9/40 (23%)	0.048

*According to Swiss Federal Act on Research involving Human Beings.

Table 1: Identification of, and contact with, competent ethics committees, and confirmation of approval in relation to the number of reported items

# Items	Example
5	Ethical approval for this study (**protocol number XYZ**) was provided by (**name of chairperson**), affiliation (**name of ethics committee**, **address of ethics committees**), on (**date of approval)**
4	Ethical approval for this study (**protocol number XYZ**) was provided by (**name of ethics committes, address of hospital**), on (**date of approval**)
3	Ethical approval for this study was provided by (**name of ethics committee**), affiliation (**address of hospital**), on (**date of approval**)
2	Ethical approval for this study was provided by (**name of ethics committee)**, affiliation (**name of hospital)**
1	After approval by the institutional review board (**protocol number XYZ**).
0	This study was approved by the institutional research board... With approval by the local ethics committee… Following ethical approval…

Additional file 1: Requested items and examples of declarations of ethicalapproval

Additional file 2: Standardised procedure for identification of ethics committees.

Original wording of ethics committees	English translation
A. Problems dealing with accessibility to, or consultation, of an ethics committee archive	
"Vi har begränsade sökmöjligheter i vårt diarium. Under år 2011 inkom två etikprövnings ansökningar med X.Y. som ansvarig forskare: - Ansökan med diarienummer 2011/### och studietitel ”Inverkan av narkos på matstrupens funktion hos överviktiga och extremt överviktiga patienter. En studie på kraftigt överviktiga patienter före och under narkos” godkändes 2012-mm.dd. - Ansökan med diarienummer 2011/### och studietitel ” Inverkan av magsäcksreduktion kirurgi på övre magmunnen. En studie på kraftigt överviktiga patienter före och efter kirurgi.” godkändes med villkor 2012-mm-dd. - Under år 2010 inkom ingen etikprövningsansökan med X.Y. som ansvarig forskare."	"We have only limited search possibilities in our archive. Two study protocols submitted for ethics approval with X.Y. as the responsible researcher were archived in 2012: - Application with diary number 2011/### and study title "XYZ" was approved on 2012-mm-dd. - Application with diary number 2011/### and study title "XYZ" was approved with conditions on 2012-mm-dd. - In 2010, no ethical review was archived with with X.Y. as the responsible researcher."
"Le CER de l’établissement, alors sous la présidence de Dre X.Y., a été responsable de l’évaluation dudit projet. Ces données sont archivées et Dre X.Y. n’est malheureusement plus la présidente du CÉR depuis moult années. Il me serait difficile, voire impossible de répondre avec plus de détails aux étapes de l’évaluation de ce projet, lequel date de plusieurs années"	"The institutional committee, then under the chairmanship of the Dr X.Y., was responsible for the evaluation of the above-mentioned project. These data have been archived. Unfortunately Dr X.Y. is no longer the chairman of the reserach ethics committee. It would be difficult, if not impossible, to answer in more detail the stages of the evaluation of this project, which dates back several years."
"Regarding X.Y. it says in the article: "EC (name and address), decided that the study was in accordance with the ethical requirements and that formal approval by the committee was unnecessary because the study was purely descriptive." That might be the reason why I have not been able to find a case no. for that study."	
"I am sorry to inform you that we are not able to find any EC approval titled (or similar) as the publication you sent us. Moreover Ms. *X.Y. (author)* does not work at this site any more so we are not able to ask her. We asked her colleagues and they are not able to tell us nothing about the publication's EC approval. I feel bad not been able to give you a positive answer so as a last verification I would like to ask you if you have any other document or information to send me to be able to check it again."	
B. Problems dealing with the identification of the competent ethics committee	
"Despite the Hospital X is mentioned as corresponding address in the paper we assume that the study was approved by the Ethics Committee in City Y (Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der City Y University) which is the competent institution for the lead author."	

"Many thanks for your letter dated 1st September requesting confirmation as to whether the following studies were approved by our ethics committees: 1) X.Y. (European Journal of Anaesthesiology 2011, Vol number: page numbers). 2) X.Y. et al (European Journal of Anaesthesiology 2011; Vol number: page numbers) Since December 2011, the Health Research Authority (HRA) is the appointing authority for all Research Ethics Committees (REC) in England and I am the appointing authority lead for the HRA. Unfortunately I was unable to locate the two studies on our database. We can search the database via a number of criteria including chief investigator name and study title but could not locate the exact studies you have referenced. It may be that the study was registered to another investigator of the study rather than Dr X.Y. If you are able to provide any other details such as REC reference number or any other reference number that would be helpful in locating this study. I note the paper refers to the studies as audits in which case REC approval may not have been sought and may explain why it states the approval was by the 'research department of X.Y.Z. University Hospital' rather than an ethics committee. Any further information you are able to provide would be helpful."	
C. Refering to specific regulations	
"Thank you for your inquiry. For data protection reasons it is not possible to provide information on studies. Please contact the author of the article"	
"Ich darf Ihnen mitteilen, dass wir aus datenschutzrechtlichen Gründen keine Auskünfte an Dritte zu unseren Studien geben dürfen. Wir ersuchen Sie sich direkt mit den Prüfärzten bzw. den Antragstellern in Verbindung zu setzen."	"I must inform you that we shall not give information to third parties. Please contact the investigators of the study in secondary hospital in City X." (Ethics committee's own translation)
D. Acknowledgement of receipt but no follow-up	
This is with reference to your letters dated September 1, September 15 and September 30 which I have received today regarding the article published by Dr *X.Y.* from our Institute and which was published in 2011 in the European Journal of Anaesthesiology, volume *number*, page *numbesr*. We will look into your request and get back to you."	
Votre demande à été transférée au Président de notre comité, je suis dans l'attente d'une réponse de sa part. Je vous la communiquerai dès que possible."	"Your request was transferred to the chair of our committee. I am waiting for his reply. I will come back to you as soon as possible."
"I have received your email regarding your research (see attached file that I've scanned); I have sent it to our Chairman Mr X.Y. Could you also send us the electronic version of your paper mail? And also the CV of the investigator? Thanks in advance. I am expecting our president answer to find out if we can analyze your query; I keep you informed"	
E. An author is replying instead of the ethics committee	
"I received information from my institutional ethics committee about your request concerning ethics committee approval for the study EJA 2011; *Vol number: pag numbers.* Please find attached scan of approval. This approval concerns bigger project dealing with muscle relaxation in morbidly obese patients undergoing general anaesthesia using rocuronium. The evaluation of intubation conditions after administration of rocuronium was a part of the study protocol. Since mentioned published data (*Vol number: page numbers*) were collected during performing bigger study	

following the accepted study protocol, the Local Ethics Committee received my explanation and I have not applied for separate approval."	

Additional file 3: Selected problematic replies of ethics committees

F Appendices

1 The Nuremberg code[30]

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential. This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, over-reaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved, as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that, before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject, there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonably to be expected; and the effects upon his health or person, which may possibly come from his participation in the experiment. The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.

2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.

3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study, that the anticipated results will justify the performance of the experiment.

4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.

5. No experiment should be conducted, where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the humanitarian importance of the problem to be solved by the experiment.

7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.

8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.

9. During the course of the experiment, the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end, if he has reached the physical or mental state, where continuation of the experiment seemed to him to be impossible.

10. During the course of the experiment, the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probable cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him, that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject.

["Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10", Vol. 2, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949.]

2 Declaration of Helsinki[47]

From: Declaration of Helsinki, first amendment (Tokyo 1975)

(…) I Basic principles : (…) 2. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol, which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance. (…)

From: Declaration of Helsinki, 5th amendment (Edinburgh 2000)

(…) Basic principles for all medical research: (…) 13. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance and, where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor, or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trial. The researcher has the obligations to provide

monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher must also submit to the committee for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects. (…)

From: Déclaration of Helsinki, 9th amendement (Fortaleza 2013)

(…) Research ethics committees: 23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions. (…)

3 From: CIOMS International guidelines for biomedical research involving human subjects, 4th edition (Geneva 2016)[48]

(…) Requirements for establishing research ethics committee and for their review of protocols

All proposals to conduct health-related research involving humans must be submitted to a research ethics committee to determine whether they qualify for ethical review and to assess their ethical acceptability, unless they qualify for an exemption from ethical review (which may depend upon the nature of the research and upon applicable law or regulations). The researcher must obtain approval or clearance by such a committee before beginning the research. The research ethics committee should conduct further reviews as necessary, for example, when there are significant changes in the protocol. Research ethics committees must review research protocols according to the principles set out in these Guidelines. Research ethics committees must be formally established and given adequate mandate and support to ensure timely and competent review according to clear and

transparent procedures. Committees must include multidisciplinary membership in order to competently update their knowledge of ethical aspects of health-related research. Research ethics committees must have mechanisms to ensure independence of their operations. Research ethics committees from different institutions or countries should establish efficient communication in cases of externally sponsored and multi-centre research.

In externally sponsored research, ethical review must take place in both the host and the sponsoring institution. Research ethics committees should have a clear procedure for researchers or sponsors to make legitimate appeals against the decisions of research ethics committees. (…)