

Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions.

N° 2 - 9 octobre 1984

Sommaire

[Avis](#)

[Principes](#)

[Le devoir d'essai](#)

[Les conditions](#)

[Propositions pour la création et le fonctionnement de Comités d'éthique](#)

[Réflexions et propositions](#)

[Préambule](#)

[Principes](#)

[A\) Essais sur malades ou sur sujets à risque dans le cadre de leur traitement \(essais avec bénéfice individuel potentiel\)](#)

[B\) Essais sur volontaires sains \(essais sans bénéfice individuel\)](#)

[C\) Rôle des essais dans le progrès thérapeutique. Bilan et perspectives](#)

[Annexe 1 : Exemples de difficultés rencontrées dans les essais thérapeutiques](#)

[Annexe 2 : Cas des incapables \(essais sur malades ou sujets à risque\)](#)

[Annexe 3 : Propositions pour la création et le fonctionnement de Comités d'éthique](#)

[Annexe 4 : Principales déclarations à l'échelon international et national](#)

Avis

Saisi par le Secrétaire d'Etat auprès du Ministre des Affaires sociales, chargé de la Santé, d'une demande d'avis sur les problèmes d'éthique posés par les essais de médicaments chez l'homme, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a étendu sa réflexion à l'ensemble des actes à visée curative, préventive ou diagnostique chez l'homme (1).

Ayant considéré :

- la nécessité, pour les progrès de la thérapeutique, d'une évaluation des nouveaux traitements, et le fait que la méthodologie dite de l'essai contrôlé est, en l'état actuel des connaissances, la plus rigoureuse.

- les problèmes d'éthique que suscite cette méthodologie, notamment à deux niveaux :

- l'un est l'inclusion d'un patient, à l'occasion de son traitement, dans un groupe traité selon un protocole préétabli, protocole comportant, dans une phase de comparaison, la répartition des patients entre deux groupes constitués de manière à être aussi comparables que possible ;

- l'autre est le recours éventuel, dans les phases précédant la phase de comparaison, à des essais sur volontaires sains ;

- les règles et recommandations nationales et internationales relatives à l'expérimentation sur l'homme.

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé recommande :

1) que tous les essais sur l'homme visant à évaluer un traitement soient conformes aux principes énoncés ci-après ;

2) que soient officiellement créés des Comités d'éthique, auxquels tout essai devrait être soumis ; le rôle de ces comités serait, non seulement de donner un avis, mais de confronter les opinions de personnes venues d'horizons différents, notamment des spécialistes de ces essais et des juristes, de manière à dégager progressivement des règles générales ;

3) que la législation susceptible d'intervenir s'inspire de ces principes et de l'expérience acquise par le fonctionnement des comités d'éthique.

Principes

- Le "devoir d'essai"

Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse. En particulier :

1) Le traitement doit faire l'objet d'une phase de comparaison, avec un groupe témoin recevant un traitement de référence (ou non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif) ; dans cette comparaison :

- les groupes traités et témoins doivent être constitués de manière à être aussi comparables que possible ; la seule méthode rigoureuse à cet égard est, dans l'état actuel des connaissances, une technique, la randomisation, qui fait appel au tirage au sort.

- dans certains cas, il faut en outre que l'identité du traitement soit ignorée du patient, voire du médecin, le traitement à évaluer et le traitement de référence se présentant sous une forme indiscernable. Dans cette éventualité, s'il n'existe pas de traitement reconnu actif, le traitement de référence est un placebo.

2) Le traitement, surtout s'il s'agit d'un médicament, doit faire l'objet, avant la phase de comparaison, d'essais préalables, sur l'homme, visant à éclairer le mécanisme d'action et le niveau de tolérance. Ces essais, le plus souvent, ne doivent pas être menés sur des malades ; ils nécessitent le recours à des volontaires sains. Les essais sur volontaires sains sont donc indispensables ; or, ils sont actuellement tenus en France pour illicites. Cette situation appelle une intervention du législateur.

- Les conditions

Les essais ci-dessus décrits ne sont acceptables que si s'ont formellement respectées un certain nombre de conditions. Cinq sont essentielles : des "pré-requis" suffisants, la valeur scientifique du projet, un bilan risques-avantages acceptable, un consentement libre et éclairé du patient, l'examen de l'essai par un comité indépendant.

1) L'OBLIGATION DE "PRÉ-REQUIS"

On ne peut entreprendre des essais sur l'homme sans avoir réuni toutes les garanties qu'est susceptible d'apporter l'expérimentation pharmacologique et toxicologique en laboratoire, *in vitro* et sur plusieurs espèces animales avec des effectifs suffisants.

2) LA VALEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET

Un essai entrepris sur des bases scientifiques insuffisantes en l'état des connaissances du moment est contraire à l'éthique ; d'abord, il impose à des patients des contraintes inutiles, ensuite et surtout, il peut conduire à des conclusions erronées, qui lèseront des patients

futurs. Un essai ne peut donc être entrepris que par une équipe de qualité comprenant, outre des cliniciens, au moins une personne spécialisée, soit dans la méthodologie des essais contrôlés s'il s'agit de la phase de comparaison, soit en pharmacologie pour les phases préalables.

3) UN BILAN RISQUES-AVANTAGES ACCEPTABLE

Ce bilan doit être envisagé de façon différente selon qu'il s'agit de patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement, ou de volontaires sains.

a) *Patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement (malades, ou sujets à risque dans le cas de la prévention).*

Deux objectifs doivent être atteints simultanément dans les meilleures conditions possibles : traiter le patient et évaluer un traitement. Concilier ces deux impératifs peut poser problème, en particulier dans la phase de comparaison. Deux éventualités, à cet égard, doivent être distinguées :

- première éventualité : le nouveau traitement, en raison de son avantage espéré mais non prouvé et de son innocuité incomplètement connue, peut être jugé en toute conscience équivalent au traitement de référence. C'est la "situation d'équivalence". Placer un patient dans un groupe ou dans l'autre, de quelque façon qu'aient été constitués les groupes, ne pose pas de problème sur le plan de son intérêt personnel, la solution optimale est alors celle qui rend l'essai valable, en constituant des groupes comparables par les méthodes rigoureuses indiquées ci-dessus, notamment la randomisation.

- deuxième éventualité : les deux traitements ne sont pas jugés équivalents. L'essai ne peut alors, en règle générale, être envisagé. Un bilan doit cependant être établi, tenant compte de l'intérêt du patient, obligatoirement prioritaire, mais aussi du souci du bien collectif, qui ne peut être complètement ignoré : si le bénéfice attendu pour la collectivité est très important, et que l'inconvénient pour le patient soit mineur, l'essai pourra être envisagé à titre exceptionnel. A titre d'exemple : un essai avec groupe témoin non traité, ou traité, par placebo, alors qu'il existe un traitement actif de la maladie, ne peut, en règle générale, être envisagé. Il peut cependant l'être, à titre exceptionnel, s'il s'agit d'un trouble mineur et temporaire et qu'on veuille tester une nouvelle classe de molécules.

La situation d'équivalence est, à l'apparition d'un nouveau traitement, la règle ; c'est pour cette raison que tout nouveau traitement peut, en principe, faire l'objet d'un essai comparatif.

b) *Essais sur volontaires sains.*

A la différence de la situation précédente, le sujet ne peut ici escompter aucun avantage personnel. Le bilan n'est donc acceptable que si le risque encouru est minime. Ceci implique en particulier une infrastructure suffisante pour garantir la sécurité du sujet.

4) UN CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ

Il doit ici encore être envisagé séparément, selon qu'il s'agit de patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement, ou de volontaires sains.

a) *Patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement.* Le consentement doit être obtenu à deux niveaux : consentement au traitement, consentement à l'essai.

Le consentement au traitement doit être recherché selon les règles valables pour la pratique courante, qui stipulent un consentement libre et éclairé. Une information limitée n'est acceptable que si elle est commandée par l'intérêt du patient et à condition que le médecin ne trahisse pas sa confiance.

Le consentement à l'essai, libre et éclairé, doit être obtenu, sauf exceptions justifiées par l'intérêt du patient :

- consentement éclairé.

Dans de nombreux cas, on peut, et il faut alors, donner au patient une information complète sur le but, le protocole et le déroulement de l'essai, mais dans certains cas, une information incomplète est acceptable dans l'intérêt du patient. Le consentement comme l'information peuvent être donnés sous forme orale ou écrite. Il n'est pas possible d'édicter de règle générale ; mais la façon dont le consentement sera obtenu doit être précisée, avec le protocole, au Comité d'éthique.

- consentement libre : le patient doit avoir l'entière faculté d'accepter, ou non, d'entrer dans un essai, et d'en sortir à un moment quelconque, sans qu'il soit nécessaire de le justifier. Toute pression à cet égard, même minime, serait intolérable.

Dans le cas d'essais portant sur des sujets juridiquement incapables, on devra obtenir le consentement, soit des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés, soit des organes tutélaires pour des mineurs sous tutelle et pour les majeurs protégés ; le consentement de l'incapable peut être également requis toutes les fois qu'il apparaît apte à exprimer sa volonté.

b) *Dans les essais sur volontaires sains, le consentement doit être totalement éclairé, le sujet étant informé du but, du protocole et du déroulement de l'essai ; et totalement libre. De ce fait, dans ce type d'essais :*

- sont contraires à l'éthique les essais sur les détenus, sur les incapables, ainsi que sur les sujets malades d'une affection étrangère à l'étude ; ceux-ci sont parfois assimilés à des sujets sains, ils sont en fait sous la dépendance du médecin ; cette possibilité doit donc être exclue.

Si les essais portent sur des personnes ayant un lien de dépendance avec le promoteur ou le responsable scientifique de l'essai, ou sur des étudiants en médecine, ce point devrait être spécifié dans le protocole soumis au Comité d'éthique.

Le consentement est un "contrat d'essai", il doit faire l'objet d'une convention écrite et signée par les deux parties ; celle-ci décrira leurs engagements mutuels ; elle précisera la somme à verser au volontaire, qui doit être uniquement une indemnisation tenant compte des diverses contraintes subies, toute rémunération étant exclue ; elle ne peut donc constituer la motivation du sujet. Celui-ci ne devra pas participer à des essais trop fréquents. En prévision d'éventuels préjudices imputables à l'essai une assurance devra obligatoirement être souscrite par le promoteur.

5) L'EXAMEN PAR UN COMITÉ D'ÉTHIQUE

L'essai, qu'il s'agisse de la phase de comparaison ou des phases préalables, doit obligatoirement être soumis à un Comité d'éthique. Celui-ci doit vérifier que les quatre obligations ci-dessus détaillées ont été convenablement remplies, ceci dans l'ordre indiqué, une condition non remplie dispensant d'examiner les suivantes. L'appréciation est donnée sous forme d'un avis. Cet avis ne dégage pas l'expérimentateur de sa responsabilité. Dans le cas des essais sur volontaires sains, un avis favorable du Comité d'éthique est impératif.

Des propositions sont présentées ci-après pour la constitution et le fonctionnement des Comités d'éthique.

Rôle des essais dans le progrès thérapeutique

Il serait utile, pour certaines maladies, que soit mise en place une structure permettant

d'évaluer ce rôle - structure basée sur un enregistrement des essais dès leur début. Une telle structure aurait, en outre, l'avantage de faire connaître les résultats négatifs, souvent non publiés.

Les essais n'ont pas encore, dans le progrès thérapeutique, la place qui devrait être la leur. Une amélioration doit pouvoir être obtenue. Les clefs en sont : formation et information (formation de spécialistes en essais, formation des médecins utilisateurs, diffusion rapide des résultats des essais).

Propositions pour la création et le fonctionnement de Comités d'éthique

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé recommande que soient créés des Comités d'éthique, dont la composition et le fonctionnement devraient être définis par voie réglementaire ; et qu'il soit obligatoire de leur soumettre tout essai sur l'homme visant à évaluer une intervention d'ordre curatif, préventif ou diagnostique.

Il est nécessaire que la détermination du Comité d'éthique appelé à juger un essai soit univoque, de manière à éviter tout choix, et toute demande effectuée simultanément à plusieurs Comités. La meilleure solution paraît être le quadrillage du pays en circonscriptions ayant chacune un Comité et un seul, le "promoteur" d'un essai devant s'adresser au Comité de sa circonscription. Les circonscriptions pourraient être, soit des régions administratives, soit un ensemble de régions si le travail est peu important, soit au contraire des subdivisions de régions. L'avantage de cette solution est de réaliser la détermination univoque. Même pour un essai multicentrique, il n'y aurait pas choix, il y a toujours un promoteur unique, le Comité serait celui de sa circonscription. La mise en place des Comités devra être progressive et tenir compte de certains Comités existants.

Il est absolument nécessaire qu'une coordination entre les Comités soit instituée à tous les niveaux. Elle pourrait être assurée par le Comité national. La composition et la constitution des Comités devraient être définies par un texte officiel, fixant certaines règles mais laissant place à une grande souplesse dans l'application. Le Comité national est en mesure de faire des propositions à cet égard.

L'avis d'un Comité devra être donné dans un délai court, on ne peut admettre qu'un essai soit fortement retardé par des formalités bureaucratiques. En cas de non réponse dans ce délai, le Comité pourrait être dessaisi au profit du Comité national. Les avis des Comités pourront faire l'objet d'un recours au Comité national.

Le rôle des comités ne devrait pas être limité aux essais d'évaluation à visée curative, préventive ou diagnostique. Ce sont ces mêmes comités qui devraient examiner tous les problèmes moraux soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé.

Le travail des Comités sera important. Il faut que leur soient accordées les ressources voulues humaines et financières.

Problèmes éthiques posés par les essais de nouveaux traitements chez l'homme.

Réflexions et propositions.

Préambule

L'expérimentation chez l'homme se présente dans des circonstances multiples et variées, allant de la première fécondation *in vitro* à une expérience d'ordre purement scientifique destinée à éclairer la connaissance, en passant par l'évaluation des effets d'un additif

incorporé à un produit alimentaire. Le présent document est limité aux interventions à visée curative, préventive ou diagnostique, et lorsque l'expérimentation est destinée à évaluer ces interventions par une méthodologie appropriée. C'est là un sujet précis, mais déjà suffisamment vaste, et préoccupant pour beaucoup. Cette méthodologie fait en effet appel à deux démarches qui posent des problèmes majeurs : la première est l'inclusion programmée d'un patient, à l'occasion de son traitement, dans un groupe traité selon un protocole préétabli, la seconde est l'expérimentation sur volontaire sain. De ce fait, les malades, surtout lorsqu'ils entrent à l'hôpital, se demandent s'ils ne risquent pas de devenir des sujets d'expérience ; les responsables d'essais thérapeutiques s'interrogent sur le bien fondé de leur travail vis-à-vis de la loi comme de l'éthique ; les juges, en cas de conflit, rencontrent un problème auquel ils ne sont pas préparés. Le but de ce document est de donner d'abord une information, qui fait défaut, parfois cruellement, aux uns comme aux autres, tant sur la méthodologie de ces expériences que sur les problèmes posés au plan éthique, puis d'énoncer des propositions.

L'évaluation d'interventions s'est d'abord posée en médecine pour des thérapeutiques *curatives*. Les moyens employés sont longtemps restés dans le domaine des impressions, de l'à peu-près. L'à peu-près peut suffire pour des traitements qui s'imposent d'emblée, comme fit la streptomycine dans le cas de la méningite tuberculeuse, jusque là toujours mortelle. Mais de pareils succès ne sont pas courants, et la thérapeutique progresse le plus souvent par une succession de gains modestes, que seule peut confirmer et préciser une évaluation rigoureuse. C'est, depuis une époque récente, pratiquement depuis les années 50, qu'a été élaborée une méthodologie véritablement scientifique, par l'introduction, essentiellement, de la méthode statistique. C'est plus tard seulement, avec le développement de mesures préventives efficaces, que l'évaluation a été étendue à la prévention ; plus tard aussi, qu'elle a été envisagée pour comparer des techniques diagnostiques. Dans ces deux cas, la méthodologie de référence a été celle des thérapeutiques curatives, c'est donc celle-ci qui est d'abord décrite.

Les "traitements" en cause peuvent être des médicaments, mais aussi des interventions chirurgicales ou radiologiques, des poses d'implants, etc.

Dans le cas des médicaments, l'évaluation, après les indispensables études de laboratoire *in vitro* et sur animal, se déroule chez l'homme, selon un processus qu'on peut schématiquement diviser en 4 étapes :

La phase 1 est l'étude de la tolérance.

La phase 2 vise à donner une première idée de l'efficacité, du métabolisme dans l'organisme, des meilleures modalités d'administration. Ces deux phases portent sur peu de sujets, quelques-uns ou quelques dizaines, malades mais souvent aussi volontaires sains.

La phase 3 vise à évaluer rigoureusement le nouveau traitement, à le situer dans l'arsenal des thérapeutiques existantes, elle porte sur quelques dizaines et plus souvent sur quelques centaines de malades, durant ainsi quelques mois et plus souvent quelques années, elle doit être conduite selon une méthodologie très élaborée.

La phase 4, d'apparition plus récente, est la surveillance du médicament après sa mise sur le marché, afin surtout de déceler d'éventuels effets indésirables, rares ou tardifs, que n'aurait pu mettre en évidence la phase 3, nécessairement limitée en nombre de sujets et d'années ; elle porte sur un très grand nombre de sujets, facilement plusieurs milliers. Elle est essentiellement basée sur l'observation, l'enregistrement de tels effets, notamment par les praticiens.

Dans le cas des traitements non médicamenteux (radiothérapie, chirurgie, etc...), l'individualisation de ces quatre phases est moins nette. C'est la phase 3 qui, dans tous les cas, constitue l'étape cruciale de l'évaluation d'un traitement. Très rigoureuse grâce notamment à l'apport de la méthodologie statistique, progressivement améliorée au cours de 40 ans d'utilisation, elle constitue une discipline en soi, "l'essai thérapeutique contrôlé".

Dans un tel essai, un groupe recevant le nouveau traitement est comparé à un groupe témoin soumis à un traitement classique, - le meilleur en principe -, ou non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif. La comparaison peut porter sur d'autres critères que l'efficacité (notamment la tolérance). Le groupe témoin est indispensable. Il n'est pas possible, par exemple, d'apprécier un traitement de l'infécondité par le nombre de grossesses obtenu dans un groupe traité, car les sujets inféconds ne sont pas totalement stériles mais seulement hypofertiles et le même nombre de grossesses aurait pu être obtenu dans le même délai sans aucun traitement. En bref, *qui dit évaluation dit comparaison*.

La comparaison des groupes ne se réduit pas au seul examen des pourcentages (de guéris, de décédés...) ou des moyennes (de durée de la maladie...), car ces pourcentages ou moyennes ne sont connus qu'avec une fourchette plus ou moins grande selon la taille des groupes ; elle nécessite un *test statistique* approprié ; les tests, basés sur le calcul des probabilités, permettent de dire si la différence observée est attribuable aux fluctuations d'échantillonnage, ou au contraire, significative.

Une différence significative entre les groupes n'est pas nécessairement le fait des traitements. Une telle conclusion causale n'est possible que si les groupes sont, à part le traitement, strictement comparables. La constitution de groupes comparables pose un problème difficile. On ne peut considérer comme comparables les groupes de malades qui, au cours d'une époque donnée, "se trouvent" avoir reçu l'un ou l'autre des traitements à comparer ; par exemple, pour un cancer, les malades irradiés et les malades opérés, tout simplement parce que le cancérologue aura envoyé au chirurgien les meilleurs cas. On ne peut davantage considérer comme comparables, bien que ce soit moins évident, les cas de deux époques différentes ; indiquons, à titre d'exemple, que dans un grand hôpital parisien, à un moment donné, la mortalité pour un type de cancer a cru d'année en année ; l'explication était que la venue d'un chef de service réputé attirait des cas de plus en plus graves. Le seul fait d'entreprendre un essai peut modifier le recrutement de la clientèle ; ainsi, lorsque fut suggéré le rôle des anticoagulants pour prévenir la récurrence d'infarctus, un essai fut décidé en Grande-Bretagne, ce projet fut connu du public et attira un supplément de cas moins graves en moyenne. Le défaut commun à tous ces exemples est que les groupes à comparer se constituent spontanément, en fonction d'une de leurs caractéristiques ou d'un événement, qui les rend, de ce fait, non comparables. La difficulté est la même que celle rencontrée dans le domaine des sondages, lorsqu'on cherche à obtenir un échantillon "représentatif", c'est-à-dire comparable à la population dont il provient. On sait que la seule solution rigoureuse est le tirage au sort. Ici de même, la seule manière rigoureuse d'obtenir des groupes comparables consiste, dans l'état actuel des connaissances, à répartir les malades entre les deux groupes par une technique (la "randomisation") qui fait appel au tirage au sort.

Cependant, des groupes comparables au départ peuvent perdre leur comparabilité en cours d'essai du seul fait de la connaissance du traitement reçu : d'abord au niveau des critères de jugement, la personne qui juge pouvant par partialité, même inconsciente, avantager le traitement qu'elle croit le meilleur ; mais surtout au niveau de l'évolution même de la maladie, qui peut être influencée par des phénomènes de suggestion. D'autosuggestion d'abord, des études ont montré qu'un placebo, traitement inactif imitant dans sa présentation un traitement actif, pouvait, dans de nombreux cas, en reproduire les effets bénéfiques, et parfois les inconvénients secondaires. D'hétérosuggestion ensuite, on a constaté également que la foi du médecin dans le traitement peut influencer le cours de la maladie. Pour éviter de tels biais, ont été imaginés des essais comportant l'ignorance du traitement reçu, au niveau du malade, ou même du malade et du médecin : l'essai en "*double insu*" ou "*double aveugle*" est celui où les traitements à comparer sont présentés sous une forme indiscernable, leur identité n'étant connue ni du malade ni du médecin. Ces deux traitements peuvent être le traitement à évaluer et un placebo qui l'imité. De telles précautions ne sont pas toujours possibles ni même nécessaires, mais si on n'y recourt pas, il doit en être tenu compte dans l'interprétation critique des résultats.

La nécessité d'un groupe témoin, d'un test statistique, d'une randomisation, et parfois d'une conduite "à l'aveugle" sont les principes essentiels de l'essai de phase 3, connus et admis par un nombre sans cesse croissant de médecins et de biologistes. Mais tout essai soulève, en outre, à chaque instant, dans la formulation du problème, l'établissement du protocole, la conduite des opérations ou l'analyse des résultats, des difficultés qu'a peu à peu révélées l'expérience de ces quelques décennies, et que des réflexions méthodologiques ont permis de résoudre. Quelques unes de ces difficultés, choisies à titre d'exemples, sont exposées dans l'annexe 1. Ce sont de véritables "pièges", qui peuvent être évités, mais seulement par quelqu'un ayant acquis la compétence voulue dans cette discipline. Si on ne les évite pas, on risque d'aboutir à deux éventualités graves : ou bien les conclusions de l'essai sont inutilisables ou bien, plus grave encore, elle sont erronées.

L'évaluation d'interventions à visée *préventive* ou à visée *diagnostique* doit, en toute logique, se faire selon les mêmes principes, et c'est ce qui est parfois réalisé. Cependant, dans le cas de la prévention, la méthodologie de l'essai thérapeutique contrôlé peut devenir très difficile à appliquer, notamment la constitution de groupes comparables, car il est parfois impossible d'isoler les individus : c'est le cas, par exemple, si l'intervention est l'incorporation d'un additif dans un produit alimentaire, ou une propagande pour modifier des comportements. Une solution consiste alors à prendre comme unités de base, non des individus, mais des collectivités. Ainsi, dans un essai de prévention multifactorielle des maladies cardio-vasculaires en France, portant sur les employés d'une grande administration, il n'a pas paru possible de prescrire des régimes différents aux employés d'un même "service" ; on a donc constitué par randomisation deux groupes de services, auxquels ont été prescrits l'un ou l'autre des deux régimes à comparer.

La machinerie complexe de ces essais peut paraître irréaliste ; on peut douter de son utilité.

Irréaliste ? Dans le seul domaine du cancer, on a dénombré, sur le plan international, pour la période 1970-1980, près de 1 000 essais randomisés.

Inutile ? Un seul exemple sera cité : en 1957, le vaccin Salk contre la poliomyélite avait subi avec succès les épreuves de laboratoire et prouvé son innocuité et son efficacité chez l'animal, il restait à éprouver son pouvoir de protection chez l'homme. Un essai fut entrepris aux USA sur près de 400 000 enfants dont la moitié, déterminés par randomisation, reçurent un placebo. La preuve de l'efficacité du vaccin fut ainsi obtenue en 15 mois, permettant sa diffusion très rapide. Ces résultats sont particulièrement frappants quand on se souvient des innombrables controverses dont a fait l'objet le vaccin BCG qui n'avait été soumis au départ à aucun essai de ce genre.

Manifestement indispensable, largement pratiquée, l'appréciation scientifique des effets d'un traitement peut cependant paraître choquante, surtout dans sa phase 3. La randomisation, la conduite "à l'aveugle", pour ne citer que les aspects les plus frappants, posent problème : du traitement conçu pour soigner le malade, n'est-on pas passé au malade, moyen d'évaluer un traitement ? Si les deux démarches sont menées de front, l'intérêt du malade est-il bien sauvegardé ? Il convient de situer ces essais dans le contexte, national et international, sur les plans éthique, réglementaire et juridique.

Sur le plan éthique, des principes essentiels ont été proclamés notamment par trois textes de portée internationale : le code de Nuremberg (1947), la déclaration d'Helsinki (1964) révisée à Tokyo (1975) de l'Association médicale mondiale et les directives internationales proposées à Manille (1981) par l'Organisation mondiale de la santé et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales.

Le code de Nuremberg comporte 10 articles, visant à préciser dans quelles conditions l'expérimentation humaine peut être admise. Compte tenu du lieu et de la date de sa promulgation, on comprend que ce code ait, pour premier article, la nécessité du consentement volontaire.

La déclaration d'Helsinki-Tokyo, plus détaillée, introduit, en particulier, le devoir de soumettre le protocole à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet. Le consentement du sujet doit être libre et éclairé, donné de préférence par écrit. S'il s'agit de sujets malades auxquels le médecin juge essentiel de ne pas demander un consentement éclairé, il devra en préciser les raisons dans le protocole soumis au comité indépendant. La déclaration prévoit nettement la possibilité, sous certaines conditions, d'expérimentation "purement scientifique" ne présentant pas d'intérêt thérapeutique pour le sujet, celui-ci étant un volontaire sain ou un malade atteint d'une affection étrangère à l'étude.

La déclaration de Manille vise à préciser les modalités d'application des déclarations d'Helsinki-Tokyo, plus particulièrement dans les pays en voie de développement. Il est souligné que le consentement éclairé constitue une sauvegarde insuffisante, qui doit être complétée par l'examen éthique du comité indépendant. De plus, il est admis que le consentement éclairé est impossible à recueillir dans de nombreux cas, non seulement celui des incapables comme des enfants ou des malades mentaux, mais aussi celui des personnes ignorantes des concepts médicaux modernes ; l'examen du comité indépendant est alors impératif.

Les comités indépendants, dits comités d'appréciation éthique, ne doivent pas limiter leur rôle à l'aspect éthique ; il est en effet précisé qu'on ne peut établir une ligne de démarcation entre l'appréciation éthique et l'appréciation scientifique, une expérimentation sur l'homme sans valeur scientifique étant ipso facto contraire à l'éthique. Les Comités d'éthique doivent donc considérer aussi les aspects scientifiques.

Ces déclarations sont destinées à "éclairer la conscience des médecins du monde entier". Leur texte intégral figure en annexe 4.

Sur le plan réglementaire, "en France", la vente d'une spécialité pharmaceutique n'était soumise à aucune formalité légale avant 1941. A cette date fut instaurée l'obligation du "visa" ministériel. Celui-ci a été remplacé par une autre réglementation dite d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci résulte de l'ordonnance du 23 septembre 1967 du code de santé publique, complétée par des décrets d'application en 1972 et 1975. Ces derniers précisent que l'évaluation du médicament nécessite la comparaison avec un groupe témoin, selon un protocole rigoureux faisant appel à la méthode statistique, l'essai étant conduit si possible en "double insu". Ces essais doivent être notifiés à la Direction de la pharmacie et du médicament. Ainsi l'essai de phase 3 est-il, non seulement autorisé, mais obligatoire pour obtenir l'AMM. Les traitements autres que médicamenteux ne font l'objet d'aucune réglementation.

Sur le plan juridique, l'essai d'une thérapeutique chez un malade comporte deux aspects. En premier lieu, la relation médecin-malade, telle qu'elle existe dans la pratique courante, en dehors de tout essai, est considérée comme un contrat, de sorte qu'elle serait soumise aux obligations générales d'un contrat, définies par le Code Civil et la jurisprudence, parmi lesquelles figure le consentement libre et éclairé. En second lieu, s'agissant d'un essai, une clause supplémentaire est imposée par le Pacte international de New-York sur les droits civiques, auquel la France a adhéré en 1976, et dont l'article 7 précise qu'il est interdit de soumettre une personne à une expérience médicale ou scientifique sans son libre consentement. C'est donc, non seulement à son traitement que le malade doit consentir, mais au fait qu'il participe à un essai. La définition du consentement, et surtout du consentement éclairé, prête à discussion. Un arrêt de la cour de cassation (1961) dit que l'information du malade doit être simple, approximative, intelligible et loyale, qualificatifs dont la clarté n'exclut pas l'imprécision.

Dans le cas des *volontaires sains*, l'expérimentation, autorisée dans de nombreux pays, n'est, en France, ni explicitement autorisée ni explicitement interdite. Cependant, la plupart des juristes estiment que le contrat qui se forme entre l'expérimentateur et le sujet est illicite, du fait de l'existence de risques sans bénéfices.

On pourrait, certes, défendre le contraire en faisant référence au Pacte de New-York : s'il est interdit de soumettre un sujet à une expérience médicale sans son consentement, alors, avec son consentement, l'expérience est licite, et l'article parle bien d'un sujet, non d'un malade ; il peut donc s'appliquer aux volontaires sains. Mais la loi internationale n'a pas de valeur supérieure à la loi nationale lorsque celle-ci protège davantage le sujet, ce qui est précisément le cas du régime général des contrats, en France, dans son interprétation exposée ci-dessus... Il semble donc que ce type d'expérimentation soit, en France, illicite.

Indépendamment des textes précédents, qui sont les principaux, d'autres existent, sur les plans éthique, réglementaire, juridique, au niveau international ou national ; ainsi, le Conseil de l'ordre des médecins a pris position par un commentaire du code de déontologie médicale. L'ensemble de ces textes est incomplet, pas toujours cohérent, il demande à être adapté à chaque pays, la situation étant largement différente en fonction des cultures. En France, à l'heure actuelle, le public tend à penser qu'il est suffisamment protégé ; il en est de même, d'ailleurs, de ceux qui entreprennent des essais, chercheurs, cliniciens, responsables de l'industrie pharmaceutique.

Pour remédier à cette situation, dans le cas des essais de médicaments, des mesures législatives sont en préparation. Le Comité, dans son ensemble, estime que les essais devraient, dès que possible, être obligatoirement soumis à des Comités d'éthique officiellement créés ; ces Comités associeraient des personnalités d'origines variées, tout particulièrement des personnes oeuvrant dans le domaine des essais thérapeutiques et des juristes, leur rôle serait non seulement de veiller à l'aspect éthique des essais, mais de confronter des opinions devant les problèmes posés, ce qui permettrait de dégager progressivement des règles générales. Certaines des dispositions législatives actuellement à l'étude pourraient alors être élaborées ultérieurement en fonction de l'expérience acquise. Par ailleurs, il conviendrait d'énoncer un certain nombre de principes, inspirés notamment des déclarations internationales, et adaptés à notre pays. Ces principes seraient portés à la connaissance des Comités d'éthique, des juges, ainsi que du public ; une large information est en effet indispensable à une évolution rationnelle des opinions et des comportements.

C'est dans cet esprit que le Comité propose, d'une part un certain nombre de principes, d'autre part un mode de fonctionnement des Comités d'éthique.

Ce texte porte, non seulement sur les essais de médicaments, mais sur l'expérimentation chez l'homme de toute intervention, chirurgicale, radiologique ou autre, à des fins curative, préventive ou diagnostique.

Principes

Les principes qui suivent concernent l'aspect éthique de l'expérimentation sur l'homme, lorsqu'elle est destinée à évaluer des interventions de type médical, chirurgical, radiologique ou autre, à visée curative, préventive ou diagnostique.

Toute intervention portant sur un homme, qu'elle soit nouvelle ou éprouvée, constitue, en raison de la singularité de chaque être, une sorte d'expérience, mais, ne sera considérée comme expérimentation dans ces principes, qu'une étude englobant d'autres sujets selon un protocole préétabli, et destinée à apporter un résultat d'ordre général.

Il faut distinguer d'emblée deux catégories d'expérimentations. La première concerne des patients inclus dans un essai dans le cadre de leur traitement, la seconde concerne des sujets sains, nécessairement volontaires, inclus par exemple dans l'essai de tolérance (phase 1) d'un médicament. Ces deux catégories sont communément appelées expérimentations "sur malade" et "sur volontaire sain". Cependant, des patients inclus dans un essai dans le cadre de leur traitement peuvent être des sujets bien portants, s'il s'agit d'essais de prévention. Il vaut donc mieux parler d'essais "sur malades ou sur sujets à risque". Une distinction importante entre les deux situations est que, dans la première, le

sujet peut escompter un bénéfice d'ordre curatif, préventif ou diagnostique, ce qui n'est pas vrai dans la seconde. L'expérimentation sur "volontaires sains" peut être qualifiée *d'essai sans bénéfice individuel*. Dans l'autre situation, le bénéfice individuel peut être escompté, mais il n'est pas certain : lorsqu'on compare un nouveau traitement à un traitement classique, c'est celui-ci que le patient recevrait s'il n'était pas inclus dans l'essai. Y être inclus ne lui apporte de bénéfice que s'il est placé dans le groupe recevant le nouveau traitement, et que celui-ci se trouve être le meilleur. Il s'agit donc *d'essais à bénéfice individuel potentiel*.

Ces deux situations seront considérées séparément.

A) Essais sur malades ou sur sujets à risque dans le cadre de leur traitement (essais avec bénéfice individuel potentiel)

Les sujets concernés, malades ou sujets à risque dans le cas de la prévention seront dénommés patients. Les interventions à évaluer, y compris celles d'ordre diagnostique, seront appelées, par commodité, "traitements".

L'évaluation de traitements sur des patients, à l'occasion des soins qui leur sont donnés, existe depuis qu'il y a des médecins qui soignent et qui observent. Mais une évaluation rigoureuse ne peut être la simple addition d'observations, elle doit être conduite selon une méthodologie appropriée, de type expérimental, dont les grandes lignes ont été exposées dans le préambule.

Du fait qu'on dispose maintenant d'une méthodologie rigoureuse, l'employer, et le plus souvent possible, constitue un devoir. Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur voire même s'il est efficace. Ce "devoir d'essai" existe, non seulement pour les traitements médicamenteux, mais pour les traitements chirurgicaux, radiologiques ou autres. L'évaluation d'un nouveau traitement doit être faite dès que possible, car si on tarde trop, il risque de se répandre et de sembler "le meilleur" sans aucune preuve, et cette preuve ne sera plus possible à administrer car il paraîtra contraire à l'éthique de constituer un groupe témoin qui en sera privé.

Le médecin se trouve ainsi confronté, sur le plan de l'éthique, à deux impératifs :

le souci de l'intérêt de son patient lui enjoint de lui administrer le traitement considéré comme le meilleur dans l'état actuel des connaissances ; le souci du bien collectif, de la santé publique, lui dicte de faire en sorte que le traitement de son patient puisse contribuer au progrès de la thérapeutique.

Ces deux impératifs sont étroitement liés : le médecin traite au mieux son patient d'aujourd'hui parce qu'il profite des résultats acquis sur des groupes de patients d'hier, il fera mieux pour son patient de demain s'il inclut dans un essai son patient d'aujourd'hui.

Cependant les deux démarches ne vont pas automatiquement de pair : faire le mieux pour chacun n'entraîne pas nécessairement qu'on fasse le mieux pour le plus grand nombre, et réciproquement. Il importe donc d'examiner les concordances et les discordances entre les deux impératifs.

Lorsqu'un nouveau traitement est proposé pour un essai comparatif, c'est qu'il est supposé supérieur aux traitements classiques ; ceci à la suite de considérations théoriques, d'expérimentations de laboratoire et de premières expériences humaines de phase 1 et 2 ; mais la preuve n'est pas faite puisqu'il n'y a pas eu d'essai comparatif, et peut être le nouveau traitement est-il moins bon ; par ailleurs il comporte nécessairement une part d'inconnu. Ces inconvénients peuvent compenser l'avantage escompté. Sur le plan pratique, l'essai comporte le plus souvent quelques contraintes supplémentaires, mais, en contrepartie, le patient sera plus fréquemment donc mieux surveillé et, ici encore, ceci peut compenser cela. Au total, on peut estimer, en toute conscience, la balance égale entre les

deux traitements ; et que le nouveau comme l'ancien est le meilleur dans l'état actuel des connaissances. C'est la "situation d'équivalence". Placer un patient dans un groupe ou dans l'autre ne pose ici aucun problème sur le plan de son intérêt personnel, de quelque façon qu'aient été constitués les deux groupes (hôpital X contre l'hôpital Y, époque X contre époque Y, randomisation...). La solution optimale est alors celle qui rend l'essai valable, en constituant deux groupes aussi comparables que possible par les méthodes rigoureuses exposées dans le préambule, notamment la randomisation. Ainsi seront satisfaits simultanément les impératifs de l'intérêt individuel et du bien collectif. La situation d'équivalence devrait être la règle si on entreprend l'essai suffisamment tôt à l'apparition d'un nouveau traitement ; la notion de temps étant importante, car attendre risque d'entraîner des "impressions" qui, quoique non fondées, compliquent la situation.

Cependant, dans certains cas, les deux impératifs peuvent diverger. Soit, par exemple, à tester l'efficacité d'une nouvelle molécule, un essai correct nécessiterait la comparaison avec un groupe non traité, voire traité par placebo. Mais s'il existe, pour la maladie étudiée, des traitements reconnus actifs, à la suite d'un essai méthodologiquement bien conduit, l'inclusion du patient dans un tel essai est manifestement contraire à l'impératif de l'intérêt individuel.

Ces réflexions, montrent que la décision d'entreprendre un essai comparatif soulève deux questions. Si on peut admettre pour cet essai la "situation d'équivalence", il est acceptable. Mais est-on réellement dans la situation d'équivalence ? C'est la première question. Si on n'est pas dans la "situation d'équivalence", si l'intérêt de l'individu et celui du bien collectif divergent, il est clair que la priorité doit être accordée à l'intérêt individuel, mais le souci du bien collectif, l'intérêt du malade de demain, ne peuvent être complètement ignorés. L'essai peut-il être entrepris, sous certaines conditions à préciser ? C'est la deuxième question.

Les considérations qui précèdent montrent quels problèmes soulève l'inclusion d'un patient dans un essai à l'occasion de son traitement. Le seul souci de concilier l'intérêt de l'individu et celui de l'ensemble des individus impose certaines conditions ; d'autres s'ajoutent en tout état de cause avant qu'il soit envisageable d'expérimenter sur l'homme. Au total, pour ne retenir que l'essentiel, cinq obligations fondamentales seront retenues : des études préalables suffisantes, un projet scientifiquement valable, un bilan risques-bénéfices acceptable, un consentement libre et éclairé du patient, l'examen de l'essai par un Comité indépendant.

1) L'OBLIGATION DE "PRÉ-REQUIS". ON NE PEUT EXPÉRIMENTER SUR L'HOMME SANS AVOIR RÉUNI TOUTES LES GARANTIES QU'EST SUSCEPTIBLE D'APPORTER L'EXPÉRIMENTATION PHARMACOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUE EN LABORATOIRE, *in vitro* et sur plusieurs espèces animales avec des effectifs suffisants.

2) LA VALEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET. ON NE SAURAIT INSISTER SUR LE FAIT QU'UN ESSAI ENTREPRIS SUR DES BASES SCIENTIFIQUES INSUFFISANTES DANS L'ÉTAT DES CONNAISSANCES DU MOMENT EST CONTRAIRE À L'ÉTHIQUE : D'ABORD IL IMPOSE À DES PATIENTS DES CONTRAINTES INUTILES, ENSUITE ET SURTOUT IL PEUT CONDUIRE À DES CONCLUSIONS ERRONÉES, QUI LÈSERONT LES PATIENTS FUTURS. L'ESSAI DOIT DONC ÊTRE MINUTIEUSEMENT PRÉPARÉ, CONDUIT ET ANALYSÉ, CE QUI, COMPTE TENU DES MULTIPLES ERREURS POSSIBLES ÉVOQUÉES DANS LE PRÉAMBULE, EXIGE UNE ÉQUIPE DE QUALITÉ COMPRENANT, OUTRE LES CLINICIENS, AU MOINS UNE PERSONNE SPÉCIALISÉE DANS LES ESSAIS CONTRÔLÉS.

3) UN BILAN RISQUES-BÉNÉFICES ACCEPTABLE. ON NE PEUT ENTREPRENDRE L'EXPÉRIENCE QUE SI LE BILAN RISQUES-BÉNÉFICES EST ACCEPTABLE : BILAN ENTRE LES RISQUES ENCOURUS PAR LE PATIENT D'UNE PART, ET D'AUTRE PART LES AVANTAGES DU PATIENT ET DE LA COLLECTIVITÉ. CE BILAN DOIT ÊTRE ÉTABLI EN FONCTION DE MULTIPLES PARAMÈTRES : FRÉQUENCE ET GRAVITÉ DE LA MALADIE, EFFICACITÉ ET RISQUES DES TRAITEMENTS, ET BIEN D'AUTRES. SANS DOUTE CERTAINS DE CES PARAMÈTRES NE SONT-ILS PAS CONNUS AVEC PRÉCISION, DU FAIT MÊME QUE L'ESSAI N'A PAS ÉTÉ FAIT. MAIS ILS DOIVENT ET PEUVENT ÊTRE ESTIMÉS APPROXIMATIVEMENT.

Il est essentiel en particulier, dans un essai comparatif, de voir s'il se présente en "situation d'équivalence" entre les deux traitements ; et, si ce n'est pas le cas, de voir si des conditions exceptionnelles permettent quand même de l'entreprendre. Ainsi, dans l'exemple cité ci-dessus, de l'évaluation d'efficacité d'une nouvelle molécule par comparaison avec un groupe non traité, ou traité par placebo, la situation d'équivalence n'est pas vérifiée s'il existe pour la maladie concernée un traitement reconnu actif. L'essai est donc, en règle générale, contraire à l'éthique. Cependant s'il s'agit d'un trouble mineur et temporaire et que la découverte d'un traitement nouveau présente un intérêt majeur, l'essai peut, exceptionnellement, être envisagé.

4) UN CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ. LES DÉCLARATIONS INTERNATIONALES ET LES PRISES DE POSITION NATIONALES - AUSSI BIEN D'AILLEURS QUE LA LOI, NATIONALE OU INTERNATIONALE (ADHÉSION DE LA FRANCE AU PACTE DE NEW-YORK) - STIPULENT SANS AMBIGUÏTÉ LA NÉCESSITÉ D'UN CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ DU PATIENT. CE POINT N'EST CEPENDANT CLAIR, NI DANS SA DÉFINITION NI DANS SA SOLUTION. (SANS PARLER MÊME DU CAS DES SUJETS JURIDIQUEMENT INCAPABLES, QUI SERA ENVISAGÉ PLUS LOIN). IL FAUT D'ABORD ÉTABLIR UNE DISTINCTION TRÈS NETTE, QUI LE PLUS SOUVENT N'EST PAS FAITE, ENTRE LE CONSENTEMENT AU TRAITEMENT ET LE CONSENTEMENT À L'ESSAI.

a) *Le consentement au traitement* dépasse le cadre des essais, il concerne tout acte curatif, préventif (ou diagnostique) de la pratique courante. L'exigence du consentement de manière systématique et après une information complète, comme c'est le cas aux USA, pose problème, ne serait-ce que par l'anxiété de malades à qui sont révélés le diagnostic d'une maladie parfois fatale et la liste innombrable d'inconvénients possibles du traitement qui ne se réaliseront peut-être pas. Le consentement n'est explicitement demandé en France, dans la pratique courante, que dans les cas présentant un risque particulier. Sans doute, n'est-il pas demandé aussi souvent qu'il serait souhaitable, mais le principe est raisonnable. Encore n'est-il pas si simple à appliquer. La *liberté* du consentement, qui va de soi, est généralement limitée par l'autorité du médecin. Le consentement *éclairé* pose problème. D'abord, le médecin lui-même éprouve souvent des incertitudes, mais surtout, il est admis dans notre culture qu'on peut cacher à un malade, soit son diagnostic, soit les risques d'éventualités graves mais improbables. La limite entre ce qui doit lui être dit et ce qui peut lui être dit est essentiellement définie par deux principes : une information limitée n'est acceptable que si elle est commandée par l'intérêt du patient, et si le médecin ne trahit pas sa confiance.

Inclure un patient dans un essai ne créerait pas de situation différente de la pratique courante, s'il s'agissait seulement de prendre en compte son cas dans une série d'observations. Mais l'affecter à un groupe déterminé, en fonction d'un protocole préétabli, éventuellement par randomisation, ajoute une autre intention. Peut-on la cacher au patient sans faillir aux deux principes précédents ? Peut-être, à la rigueur dans la "situation d'équivalence". Encore est-ce contestable. Mais, de plus, la frontière de la "situation d'équivalence" n'est pas toujours claire. Un consentement supplémentaire est donc nécessaire : le consentement à l'essai.

b) *Le consentement à l'essai*, libre et éclairé, peut revêtir de nombreux aspects. Concernant l'information d'abord. En principe, *l'information* doit être complète : le patient est prévenu qu'il est inclus dans une étude, on lui en expose les buts, la méthodologie, y compris en phase 3 la constitution de deux groupes par randomisation, éventuellement le double insu, on décrit le protocole et ses contraintes, etc. Cette solution est la plus conforme aux déclarations internationales (et à la loi), elle est la meilleure. Il reste qu'une souplesse dans l'application est nécessaire en raison de la diversité des situations.

Diversité des pathologies d'abord. Pour une maladie comme le diabète, les malades sont habitués à assumer leur maladie, à tout connaître des risques et du traitement, et une information complète sur la participation à un essai est possible, elle doit donc être donnée. De même, dans un essai récent de vaccination contre l'hépatite virale, les sujets ont pu

recevoir une information complète comprenant la mention d'un groupe placebo. Par contre, dans le cas du cancer, indiquer au malade qu'il participe à une expérience risquerait dans certains cas d'augmenter son angoisse et de lui être défavorable, et l'information devra être modulée en conséquence.

Diversité des cultures ensuite : si en France on est plus réticent qu'aux USA pour l'information sur le diagnostic et le traitement, la situation doit être la même pour l'information sur la participation à un essai. En outre, certains patients sont, par leur niveau d'éducation, moins aptes que d'autres à comprendre le principe de l'essai. On peut, soit les exclure de l'essai si la règle de l'information complète est adoptée et s'ils sont peu nombreux, soit admettre une conduite différente selon les patients.

En définitive, une solution uniforme ne paraît pas acceptable, dans l'état actuel des habitudes du corps médical et des malades. On peut seulement poser en principe que l'information complète doit être la règle, l'information partielle une exception qui doit être justifiée, le degré d'information étant de toute manière obligatoirement précisé dans un document annexé au protocole qui est soumis au Comité d'éthique ; et que ces exceptions devraient devenir de plus en plus rares à mesure que les moeurs auront été progressivement modifiées par la pratique du consentement éclairé.

Le consentement doit ensuite être *libre*. Ceci suppose que le patient ait l'entière faculté d'accepter ou non d'entrer dans un essai, et d'en sortir à un moment quelconque sans qu'il soit nécessaire de le justifier. Cette règle doit être absolue.

Le consentement peut être demandé et recueilli par le médecin participant à l'essai ; l'intérêt est qu'il connait la question mieux que quiconque, mais l'inconvénient est qu'il peut être partial. On pourrait envisager la présence d'une autre personne, médecin traitant, infirmière, ou un "témoin" extérieur. L'information peut être donnée oralement, mais il est préférable qu'elle le soit par écrit, sous forme d'un document bref, compréhensible, disant l'essentiel, que le patient pourrait emporter chez lui, examiner à tête reposée et éventuellement montrer à sa famille ou à d'autres. Le consentement peut être donné sous forme orale ou écrite. La seconde solution protège le médecin plus que le malade. Ici encore, il ne paraît pas possible d'édicter une règle générale.

c) *Cas des sujets juridiquement incapables*. Dans les essais portant sur des incapables, on devra obtenir le consentement, soit des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés, soit des organes tutélaires pour les mineurs sous tutelle et pour les majeurs protégés, en introduisant toutes les nuances rendues nécessaires par la diversité des catégories. Ce point est développé en annexe 4.

d) *Cas d'une intervention de type collectif* (exemple : expérimentations d'insecticide, fluor dans le sel...). Le consentement devrait être recueilli auprès d'une instance représentative de la collectivité concernée.

5) L'AVIS D'UN COMITÉ D'ÉTHIQUE. L'ESSAI - QU'IL S'AGISSE D'UNE PHASE 1, 2, 3 OU 4 - DOIT ÊTRE SOUMIS À UN COMITÉ D'ÉTHIQUE. LE RÔLE DE CELUI-CI EST ESSENTIELLEMENT DE VÉRIFIER QUE LES QUATRE OBLIGATIONS CI-DESSUS DÉTAILLÉES ONT ÉTÉ CONVENABLEMENT REMPLIES, C'EST À DIRE QUE :

a. on dispose de pré-requis suffisants,

b. le projet est scientifiquement correct. Cet examen nécessite la présence, dans le Comité, de personnes compétentes en matière d'essais. Un passage préalable des essais devant un Comité scientifique peut alléger, mais non supprimer, le rôle du Comité d'éthique à cet égard. Le Comité doit également s'assurer que l'équipe responsable a la qualité voulue pour mener l'essai à bien.

c. le bilan risques-bénéfices est acceptable

d. la procédure utilisée pour obtenir le consentement libre et éclairé est satisfaisante compte tenu des conditions particulières à l'essai.

La vérification de ces quatre conditions est effectuée dans cet ordre, une condition non remplie dispense d'examiner les suivantes.

L'appréciation est donnée sous forme d'un avis, non d'une autorisation : avis favorable, favorable avec réserves, défavorable. Cet avis ne dégage pas l'expérimentateur de sa responsabilité.

Enfin, un des rôles, et non le moindre, de ces Comités, évoqué dans le préambule, est de confronter sur des cas concrets les opinions de personnes venues d'horizons différents, notamment médecins, chercheurs, juristes de manière à améliorer progressivement une doctrine commune sur le plan de l'éthique. Il est souhaitable, à cet égard, que les responsables d'un essai soient conviés lors des séances du Comité où leur projet est discuté. Il est également souhaitable que les Comités effectuent un large travail d'information auprès des instances concernées.

Recueillir l'avis d'un Comité d'éthique pourrait être une démarche facultative, beaucoup d'expérimentateurs y recourraient sans doute pour se couvrir ; mais les essais les plus contestables risqueraient d'échapper. Il faut donc que cette démarche soit obligatoire.

Des propositions sont présentées, en annexe 3 pour la création et le fonctionnement de Comités adaptés aux tâches décrites ci-dessus.

B) - Essais sur volontaires sains (essais sans bénéfice individuel)

Ces essais portent sur des sujets sains, en dehors de tout traitement qui leur soit destiné, dans le but d'apporter des éléments de connaissance sur un traitement, essentiellement médicamenteux. De tels éléments sont recherchés dans les phases 1 et 2. Ce sont des paramètres liés à la cinétique de la substance et à son métabolisme, la relation entre la dose et les effets, tout particulièrement les effets nocifs.

Ces connaissances sont indispensables. On ne peut se contenter d'apprécier l'efficacité d'un traitement, par une phase 3, sans comprendre son mode d'action, on ne peut d'ailleurs aborder la phase 3 sans avoir d'abord choisi, par des tâtonnements, les modalités d'administration qui y seront utilisées. Mais, c'est surtout le souci de tolérance qui est primordial. Tout doit être fait pour apporter les éléments de sécurité voulus avant qu'une substance nouvelle devienne un médicament. On dispose d'ailleurs, à l'heure actuelle, pour la plupart des maladies, de traitements d'efficacité équivalente, et de nouveaux traitements risquent de n'apporter qu'un gain minime, le problème principal devient alors celui de la tolérance. Dans un autre ordre d'idées, de nombreuses "médecines douces" se répandent, dont certaines ont un effet qui ne semble pas dépasser l'effet placebo, encore faut-il être sûr qu'elles ne présentent pas d'inconvénient. En bref, à l'heure actuelle, *l'exigence de tolérance égale, et surpasse même souvent, celle de l'efficacité.*

Ces études de phase 1 et 2 se font par administration de doses progressivement croissantes, doses uniques d'abord puis, si les résultats le permettent, doses répétées ; ceci jusqu'à l'apparition de signes d'intolérance. Il n'est, dans de nombreux cas, pas concevable de les effectuer sur un malade, pour plusieurs raisons. En premier lieu, on ne peut pas envisager d'administrer à un malade, en sus de son traitement, une substance nouvelle mal connue, à des doses d'abord inefficaces et croissant jusqu'à provoquer des signes d'intolérance, ni de le soumettre à des examens multiples et répétés ne lui apportant aucun bénéfice. Par ailleurs, les résultats de telles explorations risquent d'être ininterprétables, en raison de l'hétérogénéité qui caractérise un groupe de malades, et des interférences avec les autres soins qu'il reçoit.

De telles expériences ne peuvent donc, le plus souvent, être menées que sur des sujets sains. Mais elles les exposent alors à des risques et contraintes, sans qu'ils puissent espérer en contrepartie un bénéfice personnel. C'est pourquoi, en France, l'expérimentation sur volontaires sains est actuellement considérée comme illicite, alors qu'elle est sous certaines conditions admise et largement pratiquée dans d'autres pays.

Il apparaît indispensable que cette attitude soit révisée et que de tels essais soient considérés comme licites ; ceci sous réserve que soient respectés de la manière la plus stricte un certain nombre de principes. Cinq obligations seront retenues, les mêmes que pour l'essai avec bénéfice individuel potentiel, mais avec pour certains des modalités d'application différentes.

1) L'OBLIGATION DE "PRÉ-REQUIS". ELLE VA DE SOI ICI ENCORE.

2) LA VALEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET. ELLE PORTE ICI, MOINS SUR DES ASPECTS STATISTIQUES QUE SUR LES ASPECTS PHARMACOLOGIQUES. ELLE EXIGE UNE ÉQUIPE DE QUALITÉ, SPÉCIALISÉE NOTAMMENT EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

3) UN BILAN RISQUES-BÉNÉFICES ACCEPTABLE. L'AVANTAGE POUR LA COLLECTIVITÉ EST ÉVIDENT, MAIS LE SUJET SUBIT DES RISQUES ET CONTRAINTES SANS POUVOIR ESPÉRER DE BÉNÉFICE PERSONNEL : SITUATION TOUT À FAIT DIFFÉRENTE DE CELLE DES PATIENTS INCLUS DANS UN ESSAI À L'OCCASION DE LEUR TRAITEMENT. POUR L'ESSAI SUR VOLONTAIRE SAIN, LE RISQUE DOIT ÊTRE MINIME. Ceci exige, en particulier, une infrastructure suffisante pour garantir la sécurité du sujet.

4) Un consentement libre et éclairé. Il doit être obtenu dans des conditions extrêmement strictes.

Il doit être *totale­ment éclairé*, l'information concernant non seulement le traitement, mais la participation à une expérience, étant complète et détaillée. Il doit être *totale­ment libre*, et de ce fait :

- Sont contraires à l'éthique, les expérimentations de ce type sur : les détenus, les incapables ; il est parfois admis, notamment dans les déclarations d'Helsinki-Tokyo, que des essais sans bénéfice personnel puissent être étendus à des volontaires malades d'une affection étrangère à l'étude, assimilés de ce fait à des sujets sains. Sans doute la frontière entre maladie et santé n'est-elle pas absolue, et des sujets atteints de troubles mineurs peuvent être considérés comme sains. Mais le problème en cause est ici qu'on puisse inclure dans un essai des sujets consultant ou soignés pour une maladie - simplement parce que le médecin les a "sous la main"... et sous sa dépendance. Cette possibilité doit être exclue.

Si les expériences portent sur des personnes ayant un lien de dépendance avec le promoteur ou le responsable scientifique de l'essai, ou sur des étudiants en médecine, ce point devra être spécifié dans le protocole soumis au Comité d'éthique.

Le consentement à des essais de ce type est un véritable "contrat d'essai". Il doit faire l'objet d'une convention écrite, signée par les deux parties, donnant non seulement toute l'information voulue, mais le détail des engagements mutuels, ainsi que les modalités et éventuellement le montant de la somme à verser au volontaire. Celle-ci doit être une indemnisation tenant compte des diverses contraintes subies et non une rémunération, son montant ne doit pas être tel qu'il soit la motivation du volontaire, les essais de ce type n'ayant de justification éthique que si le volontaire désire contribuer par son pacte au progrès de la médecine. Des précautions devront être prises pour éviter qu'un même sujet participe fréquemment à des essais. Les volontaires devraient être informés des résultats de l'essai auquel ils ont participé. En prévision d'éventuels préjudices imputables à l'essai, une assurance devra obligatoirement être souscrite par le promoteur.

5) L'AVIS D'UN COMITÉ D'ÉTHIQUE.

Les essais sur volontaires sains ne doivent pas pouvoir être entrepris sans un avis favorable du Comité d'éthique. Celui-ci devra donc vérifier que les quatre conditions précédentes ont été respectées de la manière la plus stricte, la vérification ayant lieu dans l'ordre ci-dessus, une condition non remplie dispensant d'examiner la suivante. Par ailleurs, la confrontation des points de vue de personnes venues d'horizons différents est ici particulièrement nécessaire, en raison du caractère nouveau et singulièrement délicat de l'expérimentation sur volontaires sains.

C) Rôle des essais dans le progrès thérapeutique Bilan et perspectives

1) Il serait très utile pour certaines maladies que soit mise en place une structure permettant d'évaluer le rôle des essais sur le progrès de la thérapeutique. Une telle structure existe, dans le cas du cancer, à l'échelon international. Depuis 1967 le bureau des essais thérapeutiques de l'Union internationale contre le cancer, localisé en France, enregistre dès leur début la quasi totalité des essais conduits dans le monde. On peut donc juger combien sont suivis de modifications dans la thérapeutique, et au bout de combien de temps. De tels enregistrements devraient être étendus à d'autres pathologies.

Ces enregistrements ont en outre un autre intérêt : ils permettent de connaître les essais à résultat négatif, qui bien souvent ne sont pas publiés, et qui sont indispensables à tout bilan. De plus, une méthode qui se répand de plus en plus consiste à additionner les résultats d'essais répartis dans le monde, méthode fructueuse mais qui n'est, bien entendu, valable qu'à condition d'englober les résultats négatifs.

2) En tout état de cause, le rôle des essais pourrait sûrement être plus important qu'il n'est à l'heure actuelle. Ce progrès nécessite formation et information : formation de personnes susceptibles de mener des essais corrects, diffusion large des résultats des essais, formation des médecins leur permettant d'opérer un tri critique des essais et d'adopter rapidement les traitements qui le méritent.

Annexe 1 Exemples de difficultés rencontrées dans les essais thérapeutiques

La méthodologie des essais thérapeutiques contrôlés est une discipline en soi, faisant l'objet de livres et d'enseignements détaillés. La présente annexe vise à montrer comment de multiples erreurs sont possibles, qui peuvent rendre les conclusions de l'essai, soit entièrement inutilisables, soit erronées ; erreurs qui peuvent porter sur des aspects très subtils du raisonnement, et que risque fort de commettre un non spécialiste. On citera, à titre d'exemples :

1) La formulation du problème. Des essais sont parfois conduits dans des conditions extrêmement minutieuses d'administration des traitements, ou de surveillance des malades, impossibles à reproduire en pratique courante, alors qu'il s'agit précisément d'évaluer l'effet de ces traitements en pratique courante. Dans ce cas, les conclusions sont totalement inutilisables. D'une manière générale, les conclusions d'un essai ne sont valables que pour les conditions dans lesquelles il a été mené, c'est dire combien il est nécessaire de déterminer avec minutie, et de préciser, dans le protocole, le mode d'administration des traitements, le type de malades retenu, la manière dont ils sont suivis, ce qui exige une formulation très claire du problème posé.

2) La clause d'ambivalence. Certains sujets peuvent présenter une contre-indication, décelable d'emblée, pour un des traitements. Si on les inclut dans l'essai, et qu'ils se trouvent ensuite affectés au groupe recevant ce traitement, on devra les exclure. Mais ces sujets sont peut-être différents des autres, alors leur exclusion modifiera le profil du groupe et détruira la comparabilité qu'on avait obtenue initialement. Pour éviter cette erreur, on ne doit inclure dans un essai que les sujets ne présentant de contre indication ni pour l'un ni pour l'autre des deux traitements. La population soumise à l'essai risque alors d'être un peu

différente de la population générale des malades, mais c'est la population de ceux qui peuvent recevoir, soit l'un, soit l'autre, des deux traitements, c'est bien celle pour laquelle se pose le problème de la comparaison.

3) Le nombre de sujets nécessaire. Si les effectifs des groupes sont trop faibles, les résultats ne seront connus qu'avec une fourchette importante, on distinguera mal le meilleur des deux traitements. Un nombre minimum de sujets est nécessaire ; les statisticiens peuvent le calculer ; il doit être précisé et justifié dans tout protocole.

4) Les analyses en cours d'essai. Il est tentant, lorsque c'est possible, de faire le point des résultats à divers moments, éventuellement en continu, et d'arrêter l'essai dès qu'une différence significative apparaît. Une telle démarche, qui augmente les chances de voir apparaître une différence due au hasard, est erronée si elle ne s'accompagne pas d'une modification adéquate de l'analyse statistique.

5) L'analyse par sous-groupes. Au moment de l'analyse, on peut être tenté de comparer les résultats des deux groupes, non seulement globalement mais aussi séparément pour les hommes et les femmes, les diverses tranches d'âge, les diverses formes cliniques, etc. Multiplier ces comparaisons augmente les chances d'une différence due au hasard, conduisant à des conclusions erronées si on n'a pas utilisé une méthodologie adéquate.

6) La qualité des données. Qu'elle soit nécessaire va de soi. Mais mieux vaut le dire. On imagine, en effet, trop souvent que la sophistication de l'analyse statistique ou la puissance de l'outil informatique remédieront à l'insuffisance des données. C'est la première erreur à ne pas commettre. De données mauvaises ne sortira jamais rien de bon.

Annexe 2 Cas des incapables (essais sur malades ou sujets à risque)

Il s'agit, d'une part, des mineurs, d'autre part, des majeurs protégés.

I. Les mineurs

A) LES MINEURS NON ÉMANCIPÉS

Ils sont sous l'autorité de leur père et mère pour la protection de leur sécurité, de leur santé et de leur moralité (art. 371/2 du Code civil). Par conséquent, le consentement à demander est celui des deux parents qui, pendant le mariage, "exercent en commun leur autorité" (art. 372 du Code civil). En cas de divorce, les modalités du consentement sont subordonnées aux décisions prises par le juge concernant l'autorité parentale.

En cas d'ouverture de tutelle, le consentement devrait revenir au Conseil de famille (art. 449 du Code civil).

B) LES MINEURS ÉMANCIPÉS

Ils sont assimilés aux majeurs (art. 481 du Code civil) sauf deux exceptions : pour se marier ou pour se donner en adoption. Le problème qui nous occupe n'entre donc pas dans les exceptions.

Sur ce chapitre des mineurs, il faut noter que l'intéressé lui-même, dès qu'il cesse d'être un enfant, peut donner un consentement valable tout autant qu'un majeur. Son information sur le traitement qu'on envisage de lui appliquer ne doit donc pas être négligée davantage que celle d'un majeur. Mais son consentement ne suffit pas, étant, par l'effet de l'âge, réputé insuffisamment libre et éclairé. Toutefois, son refus du traitement doit être considéré comme un obstacle infranchissable.

II. Les majeurs protégés

Le majeur protégé est "celui qu'une altération des facultés personnelles met dans l'impossibilité de pourvoir seul à ses intérêts" (art. 488 al. 2 du Code civil). Ceci montre que le problème qu'ils posent est très différent de celui des mineurs. En effet, il s'agit de sujets dont le consentement est dépourvu à des degrés divers des caractères libre et éclairé. Par conséquent, le poids de la décision en la matière repose en grande partie sur les organes tutélaires.

Trois régimes sont prévus par la Loi pour assurer la protection des majeurs protégés : la sauvegarde de justice, la curatelle et la tutelle.

Le consentement à l'essai devrait être recueilli auprès des autorités tutélaires selon les modalités à déterminer à partir des différentes catégories : juge des tutelles, tuteur, conseil de famille.

La réglementation à intervenir doit être, à cet égard, tout aussi nuancée que les textes existants. C'est ainsi qu'on ne saurait dans tous les cas exclure le consentement de l'intéressé. Qu'il suffise de noter que parmi les majeurs protégés figurent par exemple les prodiges (art. 488 du Code civil) et les majeurs en curatelle dont l'article 508 du Code civil énonce qu'ils ne sont pas hors d'état d'agir eux-mêmes. Dans ces cas la lucidité des sujets est suffisante pour qu'ils soient associés à la décision.

Annexe 3 Propositions pour la création et le fonctionnement de Comités d'éthique

Des dispositions officielles devraient créer des Comités d'éthique, et l'obligation pour le responsable d'un essai, le "promoteur" de recueillir l'avis d'un comité.

Cette obligation peut sans doute être décrétée facilement dans le cadre d'essais médicamenteux, éventuellement par un additif à la réglementation de l'AMM.

L'extension à des expérimentations non médicamenteuses est plus difficile, on voit mal comment la comparaison de deux techniques chirurgicales, par exemple, pourrait être justifiable d'une réglementation, du fait qu'il n'y a pas, comme pour le médicament, une autorisation nécessaire pour leur utilisation. Mais on peut supposer que l'institution d'une obligation dans le cas du médicament serait une forte incitation pour faire de même dans le cas d'essais non médicamenteux.

L'obligation doit valoir, non seulement pour les essais de phase 3, qui sont ceux le plus souvent présentés actuellement aux Comités d'éthique existant officieusement, mais aussi pour les essais de phase 1, 2 et 4.

L'avis devra être donné dans un temps bref, et on ne peut admettre qu'un essai soit fortement retardé par des formalités bureaucratiques. Un délai maximum doit être fixé (6 semaines ?). Une sanction doit être prévue en cas de non réponse dans ce délai, qui ne peut être considérée, ni comme un avis favorable, ni comme un avis défavorable. Cette sanction pourrait être le dessaisissement du Comité au profit du Comité national.

Les avis des Comités pourront faire l'objet d'un recours au Comité national. Il est très souhaitable que la détermination du Comité d'éthique appelé à juger un essai soit univoque, de manière à éviter tout choix, et toute demande effectuée simultanément à plusieurs Comités. La meilleure solution paraît être le quadrillage du pays en circonscriptions ayant chacune un Comité et un seul, le promoteur devant s'adresser au Comité de sa circonscription. Les circonscriptions pourraient être, soit des régions administratives, soit un ensemble de régions si le travail est peu important, soit au contraire des subdivisions de régions. L'avantage de cette solution est de réaliser la détermination univoque. Même pour un essai multicentrique, il n'y aurait pas choix, il y a toujours un promoteur unique, le Comité serait celui de sa circonscription. Si la nature administrative des régions soulève des

réticences, un autre découpage devrait être proposé. La mise en place des Comités devra être progressive et tenir compte des Comités existants. Une autre solution pourrait être la constitution d'une liste de Comités agréés, le promoteur pouvant choisir, étant entendu que ce choix devrait obéir à une motivation justifiable, d'ordre géographique ou autre ; le Comité national pourrait être informé et intervenir en cas de difficulté. Mais cette solution, qui n'assure pas la détermination univoque, ne doit être envisagée qu'avec de fortes réserves.

En tout état de cause, il est indispensable qu'une coordination entre les divers Comités soit instituée à tous les niveaux. Elle pourrait être assurée par le Comité national.

La composition et la constitution des Comités devraient être définies par un texte officiel, fixant certaines règles mais laissant place à une grande souplesse dans l'application. Pour la composition, il faut prévoir au minimum des spécialistes des essais thérapeutiques et de la pharmacologie clinique, des juristes, deux si possible (un magistrat et un universitaire), des pharmaciens, des infirmières, des chercheurs, éventuellement des utilisateurs du système de santé, et bien sûr des médecins cliniciens en nombre suffisant, enfin une ou deux personnes extérieures à la région. La constitution des Comités pourrait être confiée à un petit nombre de personnalités telles que : le Doyen de la Faculté de médecine ou le Président de l'Université, un directeur général des hôpitaux, une autorité du Conseil de l'Ordre, la plus haute autorité judiciaire et quelques autres à définir. Ceux-ci proposeraient des membres, en respectant les règles de composition ci-dessus définies. Leur nomination devra être validée par une instance supérieure. Ces membres seraient choisis en fonction de leur compétence certes, mais aussi de leur disponibilité, qui devra être grande.

En effet, le rôle des Comités ne devrait pas se limiter aux essais d'évaluation, à visée curative, préventive ou diagnostique, bien que ce domaine soit sans doute appelé à représenter la plus grande part de leur activité ; il est raisonnable d'admettre que ce sont ces mêmes Comités qui auront à connaître de tous les problèmes moraux soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé. Sinon il y aurait pullulement de Comités.

Les propositions qui précèdent devraient alors être élargies pour tenir compte de ces aspects, en ce qui concerne, en particulier, la composition des Comités.

Il ne faut pas se dissimuler qu'un fonctionnement correct et rapide de tels Comités, avec des membres nombreux, souvent dispersés à travers une région, demandera un minimum de moyens.

Annexe 4 Principales déclarations à l'échelon international et national

I. Déclarations de Nuremberg, Helsinki-Tokyo, Manille

LE CODE DE NUREMBERG, 1947

1. Il est absolument essentiel d'obtenir le consentement volontaire du malade.
2. L'essai entrepris doit être susceptible de fournir des résultats importants pour le bien de la société, qu'aucune autre méthode ne pourrait donner.
3. L'essai doit être entrepris à la lumière d'expérimentations animales et des connaissances les plus récentes de la maladie étudiée.
4. L'essai doit être conçu pour éviter toute contrainte physique ou morale.
5. Aucun essai ne devra être entrepris s'il comporte un risque de mort ou d'infirmité sauf, peut-être, si les médecins, eux-mêmes, participent à l'essai.

6. Le niveau de risque pris ne devra jamais excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé.

7. Tout devra être mis en oeuvre pour éviter tout effet secondaire à long terme après la fin de l'essai.

8. L'essai devra être dirigé par des personnalités compétentes. Le plus haut niveau de soins et de compétence sera exigé pour toutes les phases de l'essai.

9. Pendant toute la durée de l'essai, le malade volontaire aura la liberté de décider d'arrêter l'essai si celui-ci procure une gêne mentale ou physique et si, de quelque autre façon, la continuation de l'essai lui paraît impossible.

10. L'expérimentateur doit se préparer à arrêter l'essai à tout moment s'il a raison de croire, en toute bonne foi et après avoir pris les avis plus compétents, que la continuation de l'essai risque d'entraîner la mort ou une infirmité du malade.

DÉCLARATION D'HELSINKI

RECOMMANDATIONS DESTINÉES À GUIDER LES MÉDECINS

DANS LES RECHERCHES BIOMÉDICALES PORTANT SUR L'ÊTRE HUMAIN

Adoptée par la dix-huitième Assemblée médicale mondiale, à Helsinki, Finlande, 1964, et révisée par la vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale, Tokyo, Japon, 1975

Introduction

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'homme. Il exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève engage le médecin à "considérer la santé du patient comme son premier souci" et le Code international d'éthique médicale "interdit au médecin de donner un conseil ou de poser un acte médical prophylactique, diagnostique ou thérapeutique qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient et notamment d'affaiblir la résistance physique ou mentale d'un être humain, à moins de nécessité thérapeutique".

L'objet de la recherche biomédicale portant sur l'être humain doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse des maladies.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques ; ceci s'applique *a fortiori* à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche à but essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement, et le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de

l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association médicale mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exonérés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

1) Principes de base

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate, ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un Comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils.

3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même, même s'il a donné son consentement.

4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.

6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il(elle) devra également être informé(e) qu'il (qu'elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance, ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement

éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II - Recherche médicale associée avec des soins médicaux (recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.

2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux méthodes courantes de diagnostic et de thérapeutique les meilleures.

3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin -le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra, en aucun cas, porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le malade.

5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée, transmis préalablement à un Comité indépendant, selon la procédure prévue au 1. 2. ci-dessus.

6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux, en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles, que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle à l'égard de son malade.

III- recherche biomédicale non thérapeutique

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.

2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.

3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.

4 Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

DIRECTIVES INTERNATIONALES PROPOSÉES POUR LA RECHERCHE BIOMÉDICALE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS

Projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales - Manille, 1981.

Préambule

Toute innovation dans la pratique médicale suppose une bonne compréhension des processus physiologiques et pathologiques en cause et doit nécessairement être essayée

pour la première fois sur des sujets humains. C'est en ce sens qu'est utilisée l'expression "recherche impliquant la participation de sujets humains".

Le champ de ces recherches est vaste puisqu'il couvre :

- les études d'un processus physiologique, biochimique ou pathologique ou de la réponse à une intervention donnée -physique, chimique ou psychologique- chez des sujets sains ou des malades sous traitement;
- des essais contrôlés à finalité prospective de mesures diagnostiques, prophylactiques ou thérapeutiques dans des groupes plus importants de malades en vue de mettre en évidence une réponse donnée, sur un arrière-plan de fluctuations biologiques individuelles;
- des études visant à établir les conséquences de mesures prophylactiques ou thérapeutiques données dans une communauté.

Dans le cadre des présentes directives, la recherche impliquant la participation de sujets humains peut donc se définir de la manière suivante:

toute étude impliquant la participation de sujets humains et dirigée vers le progrès des connaissances biomédicales qui ne peut être considérée comme un élément de la conduite thérapeutique ou de la pratique de la santé publique établie et qui implique:

- soit une intervention ou une évaluation physique ou psychologique,
- soit la génération, la mise en mémoire et l'analyse de dossiers contenant des informations biomédicales sur des individus identifiables.

Ces études englobent non seulement des interventions planifiées sur des sujets humains, mais des recherches dans lesquelles des facteurs environnementaux sont manipulés d'une manière pouvant constituer un risque pour des individus exposés fortuitement.

Les présentes directives couvrent les études de terrain portant sur des organismes pathogènes et sur des substances chimiques toxiques explorées à des fins médicales. Des risques analogues surgissent dans les recherches dirigées vers d'autres objectifs, mais la recherche non médicale n'entre pas dans le cadre de ce document.

La recherche impliquant la participation de sujets humains devrait être conduite exclusivement par des chercheurs possédant les qualifications et l'expérience voulues, conformément à un protocole expérimental exposant clairement:

- le but de la recherche;
- les raisons pour lesquelles il est proposé de l'effectuer sur des sujets humains;
- la nature et le degré des risques connus;
- les sources auxquelles il est proposé de recruter les sujets;
- et, les moyens envisagés pour faire en sorte que leur consentement soit dûment éclairé.

Le protocole devra être évalué sur le double plan scientifique et éthique par un organisme d'appréciation convenablement constitué et indépendant des chercheurs.

Les directives proposées ci-après ne contiennent rien qui ne soit déjà appliqué sous une forme ou sous une autre dans certains pays. Elles ont été spécialement conçues en fonction des besoins des pays en développement et ont tenu compte des réponses obtenues à un questionnaire adressé à 45 administrations sanitaires nationales et 91 facultés de médecine de pays où la recherche médicale impliquant la participation de sujets humains n'est encore entreprise que sur une échelle limitée et en l'absence de critères nationaux explicites pour protéger ces sujets. Au total 60 pays en développement ont répondu au questionnaire.

Déclarations internationales

1. La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le Code de Nuremberg de 1947, issu du procès des médecins accusés de

s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus au cours de la seconde guerre mondiale. Le Code met tout particulièrement l'accent sur le "consentement volontaire" ("consentement éclairé" est maintenant l'expression habituelle) du sujet, considéré comme "absolument essentiel".

2. En 1964, l'Association médicale mondiale a adopté, lors de la dix-huitième Assemblée médicale mondiale, la déclaration d'Helsinki ("Helsinki I"), constituée par un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou non.

A la vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale tenue en 1975, l'Association a révisé cette déclaration ("Helsinki II"), et en a élargi le champ pour y inclure "la recherche biomédicale portant sur l'être humain". La Déclaration révisée comporte un certain nombre de dispositions nouvelles et importantes, à savoir que le protocole de l'expérimentation portant sur l'être humain devra "être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils" (article 1, 2); que ce protocole devra "toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés" (article I, 12); et que des rapports sur "une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés" (article 1, 8).

3. Le Code de Nuremberg et la déclaration initiale d'Helsinki de 1964 ont été remplacés par "Helsinki II" dont le texte intégral est joint en annexe. C'est le document fondamental dans ce domaine et il a été largement accepté comme tel.

4. Les présentes directives tiennent compte de la distinction faite dans "Helsinki II" entre la recherche médicale associée à des soins professionnels (recherche clinique) et la recherche biomédicale non thérapeutique (non clinique).

5. Si les principes généraux énoncés dans "Helsinki II" peuvent être considérés comme universellement valables, leur mode d'application dans des circonstances spéciales doit nécessairement varier. Le but des présentes directives n'est donc pas de reprendre ou d'amender ces principes, mais de suggérer comment ils peuvent être appliqués dans les conditions qui sont celles de nombreux pays en développement sur le plan technologique. Elles soulignent en particulier les limites de la procédure du consentement éclairé et traitent des problèmes propres à la recherche portant sur des communautés plutôt que sur des individus.

Consentement des sujets

6. "Helsinki II" stipule (article 1, 9) que les sujets humains ne devront être utilisés dans la recherche médicale que si l'on a obtenu leur "consentement libre et éclairé" après les avoir informés de manière adéquate "des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels" de l'expérience et qu'ils sont libres de s'abstenir ou de revenir à tout moment sur leur décision. En soi cependant, le consentement éclairé constitue une sauvegarde imparfaite pour le sujet et devra toujours être complété par un examen éthique indépendant des projets de recherche. De plus, il y a de nombreux individus, notamment les enfants, les adultes mentalement malades ou déficients et les personnes totalement ignorantes des concepts médicaux modernes, qui sont incapables de donner un consentement adéquat et dont le consentement implique une participation passive et sans compréhension. Pour ces groupes, en particulier, l'examen éthique indépendant est impératif.

Enfants

7. Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après

explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possibles, est toujours nécessaire.

8. Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après l'avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé, de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal.

9. Les enfants ne devront en aucun cas participer comme sujets à des recherches ne recelant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance.

Femmes enceintes ou mères allaitantes

10. Bien que l'obtention du consentement éclairé ne pose aucun problème spécial dans le cas des femmes enceintes et des mères allaitantes en tant que telles, elles ne devront en aucun cas être les sujets de recherches dépourvues de finalité thérapeutique et comportant une possibilité de risque pour le fœtus ou le nouveau-né, à moins qu'il ne s'agisse d'élucider des problèmes liés à la grossesse ou à la lactation. La recherche thérapeutique est admissible uniquement pour améliorer la santé de la mère sans préjudice de celle du fœtus ou du nourrisson, pour augmenter la viabilité du fœtus, ou pour favoriser le bon développement du nourrisson ou l'aptitude de la mère à le nourrir.

En ce qui concerne les recherches dirigées vers l'interruption de grossesse volontaire ou entreprises en prévision de l'interruption de grossesse, la question dépend de la législation nationale, ainsi que des principes religieux et culturels et ne peut donc faire l'objet d'une recommandation internationale.

Malades mentaux et déficients mentaux

11. Les considérations éthiques applicables aux malades mentaux et aux déficients mentaux sont pour l'essentiel semblables à celles qui valent pour les enfants. Ils ne devront jamais être les sujets de recherches pouvant tout aussi bien être effectuées sur des adultes en pleine possession de leurs facultés intellectuelles, mais ils sont évidemment les seuls sujets dont on dispose pour les recherches sur les origines et le traitement de la maladie ou de la déficience mentale.

12. L'accord de la famille proche - époux, parent, enfants adultes, frères ou soeurs - devra être recherché, mais sa valeur peut être mise en doute du fait que les personnes mentalement dérangées ou déficientes sont parfois considérées par leur famille comme un fardeau gênant. Dans les cas où un sujet a été placé d'office dans une institution par jugement du tribunal, il peut être nécessaire d'obtenir l'accord de l'autorité judiciaire avant de le soumettre à une expérimentation.

Autres groupes sociaux vulnérables

13. La valeur du consentement de candidats qui débutent ou occupent une place subalterne dans un groupe fortement hiérarchisé mérite un examen attentif étant donné qu'il peut être indûment influencé par l'attente, justifiée ou non, d'avantages fortuits. C'est le cas, par exemple, des étudiants en médecine et des élèves infirmiers, des laborantins et des personnels hospitaliers subalternes, des salariés de l'industrie pharmaceutique et des membres des forces armées.

Sujets dans les communautés en développement

14. Les communautés rurales des pays en développement peuvent ne pas être familiarisées

avec les concepts et les techniques de la médecine expérimentale. C'est dans ces communautés que des maladies qui ne sont pas endémiques dans les pays développés prélèvent un lourd tribut de maladies, d'incapacités et de mort. La recherche sur la prophylaxie et le traitement de ces maladies est nécessaire de toute urgence, et ne peut être effectuée que dans les communautés à risque.

15. Dans les cas où les membres d'une communauté ne peuvent saisir les implications de la participation à une expérience comme il le faudrait pour pouvoir donner leur consentement éclairé directement aux chercheurs, il est souhaitable que la décision de participation ou d'abstention soit obtenue par l'intermédiaire d'un chef respecté de la communauté. L'intermédiaire devra bien préciser que la participation est entièrement volontaire et que tout participant est, à tout moment, libre de s'abstenir ou de se retirer de l'expérimentation.

Recherche au niveau communautaire

16. Dans les cas où la recherche est entreprise au niveau de la communauté, par exemple - traitement expérimental des approvisionnements en eau, recherche sur les services de santé, essais de nouveaux insecticides sur une grande échelle, de nouveaux agents prophylactiques ou de nouveaux vaccins, de suppléments nutritionnels ou de produits de remplacement- il peut être impossible d'obtenir individuellement le consentement de chaque personne et la décision finale incombera à l'instance de santé publique responsable.

17. Néanmoins, il faudra tout mettre en oeuvre pour informer la communauté en cause des objectifs de la recherche, des avantages attendus et des risques ou inconvénients éventuels. Si la chose est possible, les individus en désaccord devront avoir la possibilité de ne pas participer. Quelles que soient les conditions, les considérations éthiques et les garanties entourant la recherche sur des individus devront à tous égards être appliquées à la communauté.

Procédures d'appréciation

18. Les dispositions applicables à l'appréciation de la recherche portant sur des sujets humains sont influencées par les institutions politiques, l'organisation de la pratique et de la recherche médicales, le degré d'autonomie accordé aux chercheurs. Toutefois, quelles que soient les conditions, la société a la double responsabilité de faire en sorte que:

- tous les médicaments et dispositifs étudiés sur des sujets humains répondent à des normes de sécurité adéquates;
- les dispositions d'" Helsinki II " soient appliquées dans toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains.

Evaluation de l'innocuité

19. Le mieux est de donner à un comité consultatif interdisciplinaire, établi au niveau national, des pouvoirs nécessaires pour évaluer l'innocuité et la qualité des nouveaux médicaments et dispositifs destinés à être utilisés sur l'homme. Cliniciens, pharmacologues cliniques, pharmacologues toxicologues, anatomopathologistes, pharmaciens et statisticiens peuvent apporter une contribution importante à ces évaluations. Actuellement, de nombreux pays ne possèdent pas les ressources nécessaires pour évaluer indépendamment les données techniques selon les procédures et normes considérées comme indispensables dans de nombreux pays très développés. A court terme, ils ne pourront se doter des moyens nécessaires pour assurer cette fonction que moyennant des échanges plus efficaces de données pertinentes au niveau international.

Comités d'appréciation éthique

20. Il n'est pas possible d'établir une ligne de démarcation nette entre appréciation scientifique et éthique, car une expérimentation sur l'homme qui est sans valeur scientifique

est ipso facto contraire à l'éthique, dans la mesure où elle peut exposer sans raison les sujets à un risque ou à des inconvénients. Normalement donc, les comités d'appréciation éthique considèrent à la fois les aspects scientifiques et les aspects éthiques. Si tel comité juge une proposition de recherche scientifiquement valable, il étudiera si un risque connu ou possible pour le sujet est justifié par l'avantage escompté et, dans l'affirmative, si la procédure proposée pour obtenir le consentement éclairé du sujet est satisfaisante.

21. Dans une administration fortement centralisée, on peut constituer un comité national chargé d'étudier les protocoles de recherche du double point de vue scientifique et éthique. Dans les pays où la recherche médicale n'est pas centralisée, il est préférable que les protocoles soient examinés du point de vue éthique au niveau local ou régional. Les responsabilités fondamentales des comités locaux d'appréciation éthique sont doubles:

- vérifier que toutes les interventions proposées, en particulier l'administration de médicaments en cours de mise au point, ont été évaluées par un organisme d'experts compétents qui les a jugées suffisamment sûres pour pouvoir être menées sur des sujets humains;

- s'assurer que tous les autres problèmes éthiques découlant d'un protocole ont reçu une solution satisfaisante au plan des principes comme de la pratique.

22. Les comités d'appréciation peuvent être créés sous l'égide d'administrations de la santé, nationales ou locales, de conseils nationaux de la recherche médicale ou d'autres organismes médicaux à représentation nationale. La compétence des comités locaux peut être limitée à un établissement de recherche déterminé ou s'étendre à toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains entreprise dans une zone géographique donnée.

23. Les comités d'appréciation locaux rassemblent les pairs du chercheur, auxquels s'ajoutent souvent des non-spécialistes qualifiés pour représenter les valeurs culturelles et morales de la communauté. Pour préserver l'indépendance des chercheurs, il est interdit à tout membre directement intéressé par une proposition de participer à l'évaluation.

24. Les conditions imposées par les comités d'appréciation devront être particulièrement sévères dans les cas où la recherche proposée porte sur des enfants, des femmes enceintes et des mères allaitantes, des malades mentaux ou des déficients mentaux, des membres de communautés en développement peu familiarisés avec les concepts cliniques modernes, ou lorsque la recherche n'a pas de finalité thérapeutique.

Information exigée des chercheurs

25. Quelles que soient les grandes lignes de la procédure adoptée pour l'appréciation éthique, il faudra établir un protocole détaillé comportant:

- un exposé clair des objectifs tenant compte de l'état actuel des connaissances et une justification de la conduite de l'étude sur des sujets humains;

- une description précise de toutes les interventions proposées, y compris les posologies envisagées et la durée prévue du traitement;

- un plan statistique spécifiant le nombre de sujets à recruter et les critères utilisés pour mettre fin à l'étude;

- les critères déterminant l'admission et le retrait des sujets, y compris toutes précisions utiles sur la procédure du consentement éclairé.

26. A cela s'ajouteront des données sur:

- l'innocuité de chaque intervention proposée et de tout médicament ou dispositif à tester, y compris les résultats des recherches en laboratoire et sur l'animal;

- les avantages présumés et les risques potentiels de la participation;
- les moyens proposés pour obtenir le consentement éclairé ou, lorsque ceci n'est pas possible, l'assurance que le tuteur ou la famille seront bien consultés et que les droits et la personne de chaque sujet seront préservés;
- des données montrant que le chercheur possède les qualifications et l'expérience voulues et dispose d'équipements adéquats pour conduire la recherche de manière sûre et efficace;
- les dispositions prises pour préserver le caractère confidentiel des données;
- la nature de toutes autres considérations éthiques en jeu avec l'indication que les principes énoncés dans "Helsinki II" seront bien appliqués.

Recherche parrainée de l'extérieur

27. On entend par là des recherches entreprises dans un pays hôte mais mises en route, financées et parfois exécutées en totalité ou en partie par un organisme international ou national extérieur, avec la collaboration ou l'accord des autorités compétentes du pays hôte.

28. Deux impératifs éthiques s'imposent :

- l'organisme initiateur devra soumettre le protocole de recherche à un examen éthique. Les normes éthiques appliquées ne devront pas être moins rigoureuses qu'elles ne le seraient pour des recherches exécutées dans le pays initiateur;
- après approbation éthique de l'organisme initiateur, les autorités compétentes du pays hôte devront s'assurer, en faisant appel à un comité d'appréciation éthique, par exemple, que la recherche proposée est conforme à leurs normes éthiques.

Dans le cas où la proposition de recherche est initiée et financée de l'extérieur par une firme pharmaceutique, il est de l'intérêt du pays hôte d'exiger qu'elle soit accompagnée des commentaires d'une autorité responsable du pays initiateur (Administration de la santé, Conseil de recherche, Académie de médecine ou des sciences, etc.)

29. Un objectif secondaire important de la recherche parrainée de l'extérieur sera de préparer des personnels de santé du pays hôte à exécuter, indépendamment, des projets de recherche analogues.

Indemnisation des sujets de recherche en cas d'accident

30. Les rapports d'accidents, ayant provoqué une incapacité temporaire ou permanente, voire le décès de sujets s'étant proposés pour participer à des recherches à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques, sont excessivement rares. En fait, les êtres humains soumis à la recherche médicale se trouvent, habituellement, dans des conditions exceptionnellement favorables dans la mesure où ils sont surveillés de manière attentive et continue par des chercheurs hautement qualifiés prompts à déceler les premiers signes de réactions indésirables. Ces conditions sont rarement celles de la pratique médicale courante.

31. Toutefois, toute personne soumise, de son plein gré, à des recherches médicales, qui, par la suite, présenterait de ce fait une lésion, a droit à une aide financière ou autre l'indemnisant entièrement de toute incapacité temporaire ou permanente. En cas de décès, les personnes à charge devraient avoir droit à une indemnité matérielle appropriée.

32. Il ne faudra pas exiger des sujets de l'expérimentation, lorsqu'ils donneront leur consentement, qu'ils renoncent à leurs droits d'indemnisation en cas d'accident ; ils n'auront pas à faire la preuve qu'il y a eu négligence ou incompétence de la part du chercheur. On

préconise un système d'assurance contre les risques, financé par des fonds publics ou privés ou par les deux, la partie lésée ayant seulement à démontrer qu'il y a une relation de cause à effet entre la lésion et l'investigation. Pour les recherches parrainées par des firmes pharmaceutiques, celles-ci devraient verser une indemnité en cas d'accident. Ceci est particulièrement nécessaire dans le cas de recherches parrainées de l'extérieur lorsque les sujets ne sont pas couverts par un système de sécurité sociale.

Caractère confidentiel des données

33. La recherche peut impliquer la collecte et la conservation de données concernant les individus qui, si elles étaient révélées à des tiers, pourraient être cause de préjudice ou de détresse. Les chercheurs devront donc faire le nécessaire pour préserver le caractère confidentiel de ces données, par exemple, en laissant de côté les informations pouvant conduire à l'identification des sujets, en limitant l'accès aux données ou par tout autre moyen approprié.

II. Extraits des commentaires de l'article 19 du code de déontologie, adopté par le Conseil national de l'Ordre, le 28 Janvier 1983

- "Avant la divulgation d'un médicament nouveau, une expérimentation sur l'homme est véritablement indispensable. Elle est précédée d'études scientifiques au laboratoire et sur des animaux...

- Cette expérimentation sur l'homme s'impose même comme une obligation morale. Car il est répréhensible de proposer l'emploi de médicaments mal connus dont les inconvénients parfois graves ne seront découverts qu'après des désastres...

- Il importe que ces essais soient menés avec toute la rigueur scientifique adéquate... Il n'est pas admissible de s'accommoder d'essais empiriques en ordre dispersé sur un petit nombre de cas, qui laissent au hasard le soin de nous apprendre tardivement les dangers et les déconvenues...

_ A la condition que soient observées des règles très strictes de prudence, l'expérimentation sur des sujets sains volontaires est certainement moins choquante que la pratique qui consiste à se servir de malades pour essayer à leur insu des produits sans intérêt pour leur cas...

- Les sujets (2) choisis doivent évidemment être consentants et volontaires... Aucune forme de pression n'est acceptable, ni menace, ni appât d'un avantage ou somme d'argent."

Annexe 5 Composition du groupe de travail " Essais Thérapeutiques"

Membres du Comité

Rapporteurs:

- Professeur D. Schwartz, Professeur à la Faculté de médecine de Paris-Sud, Directeur de l'Unité de recherches statistiques de l'INSERM
- Professeur R. Bastin, Président du Comité d'éthique de l'Académie nationale de médecine
- Madame O. Fichot, Ingénieur biologiste, CNRS,
- Monsieur J. Michaud, Conseiller à la cour de Cassation.

Membres consultants :

- Docteur P. Ageorges, Généraliste, Secrétaire général de l'UNAFORMEC
- Mademoiselle M.F. Aguerri, Surveillante à l'Hôpital Saint-Louis, Présidente de l'Association des Infirmières de cancérologie,
- Professeur J.-P. Cano, Professeur de pharmacocinétique à la Faculté de pharmacie de Marseille, Directeur du Service commun de pharmacocinétique de l'INSERM.

- Docteur Y. Champey, Directeur du développement médical et scientifique à Rhône Poulenc santé.
- Docteur A. Fagot, Médecin attaché à l'Hôpital Henri Mondor, agrégée de philosophie, Maître-assistant de philosophie à l'université de Paris XII.
- Professeur R. Flamant, Chef du Département de statistique médicale à l'institut Gustave Roussy, Professeur à la Faculté de médecine de Paris-Sud.
- Docteur L. René, Chirurgien de l'hôpital la Croix Saint-Simon, Président de la Section d'éthique du Conseil national de l'Ordre des médecins.
- Professeur J.-M. Rouzioux, Professeur agrégé de médecine légale à la Faculté de Lyon, Secrétaire du Comité d'éthique de Lyon.

Notes

1. Ces actes, y compris ceux à visée diagnostique, seront par commodité appelés "traitements"
2. Il s'agit ici des sujets sains.

(c) 1997, Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé