



**Recherche sur le dynamique de construction et
d'interprétation des règles applicables à
l'expérimentation clinique des médicaments : entre
progrès de la connaissance, mise sur le marché et
protection des personnes**

Jean-Paul Demarez

► **To cite this version:**

Jean-Paul Demarez. Recherche sur le dynamique de construction et d'interprétation des règles applicables à l'expérimentation clinique des médicaments : entre progrès de la connaissance, mise sur le marché et protection des personnes. Droit. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LY-SES032 . tel-02879064

HAL Id: tel-02879064

<https://theses.hal.science/tel-02879064>

Submitted on 23 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N° d'ordre NNT : 2019LYSES032

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Opérée au sein de

Université Jean Monnet, Saint-Étienne

École Doctorale de droit n°429

Spécialité de doctorat :

Discipline : Droit

Soutenue publiquement par : **Jean-Paul Demarez le**

16/09/2019

Recherche sur la dynamique de construction et d'interprétation des règles applicables à l'expérimentation clinique du médicament : entre progrès de la connaissance, mise sur le marché et protection des personnes

Devant le jury composé de :

Monsieur Mathieu Disant, Professeur de droit public, Université Jean Monnet Saint-Étienne, Président

Madame Isabelle Moine-Dupuis, Maître de conférences de droit privé HDR et de sciences criminelles, Université de Bourgogne, Rapporteur

Monsieur Jean-Christophe Thalabard, Professeur des universités, Université Paris V René Descartes, Rapporteur

Monsieur Joël Moret-Bailly, Professeur de droit privé et sciences criminelles, Université Jean Monnet Saint-Étienne, Directeur de thèse

Madame Elsa Supiot, Maître de conférence de droit privé, Université Paris I Panthéon-Sorbonne, Examinatrice

- A Jacques Dangoumau, Paul Milliez, Louis Roche, Jack Baillet
- A Dominique Thouvenin, qui a patiemment guidé mes pas dans le monde du
Droit
- A Claude Huriet et Bernard Charles, à l'origine de la loi du 20 décembre 1988
- A Daniel Schwartz, Jean-Pierre Couzinier, Thérèse et Alain Spriet
- A Bernard Dupuis
- A Patrice et Annick Jaillon, Jean Thébault, Christian Funck-Brentano
- A Henri Albin, Bernard Bégaud, Nicholas Moore, Mathieu Molimard, Françoise
Haramburu
- A Joël Moret-Bailly, qui a pris le risque de diriger cette thèse

Qu'ils soient remerciés pour la part qu'ils ont pu prendre à mon accomplissement professionnel, comme à mon évolution personnelle.

« Il y a, dans l'imagination enfantine, une capacité étonnante de répondre à toutes les questions par une hypothèse ou une raison inattendue qui écarte toutes les difficultés ... »

J. Piaget

Le langage et la pensée chez l'enfant

RESUME

Le présent travail analyse la dynamique de construction des règles applicables à l'expérimentation clinique, particulièrement celle du médicament, essentiellement en France et dans l'Union Européenne. Celles-ci apparaissent non comme la succession dans le temps de dispositifs d'origine, de nature et de force différentes, mais comme le résultat de leur interpénétration mutuelle.

L'expérimentation clinique est une activité scientifique consistant par l'utilisation de l'organisme de groupes d'êtres humains, à produire des données dont l'analyse contribue au progrès de la connaissance biologique ou médicale, et notamment à l'étude de nouvelles spécialités pharmaceutiques, dans le but de justifier leur mise sur le marché.

Le premier système normatif apparu vise à rendre les données recueillies lors des essais tout à la fois fiables et robustes. Il procède de l'application des méthodologies statistiques, complétée postérieurement par un dispositif assurant la qualité de ces données, les Bonnes Pratiques Cliniques. L'utilisation de ce système est rendu progressivement obligatoire tant par le Code de la Santé Publique que le droit de l'Union Européenne pour les essais destinés à documenter une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ou, plus largement, les essais à finalité commerciale.

Il s'est avéré, dans les suites de la deuxième guerre mondiale, que l'obtention des données expérimentales se réalisait fréquemment au mépris des droits et de la dignité des personnes soumises à une situation d'essai. Cette situation d'essai était considérée comme une modalité novatrice de la pratique de la médecine. Des recommandations ont pu être faites aux médecins chercheurs, en complément des devoirs énoncés par la morale hippocratique, les conduisant à respecter l'autonomie de la volonté et la sécurité des personnes qu'ils impliquaient dans des recherches,

au motif de les soigner, sous la forme des différentes versions de la Déclaration d'Helsinki. Ces recommandations se sont développées par les différents référentiels de conduite définis par la réflexion bioéthique, conduisant le médecin chercheur, en plus des considérations relevant de sa conscience, à rechercher l'avis d'un comité indépendant sur le protocole envisagé pour son essai avant de le mettre en œuvre.

De même que la plupart des pays industrialisés, la France a souhaité passer de l'éthique au droit pour mettre en place une législation en faveur de la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Il devenait indispensable, tant pour les études à promotion industrielle (les premières à avoir fait l'objet d'une réglementation particulière reprenant les principes de la méthodologie statistique) que pour les études institutionnelles d'imposer aux promoteurs et aux investigateurs des obligations destinées à garantir le respect des droits et de la sécurité des participants, tout en respectant leur liberté d'entreprendre. Le dispositif mis en place par la loi du 20 décembre 1988 s'inspirait des principes mis en avant par la Déclaration d'Helsinki tout en individualisant les recherches biomédicales de l'exercice de la médecine, les finalités de ces deux activités étant différentes.

Postérieurement, le règlement européen n° 536/2014 englobera dans un même texte les deux préoccupations évoquées ci-dessus, l'obtention de données fiables et robustes, la garantie de la protection de la dignité, des droits, de la sécurité et du bien-être des personnes participant à une expérimentation clinique dans les différents Etats membres.

Certaines de ces obligations mises en place par la loi du 20 décembre 1988 ont toutefois paru trop contraignantes aux investigateurs institutionnels, et considérées par eux comme de nature à constituer un frein à l'essor de leurs recherches. Ils ont pu mettre en avant l'importance, en termes d'éthique collective, pour les progrès de la médecine, de leurs travaux, et l'idée que ceux-ci ne présentaient pas de risques supplémentaires à ceux d'une situation de soins similaire, pour obtenir par deux fois un régime dérogatoire au droit commun des recherches biomédicales. Le point commun entre la loi du 9 août 2004 et celle du 5 mars 2012 est que les dérogations ménagées entraînent une diminution de la protection des personnes impliquées dans ces activités expérimentales.

L'analyse de la dynamique de construction des règles applicables à l'expérimentation clinique ainsi résumée n'est toutefois possible qu'en prenant en compte les normes d'origine étatiques, mais également une production extra juridique émanant des acteurs eux-mêmes.

Mots clefs : recherche biomédicale - droit pharmaceutique - études institutionnelles - bioéthique - Bonnes Pratiques Cliniques.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
PRINCIPALES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	7
TITRE PRELIMINAIRE – MEDECINE ET EXPERIMENTATION CLINIQUE, DEUX LOGIQUES INCONCILIABLES	17
Chapitre premier. L'évolution normative du fait expérimental	21
Chapitre II. Le médicament, un objet réglementé	53
CONCLUSION	85
PARTIE 1 - LA CONSTRUCTION DU DROIT DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE, CONSEQUENCE DE LA REGLEMENTATION DU MARCHE DU MEDICAMENT	87
Titre 1. Une première forme de régulation, l'éthique de la recherche.....	89
Chapitre 1. La Déclaration d'Helsinki, un dispositif normatif ?	91
Chapitre 2. L'éthique de l'expérimentation humaine, une construction états-unienne	125
CONCLUSION de la Partie 1, Titre 1.....	163
Titre 2. Deuxième forme de régulation, des normes consensuelles devenant opposables.....	165
Chapitre 1. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), un référentiel devenant un règlement.....	167
Chapitre 2. La reconnaissance progressive du caractère normatif des Bonnes Pratiques Cliniques	203
CONCLUSION de la Partie 1, Titre 2.....	235
CONCLUSION PARTIE 1	237
PARTIE 2 - LA CRISTALLISATION ETATIQUE DU DROIT DES RECHERCHES BIOMEDICALES, ENTRE NECESSITE D'OBTENTION DE DONNEES ROBUSTES ET PROTECTION DES PERSONNES.....	239
INTRODUCTION TITRE 1	241
Titre 1. LA CONSTRUCTION DU DISPOSITIF FRANCAIS	243
Chapitre 1. Une législation des essais cliniques, demande des industriels.....	243
Chapitre 2. La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales	349
Chapitre 3. La loi Huriet-Sérusclat, réception par la « doctrine juridique » et les professionnels de la recherche biomédicale	367
Conclusion Titre 1.....	393
Titre 2. LES LOGIQUES DU DISPOSITIF EUROPEEN	395
Introduction du Titre 2	395

Chapitre 1. Le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament : un texte hétérogène.....	397
Chapitre 2. Finalités des dispositions européennes : garantie de la fiabilité des données plus que protection des participants	431
Conclusion du Titre 2	451
CONCLUSION PARTIE 2	453
PARTIE 3 – LA CREATION D’UN REGIME DEROGATOIRE EN FAVEUR DES RECHERCHES INSTITUTIONNELLES	455
Chapitre 1. L'érosion du dispositif initial.....	457
Conclusion du Chapitre 1.....	508
Chapitre 2. Un changement de logique contestable.....	510
CONCLUSION DU CHAPITRE 2	572
Chapitre 3. L'actuel dispositif relatif aux « recherches impliquant la personne humaine » : deux régimes distincts.....	574
Sous-chapitre 1. La portée de la loi du 5 mars 2012 sur l'expérimentation humaine	576
Conclusion du Chapitre 3, Sous-chapitre 1.....	612
Sous-chapitre 2. Deux évolutions reflétant un changement des conceptions relatives à l'expérimentation humaine.....	614
CONCLUSION PARTIE 3	718
CONCLUSION GENERALE.....	720
PRINCIPAUX TEXTES DE REFERENCE	754
BIBLIOGRAPHIE.....	768
Table des matières	804

PRINCIPALES ABREVIATIONS

ABPI Association of the British Pharmaceutical Industry

ADR Adverse Drug Reaction

AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMA American Medical Association

AMM Association Médicale Mondiale

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP-HP Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

ARH Agence Régionale de l'Hospitalisation

BPC Bonnes Pratiques Cliniques

BPF Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL Bonnes Pratiques de Laboratoire

CC Code Civil

CCNE Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé

CCTIRS Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CEE Communauté Economique Européenne

CEPS Comité Economique des Produits de Santé

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences

CNAM Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNRS Centre National de la Recherche Scientifique

CRCI Commission Régionale de Conciliation et d'Indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (devenue CCI)

CRF Case Report Form

CRO Contract Research Organisation

CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP Code de la Santé Publique

CSS Code de la Sécurité Sociale

DGOS Direction Générale de l'Offre de Soins

DGRST Direction Générale à la Recherche Scientifique et Technique

DGS Direction Générale de la Santé

DH Direction des Hôpitaux

DHEW Department of Health, Education and Welfare

DIRC Délégations Inter régionales de Recherche Clinique

DMT Dose maximale tolérée

DPhM Direction de la Pharmacie et du Médicament

DRC Département de Recherche Clinique

DRCI Délégation à la Recherche Clinique et à l'innovation (AP-HP)

DSS Direction de la Sécurité Sociale

EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drug Administration

GCP Good Clinical Practice

GIRCI Groupe Inter Régional de Recherche Clinique

HAS Haute Autorité de Santé

ICH International Conference on Harmonisation for technical requirements for pharmaceuticals for human use

IFPMA International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations

INCA Institut National du Cancer

IND Investigational New Drug application

INSERM Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRB Institutional Review Board

LeEM Les Entreprises du Médicament

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities

NDA New Drug Application

NIH National Institutes of Health

OCDE Organisation de Coopération et de développement Economique

OMS Organisation Mondiale de la Santé

ONIAM Office National d'Indemnisation des accidents médicaux

PASS Post Authorisation Safety Studies

PSUR Periodic Safety Update Report

PU-PH Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

RBM Recherche Biomédicale

RCCT Randomized Controlled Clinical Trial

RCP Résumé des Caractéristiques du Produit

RMO Référence Médicale Opposable

SADR Serious Adverse Drug Reaction

SAE Serious Adverse Event

SNIP Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

TFVE Traité Fondateur de l'Union Européenne

UNCAM Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

URC Unité de Recherche Clinique

WHO World Health Organisation

WMA World Medical Association

INTRODUCTION

I. L'expérimentation clinique, nécessité et acceptation contemporaine

Le développement des spécialités pharmaceutiques, dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, a pu être qualifié de « révolution thérapeutique »¹. Celle-ci est la conséquence de plusieurs facteurs concordants, dont la croissance des activités de recherche et de développement des firmes pharmaceutiques, et l'évolution parallèle de législations ayant pour objectif de réaliser un compromis entre les intérêts commerciaux de ces entreprises et les impératifs de santé publique.

Elle a eu un profond retentissement sur la pratique professionnelle des médecins, qui était jusqu'alors « dominée par le diagnostic, où le traitement est devenu la grande affaire, s'étendant jusqu'à la prévention »².

Le progrès ainsi constaté est indissolublement lié à la démarche expérimentale³, à l'application de la méthodologie statistique à l'analyse des données issues de l'observation clinique⁴ ainsi qu'au perfectionnement de divers outils de mesure et d'investigation

La recherche clinique, « moyen de guérir et de prévenir les maladies » devait par conséquent « être tenue pour partie intégrante des activités de soins, puisqu'elle conditionne la qualité de la médecine praticienne »⁵. Jean Hamburger, une des figures de la médecine hospitalière dans les années 1970, déduisait de ce constat, partagé par l'ensemble des médecins expérimentateurs, la nécessité d'intégrer l'expérimentation clinique comme une fraction obligatoire du coût de l'activité médicale dans le budget de la santé. Il y voyait un moyen d'en assurer le financement, pour l'enrichissement des connaissances en médecine et en biologie humaine. Il ne retenait cependant pas, dans son raisonnement, que la démonstration statistique, par sa nature même, conduit la relation d'un malade et de son médecin vers des perspectives d'une toute autre nature que la relation de soins. Il ne s'agit d'ailleurs pas là d'une simple question de modalités thérapeutiques, mais de l'opposition de deux conceptions, la statistique étant ici un « modèle de pensée permettant de recueillir, de traiter et d'interpréter les données qu'on rencontre dans divers domaines, et en particulier les

¹ J.P. GAUDILLIÈRE, *La médecine et les sciences XIX-XX^{ème} siècle*, La découverte 2006, p. 66.

² J.L. FUNCK-BRENTANO, *Le paradoxe du médecin*, Gallimard 1976, p. 63.

³ Titre préliminaire, Chapitre 1, Section 1.

⁴ Titre préliminaire, Chapitre 1.

⁵ J. HAMBURGER, *La puissance et la fragilité*, Flammarion 1972, p. 60-61.

sciences de la vie »⁶, et non une variante novatrice de l'exercice de la médecine. La question n'est pas le malade dans sa maladie, mais les données qu'il va permettre de collecter.

Une confusion a donc été opérée par les médecins chercheurs entre la situation du patient et les moyens de le soigner et l'accroissement des connaissances grâce aux expérimentations menées dans l'objectif de recueillir de nouveaux savoirs, potentiellement utilisables pour le futur de l'exercice médical.

Impliquant d'autres intérêts que celui d'un patient donné dans le cadre de la relation thérapeutique, et tout particulièrement la poursuite du progrès de la médecine et de la biologie humaine, l'expérimentation clinique met en cause le modèle classique de l'exercice médical tel qu'on peut le lire dans les commentaires du Code de déontologie de 1979, applicable à cette époque⁷, imposant que dans cette relation individuelle existant entre un malade et son médecin, ce dernier doive se soustraire à « tout autre intérêt parasite, pour juger et agir en fonction du [seul] intérêt de son malade »⁷

Le raisonnement qui considère l'expérimentation clinique comme une forme particulière de l'exercice médical a longtemps conduit et persiste à conduire beaucoup de professionnels de santé à perdre de vue que les conceptions applicables à la recherche médicale ne sont pas identiques à celles gouvernant les traitements et les soins dispensés, dans son intérêt, à un malade. La meilleure preuve en est l'existence, aujourd'hui, de deux corps de règles spécifiques. L'intégration de l'une à l'autre engendre des malentendus, notamment lorsque les médecins tentent de concilier, de manière artificielle, l'inconciliable, en faisant comme si soigner un malade et entreprendre sur lui une expérimentation étaient du même ordre.

Pour la plupart de nos concitoyens, appelés du fait de l'humaine condition⁸ à être un jour confrontés à une situation expérimentale touchant à leur état de santé, celle-ci est désormais socialement acceptée⁹, et considérée de façon positive. Ceci parce qu'ils espèrent que les nouvelles thérapeutiques ainsi développées pourraient, le moment venu, leur être profitables⁹.

⁶ D. SCHWARTZ, Le jeu de la science et du hasard, la statistique et le vivant, Flammarion 1994, p. 3.

⁷ Ordre national des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale de 1979, p. 10.

⁸ Le docteur : Comment ? Ne m'avez-vous pas dit que vous veniez de passer votre thèse l'été dernier ? Knock : Oui. Trente-deux pages in-octavo : « Sur les prétendus états de santé », avec cette épigraphe, que j'ai attribué à Claude Bernard : « les gens bien portants sont des malades qui s'ignorent ». J. ROMAIN, Knock ou le triomphe de la médecine, Gallimard 1924, acte 1, scène unique.

⁹ Jeune entreprise, ECO-ACTION, faculté de droit Saint-Etienne, Enquête d'opinion publique à propos des essais cliniques sans but thérapeutique, Lettre du Pharmac. 1988, vol. 2, supp. 1 : 11-12

Depuis 1990¹⁰, époque où, du fait de la loi, cette activité a cessé d'être pratiquée à l'insu des malades, la direction de tout établissement hospitalier informe, par voie d'affichage ou de fascicule, les personnes hospitalisées ou admises en consultation que le praticien à qui elles vont avoir affaire pourrait leur proposer de se prêter à une « recherche biomédicale », ou à une « recherche impliquant la personne humaine » selon les expressions successivement retenues par le législateur. Dans un cas comme dans l'autre, ce sont les organismes de personnes qui sont utilisés par des professionnels de santé dans le but de produire des données fiables et robustes destinées à permettre à la médecine ou à la biologie humaine de progresser. Les membres de la communauté scientifique utilisent de façon plus courante les expressions « essai clinique », « étude clinique », « recherche clinique », voire « expérimentation clinique », le terme « expérimentation » ayant une connotation péjorative dans l'opinion publique, comme susceptible de renvoyer à l'expression souvent usitée de « cobaye humain ». C'est précisément en réaction contre la situation liée à cette métaphore qu'est apparue la nécessité d'imposer aux chercheurs des règles ayant pour fonction de protéger les personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

II. L'expérimentation clinique dans sa complexité

Il a fallu attendre la promulgation de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 pour que la « recherche biomédicale » entre dans le droit français, ces deux termes désignant alors « tout essai, étude ou expérimentation pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales »¹¹, le Code de la Santé Publique énonçant les conditions nécessaires à leur autorisation. Celles-ci ont visé à protéger les personnes sur le corps desquelles sont pratiquées des recherches.

L'activité, quel que soit le nom qui la désigne, demeura longtemps masquée¹², tantôt sous le couvert d'un acte médical utilisant une thérapeutique novatrice, tantôt au détour d'une interrogation éthique au cas par cas, tantôt dans la nécessité, pour un industriel, de conduire des essais cliniques dans l'objectif d'obtenir l'autorisation de commercialiser une spécialité nouvelle, ou presque nouvelle.

Avant que des obligations soient imposées par des règles légales aux médecins chercheurs, pour entreprendre des recherches sur des personnes incluses dans un protocole d'essai clinique, différentes constructions normatives se sont succédées. Elles apparaissent de nature, d'origines, de finalités différentes, mues par des intérêts divergents ou concordants,

¹⁰ Moment de la parution du décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

¹¹ Art. L.209-1 CSP.

¹² C. LABRUSSE-RIOU, *Aux frontières du contrat : l'expérimentation biomédicale sur des sujets humains*, *Recherches et travaux du RED&S* 1998, 5 :335-339.

dont on peut retrouver des fragments dans les textes s'appliquant aujourd'hui à la recherche clinique.

Pour mieux comprendre le sens de ces derniers, il convient d'identifier ce que recouvrent les différents concepts (morale, éthique et droit), mobilisés successivement, ou confondus aujourd'hui, séparés par des frontières poreuses, ou constituant des sous-ensembles flous. Cette interrogation est particulièrement opportune s'agissant de l'éthique appliquée à la recherche, au reste plus référentiel de conduite que réflexions sur les systèmes de valeur¹³.

L'essor de la bioéthique en matière de recherche biomédicale illustre la préférence des médecins chercheurs, afin d'échapper au contrôle émanant de l'Etat par le biais de règles juridiques obligatoires, pour une autorégulation basée sur des règles tout à la fois spécifiques, autoproclamées et fluctuantes¹³, quasi-droit censé être mieux adapté à la rapide évolution de la science que le droit commun¹⁴.

A l'adoption de tel ou tel dispositif à visée normative, il est important d'identifier les rapports de force, les enjeux et les compromis réalisés préalablement à sa validation, sans se limiter à l'apparente unité que présente sa rédaction, constituant la cristallisation d'un équilibre à un moment donné. Cet équilibre va d'ailleurs se redéfinir au fil du temps, selon que l'accent sera mis sur la protection des personnes ou sur l'essor de la recherche, sur la science ou sur le marché.

La recherche médicale n'est sans doute pas le seul domaine où les professionnels impliqués sont intervenus dans la construction des lois et règlements impliquant leurs activités. Mais il est possible de relever, ce que nous montrerons dans la suite de ce travail¹⁵, que ces derniers sont présents à tous les niveaux où ces normes s'élaborent, commissions, comités, administration du médicament ou de la santé, instances représentatives des différents intervenants, entourage du ministre et même représentation nationale, les médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé siégeant en nombre significatif sur les bancs du Sénat ou de l'Assemblée Nationale¹⁶.

Ainsi, et sans forcer le trait, il est possible d'avancer, comme la démonstration en sera faite, que la loi du 20 décembre 1988 résulte d'un compromis entre la Direction de la

¹³ D. MEMMI, *Les gardiens du corps, dix ans de magistère bioéthique*, Paris Editions de l'Ecole des Hautes études en sciences sociales 1996, p. 229-236.

D. THOUVENIN, *Droit et médecine, un conflit de normativité*, Dictionnaire de la pensée médicale, PUF 2004, p. 581-585.

¹⁴ J. BERNARD, « Ces lois fortes et fermes que les progrès de la biologie rendent caduques dans l'année qui suit la promulgation », CCNE 1983, Rapport du comité, La documentation française.

¹⁵ Et notamment Partie 3, Chap. 2, Section 2.

¹⁶ F. PIERU, *Un mythe bien-fondé : le lobby des professions de santé à l'Assemblée Nationale*, Tribune de la santé 2007/1, 14 : 73-83.

Cf Partie 3, Chapitre 2, Section 2.

Pharmacie et du Médicament et les représentants des industriels¹⁷, tandis que celles des 9 août 2004 et 5 mars 2012, sur les mêmes questions, sont le fruit d'une entente entre le cabinet de ministres de la Santé successifs et les représentants des investigateurs institutionnels¹⁸. Et, à chaque fois, on constate que l'adoption de ces textes a bénéficié de l'appui de parlementaires par ailleurs médecins confraternellement agissant, puis de l'intervention de l'Administration compétente, pour accompagner, mais aussi parfois infléchir les dispositions débattues.

III. Méthode, matériaux et objet

1. Le but poursuivi dans cette recherche est l'analyse de la dynamique de construction et d'interprétation des différentes règles applicables à l'expérimentation clinique du médicament. L'activité prise en considération présente l'intérêt d'être le modèle qui s'est imposé pour la définition des premières normes juridiques en matière de recherche biomédicale, et de constituer la matrice des normes relatives aux autres domaines de l'expérimentation clinique, quel qu'en soit l'objet, voire à des études hors du champ de la médecine, comme par exemple, les sciences humaines. L'originalité de la démarche repose sur le fait que l'analyse conduite prend en considération une large période, débutant avec les premières pratiques expérimentales pour se clore sur la dernière en date des propositions de loi, celle relative à l'expertise des Comités de Protection des Personnes déposée le 4 avril 2018 par le député Cyrille Isaac-Sibille sur le bureau de l'Assemblée Nationale.

2. Les matériaux sur lesquels est appuyée la présente recherche comportent les documents habituellement pris en compte dans une analyse juridique, débats parlementaires précédant le vote des lois analysées, rapports émanant des différentes administrations compétentes, lois adoptées et règlements d'application, décisions publiées rendues par des juridictions ayant eu à trancher des questions relatives à l'expérimentation humaine, production doctrinale¹⁹.

Il est cependant apparu indispensable, compte-tenu des spécificités de l'objet, de prendre en considération d'autres sources relatives à la construction de ces normes, notamment issues de la réglementation fédérale des *USA*, du fait du rôle moteur de cet Etat dans la construction des normativités relatives à la recherche biomédicale, comme du droit communautaire puis de celui de l'Union Européenne.

La compréhension de cette problématique impose également de ne pas négliger l'abondante littérature publiée dans les journaux médico-scientifiques, en raison de l'importance des réflexions relatives aux questions soulevées par les pratiques

¹⁷ Cf Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 3, § 1.

¹⁸ Cf Partie 3, Chapitre 1, Section 2.

¹⁹ Articles et ouvrages juridiques.

d'expérimentation humaine d'un point de vue philosophique, éthique ou technique, celles-ci étant particulièrement nombreuses dans les revues professionnelles, particulièrement notamment anglo-saxonnes.

Une autre catégorie d'informations pertinentes a également fait l'objet d'investigations, celles issues de documents de langue française rendant compte, aux différents moments clef, des pratiques des médecins, de celles des chercheurs ainsi que des interprétations relatives aux règles applicables dans leurs domaines d'activité qu'ils proposent. L'analyse des différentes normes par ces acteurs est précieuse car elle permet notamment de mettre en évidence les difficultés auxquelles ils sont confrontés.

3. Notre méthode de travail est liée à notre double expérience. Médecin de formation, ayant réalisé à l'hôpital public des protocoles d'essai clinique, nous avons tout à la fois considéré qu'ils étaient nécessaires, et regretté que les malades concernés aient été en permanence tenus dans l'ignorance des recherches pratiquées sur eux. En l'absence de repères particuliers sur les différentes questions soulevées par l'expérimentation clinique dans les considérations et les usages de la communauté médicale, nous avons été conduit à mettre en œuvre une recherche dans la littérature médico-scientifique internationale, recherche qui n'a, à vrai dire, jamais cessé depuis.

Pharmacologue clinicien, j'ai pu être impliqué dans plusieurs démarches visant à faire de la recherche clinique une activité socialement admise et légalement autorisée²⁰. Ceci m'a permis de participer à plusieurs groupes de travail constitués par la Direction de la Pharmacie et du Médicament, ou le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, de faire partie du comité d'éthique de la recherche médicale et de la santé de l'INSERM. Ces différentes positions d'acteur m'ont donné accès à de nombreuses réflexions, qui m'ont été précieuses pour le présent travail.

Des études de droit, menées parallèlement, m'ont ouvert à des notions me conduisant à appréhender de manière beaucoup plus lisible les enjeux, les logiques et les aléas de la construction de ces règles, tour à tour éthiques, de bonnes pratiques, et juridiques, favorisant une meilleure approche des différentes constructions normatives, des décisions de jurisprudence et de la production doctrinale.

²⁰ Citons, notamment, l'organisation, le 10 octobre 1985, d'un colloque destiné, au moment de l'avant-projet de loi préparé par la Direction de la Pharmacie et du Médicament, à faire l'inventaire des questions techniques, déontologiques, administratives et juridiques posées par l'expérimentation clinique. Publié in O. DIAMANT-BERGER – J.P. DEMAREZ - J. PENNEAU – M.B. DOROT, *Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*, Masson 1986, Collection de médecine légale n° 133 200p.

Ou encore la création et l'organisation de l'Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique, déclarée le 29 mai 1986 par H. ALBIN, P. JAILLON, J.P. DEMAREZ ET M. OLLAGNIER. Elle regroupait de nombreux pharmacologues universitaires et industriels. L'Association participera à l'élaboration, par le sénateur Claude Huriet, de sa proposition de loi.

La particularité de notre travail consiste, par conséquent, en une analyse de l'évolution des constructions normatives de la recherche biomédicale intégrant, en sus des aspects juridiques, les considérations techniques, les contraintes qui en découlent et l'influence qu'elles peuvent avoir sur la réception que les différents acteurs ont des règles dont ils ont à tenir compte, à l'aune de leurs pratiques comme de leurs intérêts.

4. Il est apparu impératif de mettre en place une protection des personnes définie par la loi, parce qu'il ne semblait plus acceptable que les connaissances issues des recherches et utilisées en vue du progrès de la médecine et de la biologie humaine soient développées à l'insu des personnes sur lesquelles les expérimentations sont réalisées. La protection au fondement de ces lois ayant vocation à s'appliquer de la façon la plus large possible, les chercheurs ont obtenu postérieurement que ce qu'ils considéraient comme des contraintes imposées par la loi du 20 décembre 1988 soient « allégées » pour faciliter leurs travaux, lorsque ceux-ci n'ont pas pour objectif l'exploitation commerciale d'un produit industriel.

Il est sans doute possible de démontrer que cet allègement s'est effectué au détriment de la protection des personnes par la mise en place, à côté du droit commun de la recherche, d'un régime dérogatoire à l'intention des investigateurs institutionnels, ce, par un changement de logique des plus critiquables.

L'hypothèse structurant ce travail réside dans l'idée selon laquelle l'actuel droit de l'expérimentation clinique est le fruit de diverses influences s'incarnant dans des normativités complémentaires, l'analyse juridique ne pouvant, à notre sens, que bénéficier de la mise en évidence de ces dernières. Ce droit résulte du point de vue de ses sources, de différents équilibres successifs évoqués *supra*, entre progrès de la connaissance et marché du médicament, développement industriel et recherche institutionnelle, protection des personnes et liberté du chercheur.

IV. Plan

L'ensemble de ces éléments nous conduit à nous inscrire dans la problématique suivante :

1. D'une part, l'identification des deux premières formes de régulation mises en œuvre en matière de recherche médicale, tout d'abord éthique s'adressant à la conscience du chercheur, destinée à garantir la protection des « sujets de recherche », puis des recommandations faites aux organisateurs d'essais cliniques de médicament organisant un système d'assurance de qualité des données recueillies. Elles visent, l'une et l'autre, à conduire les organisateurs d'une recherche à une autorégulation volontaire.

Ces deux dispositifs vont, du point de vue de l'évolution de cette régulation, s'interpénétrer pour prendre un caractère obligatoire.

2. d'autre part, la prise en compte de la construction d'un droit commun de la recherche biomédicale.

Si le droit français est destiné à assurer la protection des personnes dans la recherche biomédicale, au sens le plus large qui soit, les dispositions du droit européen, relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, ont essentiellement pour objet la fiabilité et la robustesse des données recueillies, tout en ménageant parallèlement des garanties particulières relatives à la dignité, aux droits, à la sécurité et au bien-être des personnes impliquées.

3. Enfin, l'exposition de l'évolution du droit français de la recherche, caractérisée tout d'abord par l'érosion du dispositif initial en fonction de la revendication d'intérêts divers, puis, à la suite d'interventions catégorielles, par un changement de logique.

L'autonomisation de la recherche par rapport à la situation de soins s'est faite grâce à la distinction des intérêts : d'un côté, celui du malade d'être soigné selon l'état de l'Art, de l'autre, celui du développement des connaissances dans l'intérêt général. Cette distinction avait pour mérite de mettre fin à la confusion permanente entre soins étayés sur des connaissances avérées, et « soins » expérimentaux. Un nouveau critère est apparu, celui de la prise en considération de la différence de risque que recèlent ou que sont supposés receler trois catégories de recherche, au regard de celui que présenterait, ou que serait susceptible de présenter, une situation de soins répondant aux règles de la pratique médicale.

Ce rapprochement n'est pas sans évoquer l'ancienne confusion à laquelle la loi du 20 décembre 1988 avait mis fin.

Il s'agit également ici d'analyser deux évolutions reflétant un changement des conceptions relatives à l'expérimentation humaine, d'une part celle du rôle des comités chargés d'émettre un avis sur les projets de recherche, de l'autre celle des différentes relations juridiques organisées entre promoteur, investigateurs et personnes impliquées.

4. Cependant, toutes ces considérations ne sont réellement compréhensibles qu'avec la présentation, en préalable, des pratiques que les concepts juridiques sont destinés à encadrer. D'où la présence, dans ce travail, d'un Titre préliminaire destiné à synthétiser les conditions d'émergence de la logique expérimentale en médecine et le caractère indispensable de l'usage de la méthodologie statistique pour l'obtention de résultats significatifs. Il met en évidence qu'à la différence de la médecine, consacrée aux intérêts particuliers d'un individu, la recherche considère des populations.

Il sera rappelé que le premier dispositif normatif ayant trait aux essais cliniques porte sur les conditions de commercialisation des spécialités pharmaceutiques, conduisant à l'observation des règles de la statistique appliquées au vivant.

Nous développerons par conséquent, ces idées en trois parties :

- partie 1, la construction du droit de la recherche biomédicale, conséquence de la réglementation du marché du médicament. Elle montre la mise en place d'une normativité extra-juridique, demandant l'adhésion des acteurs de la recherche, faite de recommandations visant tout à la fois la protection des personnes et la qualité des données ;

- partie 2, la cristallisation étatique du droit des recherches biomédicales, entre nécessité d'obtention de données robustes et protection des personnes. Elle expose la construction d'un droit commun de la recherche biomédicale, activité autonome identifiée par sa finalité, les progrès de la connaissance biologique et médicale, et organisant la protection des personnes ;

- partie 3, la création d'un régime dérogatoire en faveur des recherches institutionnelles. Ce droit commun de la recherche, ainsi que le précise la troisième partie, va faire l'objet, au moyen d'un changement de logique basé sur la notion de risque, de dérogations en faveur des chercheurs institutionnels, au détriment de la protection qu'il organisait initialement.

Chacune de ces étapes fait ressurgir les deux questions présentes depuis la conception de la médecine expérimentale par Claude Bernard, et qui recevront des réponses variables selon les époques et les « dispositifs normatifs » analysés :

- comment obtenir des données fiables conduisant à des conclusions pertinentes ?

- quelles précautions faut-il prendre, dès lors que l'être humain est le sujet l'expérimentation, pour respecter sa dignité et ses droits ?

TITRE PRELIMINAIRE – MEDECINE ET EXPERIMENTATION CLINIQUE, DEUX LOGIQUES INCONCILIABLES

L'expérimentation humaine naît au XVIIIème siècle, dans la lutte contre certaines maladies infectieuses. Elle prend un aspect réglementaire, en France, au milieu du XXème siècle, dans une conception liée à la commercialisation des spécialités pharmaceutiques, l'essai contrôlé.

Depuis la naissance du raisonnement clinique²¹, les médecins ont confronté les malades aux incertitudes du hasard. A partir du XVIIIème siècle, des scientifiques, médecins ou mathématiciens, ont progressivement inventé des moyens, sinon de les faire disparaître, au moins d'en minimiser les conséquences.

Ces démarches ont conduit d'une part, à la conception d'une nouvelle entité, la « médecine expérimentale », annoncée de façon explicite, de l'autre à la mise au point de la méthode numérique, ouvrant progressivement la voie au développement des « biostatistiques ».

On ne saurait aborder la construction des normes relatives à l'expérimentation humaine en général, à « l'essai clinique » en particulier, sans évoquer les différentes étapes conduisant à l'instauration de l'essai comparatif comme référentiel obligé pour quiconque prétend proposer une thérapeutique nouvelle.

Le caractère indiscutable de ce dernier tient au fait qu'il ne repose pas sur une théorie préalable ou une idée préconçue, mais que, de façon objective, et quelle que soit l'hypothèse initiale, il conduit à une conclusion indépendante, fiable si les règles du jeu statistique ont été respectées. Il ne relève que de sa propre logique. Il permet de s'affranchir de l'influence d'un certain nombre de biais d'interprétation, notamment de l'effet placebo²² inhérent à toute

²¹La première référence classique est le papyrus Ebers (XVème siècle avant J.C.) mêlant considérations pratiques, prières et magie. Plus couramment retenu par les historiens, le traité « de la maladie sacrée », prêté à Hippocrate, où la médecine est définie comme laïque c'est-à-dire ne devant rien à l'intervention des divinités (460-370 avant J.C.).

²² Le placebo se manifeste, en médecine, par la possibilité d'amélioration ou de disparition des symptômes ressentis par un sujet « sensible » grâce à l'administration d'une substance en réalité pharmacologiquement inerte, mais présentant les aspects d'un médicament. Les effets peuvent être également négatifs, « nocebo reaction », le placebo déclenchant alors des manifestations ressemblant à des « effets indésirables ». L'effet thérapeutique d'un traitement est la somme de son effet pharmacologique et d'un effet placebo où interviennent le rituel médical, la personnalité du thérapeute, et la croyance qu'a le malade de recevoir un médicament efficace.

démarche thérapeutique. Cette conclusion, toutefois, s'exprime en probabilités appréciées sur des populations. Appliquée aux maladies infectieuses, qui ont constitué le terrain initial de l'expérimentation humaine, elle rend compte d'un intérêt collectif apprécié sur des valeurs moyennes, étant entendu que telle personne peut très bien ne pas bénéficier du fait d'avoir été vaccinée sans que cela remette en cause l'intérêt de la vaccination à partir de la population testée.

L'accès aux malades étant le monopole des médecins, il n'a pas paru intéressant, à l'origine, de faire de la médecine expérimentale une démarche se différenciant de l'exercice de la médecine. Ce, tant pour des raisons pratiques que morales.

Toutefois, un principe moral propre à l'exercice de la médecine fait du malade un être particulier, ayant des intérêts personnels et conduisant le médecin à devoir, le considérer dans son individualité. Mais du point de vue de la démarche scientifique, les faits particuliers, les aventures individuelles ne sont qu'exceptionnellement généralisables. La méthode expérimentale n'est par conséquent opérante que sur des populations. Ce qui implique des sélections *a priori*, des protocoles contraignants, des tirages au sort et des allocations aléatoires, comme la constitution de groupes « contrôle » pouvant ne recevoir aucun traitement de la maladie dont ils souffrent.

La finalité première de la démarche expérimentale est l'obtention de données analysables, fiables et robustes, même si l'inclusion dans une situation d'essai peut, parallèlement, présenter un intérêt médical pour le sujet qui y est exposé.

Claude Bernard avait pressenti, dans la mise en place de la médecine expérimentale, des obstacles philosophiques qu'il convenait de dépasser dans l'intérêt de la science.

Les personnalités porteuses de la morale médicale, après s'être opposées à la démarche expérimentale, ont fini par la prendre en compte. Elles ont considéré qu'il s'agissait d'une modalité particulière de l'exercice de la médecine, occultant ainsi ses spécificités. La tradition professionnelle, réduisant à peu de choses l'information et le consentement du malade, a grandement facilité cette approximation.

L'emploi, volontaire comme involontaire, du placebo en pratique médicale par un thérapeute est à différencier de son utilisation dans le cadre des essais cliniques comparatifs. Le placebo a pour rôle, dans ce deuxième cas, de permettre de comparer l'effet résultant de l'administration d'une substance ayant tous les aspects physiques du produit expérimental avec celui observé dans le groupe recevant ce produit testé, afin d'égaliser, dans l'un et l'autre groupe, les influences suggestives positives comme négatives. Le système nerveux central est probablement le principal médiateur de l'effet placebo. M. BARIETY – C. COURRY, *Histoire de la Médecine*, Fayard 1963, p. 36-142. P. KISSEL – D. BARRUCAND, *Le placebo et la pratique médicale*, Cahiers du collège de médecine 1966, 7, 9 : 545-551. P. DUCHENE-MARULLAZ, *Le placebo*, *Thérapie* 1979, 34 : 411-421. B.S. OKEN, *Placebo effects : clinical aspects and neurobiology*, *Brain* 2008, 131 : 2812-2823.

Du point de vue normatif, il n'est d'abord apparu nécessaire de concevoir un dispositif réglementaire ayant trait à l'expérimentation que dans le cas particulier de la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques, telles qu'elles ont été définies par la loi de 1941. L'essai clinique est devenu une activité obligatoire imposée par l'Etat aux industriels de la pharmacie dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'une spécialité, un produit ne pouvait être autorisé qu'à la condition de l'appréciation favorable par la commission d'AMM de son « rapport bénéfices/risques ». En même temps que la possibilité de bénéficier d'une activité commerciale par l'autorisation de mise sur le marché, les firmes se voyaient investies d'une mission d'intérêt général, sous le contrôle d'une police administrative spéciale²³. Mais une telle réglementation ne concernait en aucun cas les personnes soumises à une situation de recherche, pour lesquelles il n'apparaissait pas utile de définir une protection ou des droits spécifiques autres que les règles relatives à l'exercice de la médecine, publique ou privée.

²³ « Police administrative spéciale » : ensemble des moyens juridiques et matériels applicables à telle ou telle activité mis en œuvre par les autorités administratives compétentes en vue d'assurer, de maintenir ou de rétablir l'ordre public. G. CORNU, *Vocabulaire juridique*, 1987.

Chapitre premier. L'évolution normative du fait expérimental

La première préoccupation « normative » en matière d'expérimentation clinique va consister en la définition d'une méthodologie conduisant à une appréciation objective de ses résultats.

Cette méthodologie passe par les lois des probabilités et la méthode numérique dont il apparaîtra, à terme, qu'elle est destinée à supplanter le ressenti du médecin dans l'appréciation de l'impact thérapeutique d'un médicament à l'échelle d'une population. Vont être successivement appréhendées l'apparition de la méthode numérique (Section 1, §1), puis l'application à la thérapeutique (Section 1, §2) de la « médecine expérimentale ».

Section 1. Du particulier au collectif par les lois des probabilités

§1. A l'origine des biostatistiques

I. Les précurseurs

A. Expérience et expérimentation, de faux synonymes

Il est classiquement avancé que, de tous temps, les médecins ont pratiqué l'expérimentation²⁴. Cette affirmation repose sans doute sur une confusion entre deux termes distincts : expérience et expérimentation.

L'expérience²⁵ a le sens de « connaissance acquise par un long usage ». Du latin « experientia », elle désigne à la fois une épreuve concrète et une habileté résultant de la pratique. L'expérimentation²⁵ est « le fait de provoquer un phénomène et de l'étudier ». Les deux termes sont souvent considérés comme interchangeables, tant dans le langage courant que dans celui des professionnels. La médecine n'est, en réalité, devenue « expérimentale »

²⁴ F.A. ISEMBERT, L'expérimentation sur l'homme comme pratique et comme représentation, Actes de la recherche en sciences sociales 1987, 68 : 15-30. C. AMBROSELLI, « De tous temps, les médecins ont soigné en expérimentant » in l'Éthique Médicale, PUF Que sais-je, 1988, p. 4.

²⁵ Robert, Dictionnaire de la langue française, 2004.

qu'au XVIIIème siècle. Elle fut précédemment empirique²⁶, associée à des pratiques curatives ritualisées, voire magiques, transmises d'une génération à l'autre, invariables par tradition, soumise à l'appartenance à telle école médicale. La connaissance du malade et des maladies est balbutiante, les médicaments, ou plutôt les remèdes²⁷, sont rudimentaires, réduits à des tisanes, des potions, des médications diverses (parfois efficaces), issus le plus souvent de cette démarche empirique. La plupart des médecins pratiquent la médecine « expectante »²⁸, laissant la nature faire son œuvre, en l'aidant au besoin par des pratiques fondées sur des concepts approximatifs, idées d'expulsion de la maladie, d'évacuation d'humeurs en excès par purges et saignées. Le corps médical se sépare en tenants de la tradition dogmatique, appliquant *ne varietur* les préceptes de leurs maîtres, et les empiristes, novateurs au risque de l'aventurisme²⁹. Les médecins, de formation littéraire, empruntent la plupart de leurs références à la philosophie, même si, de plus en plus, certains héritiers de la pensée rationaliste vont tenter de dépasser cet état de fait pour construire, par l'analyse et l'application, une connaissance véritablement scientifique de l'homme sain ou malade, et de nouvelles démarches thérapeutiques.

L'histoire de la thérapeutique permet de constater « qu'un praticien de la fin du Moyen Age transporté sous le 1er Empire n'eût guère été pris au dépourvu : au chevet d'un patient, purgatifs, saignées et ventouses qui lui étaient familiers, lui auraient toujours permis de faire bonne figure, sinon de guérir³⁰ ».

B. Un biais d'analyse, l'effet placebo.

Une propriété de l'être humain, insoupçonnée à l'époque, introduit un facteur de confusion dans la démarche des médecins empiristes, l'effet placebo². L'être humain présente une propension à manifester des réactions positives ou négatives, dans certaines pathologies, suite à l'administration de substances sans effet pharmacologique propre, pourvu qu'on leur en prête un. « On », c'est-à-dire le thérapeute comme le malade. Dans une période, celle de la démarche empirique, où l'on teste les traitements successivement d'un patient à l'autre, cet effet placebo fut de nature à faire naître bien des fausses pistes.

²⁶ « Empirisme : méthode qui ne s'appuie que sur l'expérience. Cette démarche se guide seulement sur l'expérience, et ne se déduit d'aucun système ». E. LITTRE, *Dictionnaire de la langue française*, Hachette Edition 1883.

²⁷ « Remède : substance, opération, appareil, qui est employé au traitement d'une maladie », Dictionnaire Robert 2004.

²⁸ « Médecine expectante ou naturaliste : doctrine faisant du médecin le ministre de la nature, celle-ci intervenant activement dans les maladies. Pratique consistant à se tenir en observation devant les maladies, et à n'intervenir que pour aider les mouvements de la nature ou combattre les symptômes fâcheux ». G. FEDERSPIEL – T. BERTI, *Les stratégies thérapeutiques*, p. 199. In M.D. GRMEK, *Histoire de la pensée médicale en occident*, Seuil 1999.

²⁹ G. BARROUX, *Philosophie, maladie et médecine au XVIIIème siècle*, Champion Ed. 2008, p. 220.

³⁰ M. BARIERY – C. COURRY, *Histoire de la médecine*, Arthème Fayard 1963, p. 556.

Les buts poursuivis par la médecine ont été très vite identifiés. Il s'agit de « l'art de conserver la santé présente et de rétablir celle qui est altérée »³¹. La notion de « maladie » est très vague. Elle s'entend comme une indisposition contre nature qui lèse directement les actions de tout le corps ou de quelque partie de celui-ci.

Claude Bernard³² reprendra une définition voisine : « conserver la santé et guérir les malades, tel est le problème que la médecine a posé dès son origine », ajoutant « et dont elle poursuit encore la solution scientifique ». Aujourd'hui, même si la médecine s'insinue dans beaucoup d'activités humaines, sport, nutrition, esthétique, procréation, fin de vie, etc. ces buts initiaux demeurent. Sa finalité principale reste curative et préventive.

La médecine s'exerce depuis longtemps sous la surveillance des pouvoirs publics. Le roi Louis XIV, par exemple, préoccupé par la prolifération des médecins officieux, guérisseurs, charlatans, rebouteux, tentera, par l'édit de Marly du 18 mars 1707, de « régler pour tout le XVIIIème siècle la pratique de la médecine et la formation des médecins »³³.

A la fin de son règne, « les critiques sont unanimes, les charlatans continuent de fleurir, l'enseignement canonique ne répond plus aux exigences de la pratique, ni aux découvertes nouvelles. On n'enseigne que la théorie, on ne fait place ni aux mathématiques ni à la physique »³⁴.

Durant le siècle suivant (XIXème), le médecin, formé aux humanités classiques, dans un enseignement laissant peu de place aux nombres, aux mesures, aux données précises et chiffrées, comme aux sciences, y compris naturelles, agit en fonction de l'enseignement de l'école dont il est issu.

Les maladies incurables sont familières aux populations, habituées à la mort, y compris celle des enfants et des femmes en couche, contraintes à un fatalisme résigné³⁵. L'empirisme médical se mêle au religieux et au surnaturel dans la recherche de la guérison.

Les praticiens, pour leur part, « ont leurs critères de sélection des apports scientifiques proposés ... ils panachent ces techniques à tout hasard, qu'ils amalgament non sans confusion méthodologique aux procédés appris pendant leurs études et les conseils prodigués par les

³¹ P. RICHELET, *Dictionnaire Français contenant les mots et les choses*, Herman Widerhold, Genève 1680. A. FURETIERE, *Dictionnaire universel*, Amont et Reinierleers La Haye 1690.

³² C. BERNARD, *Introduction à la médecine expérimentale*, Ed. 1966 Pierre Belfond, p. 15.

³³ Dans le but « d'empêcher que des personnes sans titre et sans capacité ne (continuent) d'exercer la médecine sans y apporter souvent d'autres dispositions que l'art criminel d'abuser de la crédulité des peuples », c'est-à-dire les charlatans, mais aussi les sorciers, les magiciens et les praticiens « traditionnels » (rebouteux, etc.).

³⁴ M. FOUCAULT, *Naissance de la clinique*, PUF 1963, p. 44.

³⁵ PH. ARIES, *Essais sur l'histoire de la mort en Occident*, Seuil 1975, p. 209.

journaux médicaux »³⁶. Lieu d'enseignement et d'apprentissage, l'hôpital devient l'endroit où apparaît une méthode novatrice, la méthode « anatomo-clinique », mettant en parallèle les lésions constatées à l'autopsie avec les symptômes présentés, de son vivant, par le patient, à la recherche de modifications organiques susceptibles d'en expliquer les origines et l'évolution.

Les étudiants y sont confrontés aux malades en exerçant le matin des stages où des fonctions d'externe ou d'interne³⁷. Ils y acquièrent un commencement d'expérience pratique.

A cette époque, et jusqu'en 1941³⁸, l'hôpital s'adresse à des catégories de population bien précises : « les pauvres, les vieillards sans famille, les cas sociaux, les réprouvés, les soldats infirmes et les mendiants »³⁹. Ceux-là sont hébergés et soignés gratuitement. « Mais certains médecins estiment que la gratuité des soins n'est qu'un mythe, et que l'hôpital exige des pauvres, en guise de rémunération, le don de leur corps »⁴⁰. L'hôpital sert, en quelque sorte, de réservoir en matériel humain d'enseignement et d'expérimentation. La recherche n'entre pas dans ses missions. Elle est le fait des membres de sociétés savantes⁴¹ qui trouvent, dans la surpopulation hospitalière, de quoi nourrir leurs travaux en physiologie, en anatomie, en anatomopathologie, en clinique ...

Elle constitue une des raisons conduisant certaines notabilités médicales à intervenir bénévolement dans l'hôpital public. Sensible à la nécessité de la recherche, mais préoccupé de la sécurité des individus hospitalisés, le Conseil général des hospices arrête, en 1825 : « Aucun essai en médecine ou en chirurgie ne pourra être fait dans les hôpitaux et hospices sans une autorisation spéciale » après avis d'une commission⁴².

II. De l'expérience à l'expérimentation

A) L'inoculation variolique

La première découverte résultant d'une expérimentation, au sens propre du mot, semble être la prévention de la variole par inoculation.

³⁶ J. LEONARD, *La médecine entre les pouvoirs et les savoirs*, Aubier 1981, p. 331.

³⁷ Créé en 1802, l'internat des Hôpitaux de Paris constituait la filière d'excellence dans la formation des médecins. Il fut supprimé en 2004. In B. VERGEZ-CHAIGNON, *Les internes des Hôpitaux de Paris*, p. 180-195.

³⁸ La loi du 21 décembre 1941 sur l'organisation des hôpitaux a admis l'hospitalisation de malades payants dans les hôpitaux publics, les frais de séjour pouvant varier selon la catégorie de confort dont bénéficie l'hospitalisé. Aux pauvres les salles communes, aux malades payant les chambres individuelles ou de 2 à 4 lits. In *Accueillir et soigner, l'AP-HP 150 ans d'histoire*, Doin 1999, p. 108

³⁹ J. LEONARD, *La médecine entre les pouvoirs et les savoirs*, Aubier 1981, p. 98.

⁴⁰ P. DARMON, *La vie quotidienne du médecin parisien en 1900*, Hachette 1988, p. 85.

⁴¹ F. SCHILLER, *Paul Broca, Explorateur du cerveau*, Odile Jacob 1990, p. 121.

⁴² Arrêté du Conseil Général des Hospices, 19 octobre 1825. In *Accueillir et soigner, L'AP-HP, 150 ans d'histoire*, Doin 1999, p. 182

Une maladie infectieuse, la variole⁴³, donne lieu à des épidémies cycliques. Elle se présente comme l'un des grands facteurs de mortalité au XVIII^e siècle. Elle tue 15 à 25 % des malades atteints, en particulier les enfants (9 sur 10 des varioles mortelles), les survivants en restant souvent défigurés. Ce fléau frappe indistinctement riches⁴⁴ et pauvres.

Des traditions chinoises comme orientales conduisent certains empiriques à appliquer du pus varioleux ou des croûtes purulentes sur la peau des enfants, ce geste conduisant souvent à une maladie bénigne ne laissant pas de cicatrice. Si l'enfant contracte la forme bénigne de la maladie, il semble échapper à toute contagion postérieure.

L'épouse de l'ambassadeur du Royaume-Uni à Constantinople, Lady Montaigu⁴⁵, elle-même frappée par la « petite vérole » (variole) dans son enfance, va rapporter ce fait à Lord Hans Sloane. Elle décrit la façon de faire, l'éventuelle fièvre vaccinale bénigne qui peut en résulter, et l'absence de cicatrice suivant cette forme bénigne de la maladie.

Hans Sloane, secrétaire de la Royal Society⁴⁶ obtient du roi Georges II l'autorisation de réaliser un essai observant, en quelque sorte, le processus d'une importante étude clinique. Car la logique de la démarche expérimentale est ici préfigurée étape par étape :

- une question à résoudre : l'inoculation est-elle protectrice ?

- un expérimentateur : le docteur Hans Sloane, obtenant, en 1720, l'autorisation de réaliser un « essai clinique » : trois hommes et trois femmes détenus au pénitencier de Newgate sont artificiellement contaminés et en réchappent⁴⁷. Un deuxième essai mené sur 5 orphelins de la paroisse Saint-James confirme ces résultats.

B) La dispute de l'inoculation

Cette étude donne naissance à un débat philosophique, à des controverses scientifiques et à l'intervention de différentes autorités royales, notamment en Grande Bretagne et en France.

⁴³ P. DE LA FONTAINE – S. TROCME, *Histoire des maladies infectieuses*, p. 119, In Histoire générale de la médecine, Albin Michel 1949.

⁴⁴ Le roi Louis XV en mourra. Son arrière-grand-père Louis XIV l'a contractée à l'âge de 9 ans mais a guéri avec quelques cicatrices au visage.

⁴⁵ « Toute une série de vieilles femmes font commerce de pratiquer cette opération chaque automne, quand les grandes chaleurs sont tombées... », *Letters of the Right Honourable Lady M...y W...y M...E* (dites Turkish Letters) publiées en 1763 après la mort de Lady Montaigu.

⁴⁶ Fondée en 1660 et toujours active, la Royal Society est une sorte d'Académie des sciences, dès l'origine indépendante des pouvoirs publics. Son but est la promotion des sciences.

⁴⁷ Ils seront, en remerciement, libérés

Voltaire, dans ses *Lettres philosophiques* (1727), exhorte : « Rois et Princes nécessaires aux peuples, subissez l'inoculation si vous aimez la vie ; encouragez-la chez vos sujets si vous voulez qu'ils vivent »⁴⁸.

Un article de l'encyclopédie de Diderot et d'Alembert, rédigé par Tronchin (1751), se montre favorable à cette nouveauté médicale. Tronchin, lui-même frappé dans son enfance par cette maladie, inocule les enfants du duc d'Orléans (1756).

Charles de la Condamine présente à l'Académie Royale des Sciences un mémoire enthousiaste (1754). Mais les réticences sont nombreuses. L'Eglise voit dans cette pratique une démarche visant à faire obstacle à la Volonté divine, les épidémies pouvant être un châtement envoyé par Dieu aux hommes. Il arrive également que l'inoculation engendre la maladie dans sa forme typique et se solde par ses conséquences habituelles, décès ou cicatrices, constats justifiant la réticence du corps médical⁴⁹. L'inoculation est alors accusée d'alourdir le poids des épidémies.

Parallèlement, l'inoculation, reprise à l'intention de leur descendance par des grands du Royaume, génère un effet de mode.

Le 16 avril 1760⁵⁰, le mathématicien Daniel Bernoulli présente devant l'Académie des Sciences un mémoire constituant, aux dires des spécialistes, la première modélisation épidémiologique⁵¹. Il analyse le rapport entre risques individuels et bénéfices collectifs de la variolisation. D'un point de vue probabiliste⁵², la question porte sur la comparaison entre deux risques, celui de mourir de la variole naturelle, celui de mourir d'une variole succédant à l'inoculation.

Avec des approximations liées à l'absence de registres disponibles sur l'évolution naturelle de la maladie, Bernoulli établit que l'inoculation conduit à sauver la vie de 1.000 enfants sur 13.000 dans une génération, avec un gain de 3 ans sur l'espérance de vie à la naissance. Il constate un gain relatif chez les adultes, « les seuls utiles à l'Etat », selon une proportion de 7 à 8, de façon à peu près constante.

⁴⁸ Et dans un autre passage : « Quoi donc ! Est-ce que les Français n'aiment point la vie ? Est-ce que leurs femmes ne se soucient point de leur beauté ? En vérité nous sommes d'étranges gens ». VOLTAIRE, *Lettres philosophiques*, Amsterdam, Lucas 1734.

⁴⁹ J.P. PETER, Les médecins français face au problème de l'inoculation variolique et de sa diffusion (1750-1790), *Annales de Bretagne et des pays de l'ouest* 1979, 86, 2 : 251-264.

⁵⁰ D. BERNOULLI, *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation*, Publié en 1766.

⁵¹ Naissance de l'épidémiologie fin du XIX^{ème} siècle.

⁵² J.M. ROHR BASSER, *Les hasards de la variole*, Asterion 9/2011. <https://asterion.revues.org/2143> (mis en ligne le 1^{er} décembre 2011).

L'exposé de Bernoulli va être critiqué par Jean Le Rond d'Alembert⁵³, tant pour ses approximations que sur sa logique démonstrative, quant au fait « d'entrer la comparaison d'un danger prochain quoique très petit⁵⁴, au danger beaucoup plus grand, mais éloigné, de succomber à la petite vérole naturelle ».

C) L'inoculation en termes de probabilités

Il s'agit là d'une question toujours d'actualité : l'estimation du risque pour prendre une décision en situation d'incertitude. Elle se pose ici dans les termes suivants : d'Alembert considère que les démonstrations mathématiques ne sont pas de nature à convaincre les adversaires de l'inoculation⁵⁵. Il reprend une métaphore issue des jeux de hasard, la vie humaine étant une loterie dont certains billets correspondent à la mort. Les inoculés mettent dans cette loterie un billet de plus que les autres hommes. Un billet correspondant à la mort peut en sortir, le plus souvent à bref délai. Ce délai passé, il ne sortira que beaucoup plus tard. Le problème est de déterminer le rapport de l'espérance des joueurs n'ayant pas mis ce billet à celle des joueurs qui l'ont mis. Doit-on imposer à des enfants une inoculation ayant 3% de chances de les tuer tout de suite alors qu'ils ont une espérance de vie de plus de 40 ans au cours de laquelle ils n'ont que X% de chance de contracter la variole, laquelle n'a que Y% de chance de les tuer, le plus souvent à un âge où il ne leur restera que peu d'années à vivre ?

Estimant toutefois que l'inoculation est un bien même si ses avantages « ne sont pas de nature à être appréciés mathématiquement », d'Alembert pose les termes du débat relatif à la confrontation de l'intérêt général avec l'intérêt individuel. L'individu regarde avant tout sa propre conservation, l'Etat considère tous les individus indifféremment⁵⁶. Même avec un risque résiduel de mortalité par inoculation, l'Etat gagnerait à l'inoculation du public tout entier.

Mais, remarque-t-il, qui prendrait la responsabilité d'une telle décision dès lors que demeure un risque mortel ? Ne se sentant le droit ni de préconiser ni de déconseiller l'inoculation, il évoque la situation du père, ayant inoculé, au désespoir d'avoir hâté la mort de son enfant, et celui, n'inoculant pas, dans le malheur de l'avoir laissé mourir de la maladie. D'Alembert retient le principe d'expérimentations qui pourraient être organisées par l'Etat sur

⁵³ J. LE ROND D'ALEMBERT, Mémoire sur l'application du calcul des probabilités à l'inoculation de la petite vérole, Paris David, 1761.

⁵⁴ NDLA : mourir à la suite d'une inoculation.

⁵⁵ Pas plus qu'aujourd'hui elles entraînent l'adhésion à ce procédé des citoyens hostiles à la vaccination.

⁵⁶ Un exemple contemporain d'une telle alternative : l'ingestion chronique de fluor, dans de très rares cas, induit un ostéosarcome, maladie très grave. Mais la consommation de fluor constitue un bon moyen de prévention des caries dentaires, atteintes bénignes mais très coûteuses pour le budget de l'Assurance maladie. En 1985, la profession dentaire et la Direction Générale de la Santé recommandent la fluoruration du sel de cuisine et du sel de table comme « prévention de masse de la carie dentaire ». Le sel fluoré est d'utilisation obligatoire depuis 1993 dans la restauration scolaire.

des condamnés, afin d'approfondir les connaissances, et la tenue de registres recensant les inoculés et les décès (55).

Dans cette préconisation du fait expérimental, il apparaît que l'on peut tirer d'une telle controverse l'enseignement que la répétition du même acte prétendu préventif sur de nombreux sujets autorise une conclusion, en termes de probabilité, sur sa validité, pourvu qu'il soit appliqué à des individus placés dans une situation similaire.

Considérant « l'existence d'inquiétudes du public » relatif à l'inoculation, se déclarant « également éclairé et attentif à tout ce qui peut intéresser la sûreté des citoyens et de la santé publique », constatant que la question se présente « sous deux aspects différents, l'un par rapport aux principes de la religion, l'autre par rapport aux avantages que l'humanité peut en tirer », le Parlement de Paris se prononce, le 8 juin 1763⁵⁷. Il décide d'interroger les facultés de théologie et de médecine de l'Université de ladite ville sur les risques, inconvénients, avantages et précautions relatifs à cette pratique, la faculté de médecine étant invitée à donner son avis en premier. En attendant, à titre de précaution, il « fait défense de pratiquer l'inoculation et de se faire inoculer ». La saisine parallèle, sur une telle question, de la faculté de théologie va faire ricaner les esprits éclairés.

En 1768, le roi Louis XVI rend l'inoculation obligatoire pour les jeunes gens attachés à la Couronne, pages de la Cour et élèves des écoles militaires, puis se fait varioliser avec sa famille, à titre d'exemple, en 1774.

Un centre d'inoculation s'ouvre à l'hôpital de Saint-Mandé en 1788, puis à la Salpêtrière en 1799, le geste médical présentant « un grand objet d'intérêt public », « une pratique salubre à laquelle l'universalité du peuple peut se livrer ».

Toutefois, Emmanuel Kant⁵⁸ verra dans l'inoculation une sorte de suicide, et soulignera l'immoralité d'un pari au nom d'un espoir sur la vie. Peut-on risquer de se donner à soi-même la mort pour sa propre santé ? Certes, la vie est faite de risques, et l'homme qui s'aventure en mer s'expose au danger de mort naturelle. Cependant, l'homme qui s'inocule se rend responsable de sa mort éventuelle, consent à prendre le risque d'attenter à sa vie, ce qui est moralement répréhensible.

Ce premier essai⁵⁹ présente ici l'intérêt d'avoir fait défiler, après une expérimentation conforme, mais de façon anticipée, au raisonnement scientifique, et centrée sur la résolution

⁵⁷ *Arrêt de la Cour de Parlement du 8 juin 1763 sur le fait de l'inoculation*, Extrait des registres du Parlement, A Paris, chez P.G. Simon, Imprimeur du Parlement, 1763, p. 3-8.

⁵⁸ E. KANT, *Ecrits sur le corps et l'esprit. Réflexions sur l'inoculation*, 1800 – Traduction par G. CHAMAYOU, GF Flammarion 2007.

⁵⁹ Retenons le mot « essai » comme synonyme ici d'expérimentation médicale.

d'un problème de santé publique, les controverses d'experts, les débats philosophiques, l'intervention des magistrats, les hésitations des pouvoirs publics pour se conclure par l'intervention de l'Administration. Différence importante avec notre époque, la controverse aura duré près d'un siècle.

III. Une transgression : la vaccination

A) De l'intérêt des vaches malades

Informé, comme quelques autres, du fait que les fermières trayeuses de vaches ne contractaient que très rarement la variole, Edward Jenner a l'idée d'une expérimentation. Il existe une maladie des vaches dénommée cow-pox (ou vaccine)⁶⁰, ressemblant à la variole, mais demeurant bénigne. Le contact avec le pus des vésicules des pis des vaches malades transmet la maladie aux trayeuses, qui subissent une atteinte légère, apparemment protectrice. L'interrogation guidant Edward Jenner est la suivante : la variole est plus dangereuse que la variolisation par inoculation, mais la variolisation semble s'avérer plus dangereuse que l'inoculation de la vaccine, celle-ci paraissant tout aussi protectrice. Ce dont il convient de s'assurer.

Membre de diverses sociétés savantes, dont, depuis 1788, la Royal Society, Edward Jenner est un esprit scientifique. Le 14 mai 1796, il inocule le jeune James Phipps avec le pus des vésicules de la trayeuse Sarah Nelmes⁶¹ atteinte de la vaccine.

Postérieurement à ce geste contaminant, il va par deux fois mettre en contact l'enfant avec des malades de la variole sans aucune conséquence. Il estime alors avoir vérifié son hypothèse. Edward Jenner poursuivra cette « vaccination », communiquant à la Royal Society un recensement sur 23 cas dont les conclusions sont acceptées⁶². Puis il consacra sa vie médicale à la popularisation de cette méthode.

Dès 1804, Napoléon 1^{er} fonde la société pour l'extinction de la petite vérole par la propagation de la vaccine⁶³.

En 1840, le Royaume-Uni interdit la variolisation en encourageant la vaccination.

⁶⁰ Vaccine, du latin vacca, vache, ayant donné les mots vaccination, et vaccin, substance inoculée à un être vivant pour l'immuniser ou lutter contre les maladies infectieuses.

⁶¹ L'histoire a également retenu le nom de la vache contaminante, Blossom.

⁶² E. JENNER, An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccine, Communication à la Royal Society 1798.

⁶³ En geste exemplaire, Napoléon 1^{er} fait vacciner son fils, le roi de Rome le 11 mai 1811, et ses soldats.

Toutefois, une controverse oppose rapidement vaccinophiles et vaccinophobes : on reproche à Edward Jenner de n'avoir pas hésité à mettre en péril la vie d'un enfant pour une expérimentation fondée sur des bases scientifiques très succinctes. Pire, il a franchi la barrière des espèces en introduisant dans un corps humain quelque chose venant d'un animal malade, créant ainsi un risque nouveau⁶⁴. Des soupçons pèsent sur les résultats qu'il présente, susceptibles d'avoir été fabriqués pour les besoins de la cause⁶⁵.

Si dans ce cas, la démonstration expérimentale a été possible en ne recourant qu'à un nombre limité de sujets⁶⁶, il n'en demeure pas moins que, dans la plupart des cas, la démonstration expérimentale va nécessiter des effectifs de sujets importants, répartis en au moins deux sous-groupes, exposés à un facteur différent, avec une comparaison à l'intérieur de cette population.

B) Le concept d'essai comparatif

Antérieurement à Jenner, expérimentant sur des séries, d'autres modes de vérifications ont pu être tentées. Le premier essai comparatif « moderne »⁶⁷ de ce genre est très probablement celui réalisé par James Lind, à bord du *HMS Salisbury* en 1747. Là encore, des précurseurs avaient eu l'idée de l'utilisation du citron pour le traitement du scorbut, maladie décimant les équipages des bateaux. James Lind, chirurgien maritime depuis 9 ans, s'efforce de trouver la solution. Il sélectionne 12 marins scorbutiques, compose 6 groupes de 2 à qui différentes hypothèses de traitement sont attribuées. Au bout de 15 jours, les marins recevant citrons et oranges voient leur santé s'améliorer, jusqu'à la guérison. Rien de semblable dans les autres groupes. James Lind publie ses résultats en 1753, dans un traité⁶⁸ qui montre *a posteriori* sa méconnaissance des causes du scorbut, qu'il attribue au froid et à l'humidité, avec des arguments démonstratifs, et un manque de clairvoyance dans l'interprétation de ses

⁶⁴ Les objections des opposants étaient de nature philosophico-théologiques. Mais on a constaté depuis peu que le système immunologique est construit pour rejeter toute substance d'origine animale, et ce, dans un tableau clinique parfois gravissime.

⁶⁵ Les expérimentateurs ne sont pas nécessairement, dès l'origine, d'une grande rigueur dans l'exploitation et la présentation de leurs résultats. On sait aujourd'hui que Grégor Mendel, découvreur des lois de l'hybridation et précurseur de la génétique, avait « optimisé » ses résultats. Pasteur, lui-même, ne recula pas devant la fabrication de données. Toutefois la mise en évidence, beaucoup plus tard, de leurs trucs n'invalidera pas leurs conclusions.

⁶⁶ Voire même un seul : il aura suffi d'un malade, le jeune Henri, 9 ans, pour mettre en évidence l'intérêt des sulfamides dans le traitement de la méningite cérébro-spinale, simplement par le fait qu'il a guéri de cette maladie toujours mortelle (15 juin 1937). D. BOVET, Une chimie qui guérit, Payot 1988, p. 70.

⁶⁷ Ce point de vue est basé sur l'épistémologie du XX^{ème} siècle. Car à la fin du XVIII^{ème}, l'idée même de « preuve scientifique » n'existe pas. Les théories médicales sont encore très imprégnées de celles des « humeurs ». Au reste, les médecins de l'époque n'étaient pas sensibles à ce genre de démonstration, le recours à un aliment étant par trop trivial. Ce n'est que 42 ans plus tard que l'Amirauté britannique rendit obligatoire la consommation d'agrumes sur ses navires.

⁶⁸ J. LIND, *A treatise on the prevention of the scurvy*, C. Rowder Ed. London 1753. E. MARTIN, *Comment Lind n'a pas découvert le traitement contre le scorbut*, Histoire des sciences médicales 2005, 39, 1 : 79-92.

résultats, les propriétés thérapeutiques des agrumes sur le scorbut étant selon lui, liées à l'acidité⁶⁹.

La préfiguration de l'essai comparatif réalisée par James Lind est à rapprocher d'une remarque du mathématicien Pierre-Simon de Laplace dans ses spéculations sur la théorie des probabilités (1814) : « ainsi, pour connaître le meilleur des traitements en usage dans la guérison d'une maladie, il suffit d'éprouver un nombre de malades en rendant les circonstances parfaitement semblables. La supériorité du traitement le plus avantageux se manifestera de plus en plus à mesure que ce nombre s'accroîtra, et le calcul fera connaître la probabilité correspondante de son avantage et du rapport suivant lequel il est supérieur aux autres ».

Cette réflexion annonce l'arrivée des nombres dans l'exploitation des données générées par des expérimentations cliniques, arrivée qui va introduire un facteur important de différenciation entre l'exercice de la médecine et la pratique de l'expérimentation, l'évaluation sur des populations par les lois des probabilités.

IV. L'émergence du nombre en médecine

A) Hasard et probabilités

Emile Littré, en 1883⁷⁰, définit la statistique comme la science du dénombrement en économie politique. Il identifie la statistique médicale comme « le dénombrement de faits se rapportant aux morts, naissances, maladies, épidémies ». Dans une communication à la Royal Society, un médecin écossais, John Arbuthnot, utilise, en 1710, un type de raisonnement bien particulier auquel on donnera plus tard le nom de « test statistique »⁷¹. A l'aide des registres de baptêmes londoniens couvrant la période de 1629 à 1710, présumant l'identité entre nombre de naissances et nombre de baptêmes, il établit par un raisonnement statistique que la supposition⁷² « il y a, dans une année, autant de naissances de garçons que de filles » doit être rejetée.

⁶⁹ Il faudra attendre 1914 pour qu'un lien soit fait entre le scorbut et une carence en vitamine C par une équipe britannique.

⁷⁰ E. LITTRÉ, *Dictionnaire de la langue française*, Hachette Edition de 1883.

⁷¹ Publié en 1712 dans les « Philosophical transactions of the Royal Society » sous le titre « Argument for divine providence taken from the constant regularity observed in the births of both sexes ». A. BOUCKAERT, Le docteur John Arbuthnot, inventeur des tests statistiques, *Histoire des sciences médicales* 1996, 30, 4 : 459-466.

⁷² On dirait aujourd'hui « l'hypothèse nulle », hypothèse testée que l'on pourra être amené à rejeter au terme d'un calcul ou d'une étude, au profit d'une autre, dite hypothèse alternative. B. BEGAUD, *Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie*, 1998, p. 116.

C'est, semble-t-il, la première fois qu'un test de ce type est appliqué à un problème relevant de la biologie et de la médecine⁷³. Dès lors, il est statistiquement légitime d'affirmer que la différence existant, s'agissant des naissances, au bénéfice des enfants mâles dans le courant d'une année, n'est pas liée au hasard. Le hasard seul aurait produit une égalité des sexes à la naissance. Si ce constat statistiquement établi s'impose, les considérations auxquelles il conduit John Arbuthnot n'emporteraient pas aujourd'hui l'adhésion⁷⁴. Car il voit, dans la différence ainsi mise en évidence, le rôle de la Providence divine, visant à prévenir ainsi la plus grande mortalité affectant les hommes, du fait de la chasse et de la guerre. (Il semble considérer que l'importante mortalité infantile de l'époque affecte autant les garçons que les filles). Cette pondération permet à terme d'avoir autant d'hommes que de femmes et par conséquent de conserver le mariage monogame comme facteur d'équilibre pour la société. Il ne fait pas entrer dans son raisonnement les morts féminines résultant ensuite de l'accouchement. Or, à cette époque, la mortalité obstétricale était très largement supérieure à celle résultant des campagnes militaires, les combats n'engageant que des effectifs limités. Il résulte de ces précisions que le raisonnement de ce précurseur est aussi précieux que ses conclusions.

B) La médecine par l'épreuve numérique

L'introduction dans la pratique médicale, en complément de la méthode anatomoclinique portant sur des individus⁷⁵, de la « méthode numérique⁷⁶ » portant elle, sur des populations, est le fait de Pierre Charles Alexandre Louis⁷⁷. Il s'agit de l'utilisation de

⁷³ Très intéressé par les jeux de hasard, convaincu, au contraire de ses contemporains qu'on ne pouvait pas influencer la détermination du sexe d'un enfant à naître, Arbuthnot y voyait une loterie, le sexe de l'enfant étant de toute façon imprévisible. On sait aujourd'hui que le sex-ratio (proportion mâle/femelle) en Europe est de 105/100 à la naissance, et que la détermination du sexe est effectivement une loterie avec une chance sur deux pour chaque solution, ce depuis 1905, date de la découverte du rôle des chromosomes dans la reproduction.

⁷⁴ Ceci permet de souligner que le résultat positif d'un test statistique ne présume en rien de la justesse des conclusions que l'on pourra en tirer, le test ne valant que par rapport à « l'hypothèse nulle », représentation particulière d'un modèle donné que l'on sait imparfait. Les tests statistiques constituent aujourd'hui un outil essentiel de la recherche biomédicale, et font partie de la culture scientifique médicale. Nous verrons plus loin qu'ils se sont développés la plupart du temps en dehors des médecins, que ceux-ci en font souvent un usage inadéquat, la compréhension qu'ils peuvent en avoir restant modeste, et les conduisant à leur accorder une valeur excessive. E.A. GEHAU – N.A. LEMAK, *Statistics in medical research*, Plenum Publishing Corp. 1994.

⁷⁵ Méthode anatomo-clinique. Morgagni, médecin de Padoue (1682-1771) avait pressenti la relation de causalité existant entre certaines lésions constatées à l'autopsie et la symptomatologie observée du vivant du malade. Au début du XIX^{ème} siècle, Bichat, Corvisart, Laënnec, Bayle, Broca poursuivirent cette voie fondatrice de la médecine contemporaine. Selon Bichat : « Ouvrez quelques cadavres et vous verrez aussitôt disparaître l'obscurité que la simple observation n'avait pu dissiper ». Les examens complémentaires de type IRM permettent, de nos jours, ce lien entre symptomatologie et image recueillie, mais la comparaison peut se faire sur un malade vivant. B. BARIETY – C. COURY, *Histoire de la médecine*, Fayard 1963, p. 1158.

⁷⁶ M.D. GRMEK, *Histoire de la pensée médicale en occident*, Tome 3, Seuil 1999, p. 152. G. CHAMAYOU, *Les corps vils. Expérimenter sur les êtres humains aux XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles*, La Découverte 2008, p. 249-264.

⁷⁷ P. C. A. LOUIS (1787-1872) est d'abord parti exercer en Russie où il demeure 8 ans. A son retour en France, il suit un moment l'enseignement de Broussais, mais rejoint les tenants de la méthode anatomo-clinique. Il travaille pendant 6 ans à l'hôpital de la Charité, dans l'ancien service de Laënnec, examinant les observations de tous les malades et pratiquant le plus possible les autopsies.

moyennes arithmétiques sur des séries d'observations cliniques, dans le cas particulier de la saignée. Cette étude serait qualifiée aujourd'hui d'analyse *a posteriori* des résultats d'une thérapeutique. Le but poursuivi par Louis n'est pas d'identifier le meilleur traitement, mais d'apprécier les résultats donnés par le traitement estimé à l'époque « de référence » : la saignée. En procédant par la confrontation aux faits, sans qu'il soit nécessaire de prendre en considération une théorie explicative préalable, ou postérieurement de connaître les raisons du succès ou de l'échec de la thérapeutique évaluée⁷⁸.

L'initiative de Louis s'inscrit dans un contexte médical, politique, économique et philosophique particulier⁷⁹. Doutant de l'intérêt de la saignée, il réalise une étude

De 1814 à 1820, il applique la méthode anatomo-clinique avec rigueur, respect des faits et absence d'idées préconçues. Il prétend qu'avec l'observation d'un nombre suffisamment grand de cas confrontés à l'autopsie, il est possible d'établir des règles générales.

Si Broussais, qu'il affronte, est un dignitaire de la médecine et de l'Université, membre de l'Académie des sciences morales et politiques, commandeur de la Légion d'Honneur, Louis n'est pas un obscur contestataire, mais un membre de l'Académie de médecine, correspondant de l'Académie impériale de Petersburg et de la société médicale d'Edimbourg, président de la société médicale d'observation et lui aussi membre de la Légion d'Honneur.

Il est considéré aujourd'hui comme ayant eu une grande influence sur les médecins scientifiques anglais et américains en santé publique, épidémiologie et biostatistique. A. MORABICA, *P.C.A. Louis and the birth of clinical epidemiology* - J. Clin Epidem. 1996, 49, 12 : 1327-1333.

Son travail a conduit d'une part à la pratique des comparaisons numériques des résultats de traitement, de l'autre à l'établissement et l'interprétation des tables de mortalité. S'opposant à une autorité confirmée avec des arguments jugés inacceptables par ses pairs, il fut dès lors, en France, considéré comme un marginal.

⁷⁸ La théorie des humeurs : Jusqu'à la fin du XVIII^{ème} siècle, la maladie était censée découler d'une « saute d'humeur », d'un déséquilibre en excès ou en manque entre les 4 humeurs circulant dans le corps humain, la bile jaune, la bile noire, le sang, la lymphe ou pituite. La saignée était estimée propre à rétablir l'équilibre. Elle consiste en la soustraction d'un volume donné de sang par section d'une veine (phlébotomie). Pratiquée dès la Grèce antique, elle est tombée en désuétude postérieurement aux travaux de Louis, pour ne plus avoir d'utilisation éventuelle que dans l'œdème aigu du poumon, ou des maladies du sang telles l'hémochromatose, la porphyrie et la polyglobulie.

La sangsue, animal hématophage était un autre moyen de soustraction sanguine. On appliquait les sangsues sur la peau du malade. En 1833, la France importait encore 42 millions de ces petites bestioles.

Signalons qu'un procès en diffamation avait opposé en 1797 le Dr Benjamin Rush, propagateur de la saignée aux USA, surnommé « l'Hippocrate de Pennsylvanie », signataire de la Déclaration d'indépendance, à un journaliste l'accusant de pratiques professionnelles fautives. Rush gagna son procès ... le jour de la mort de Georges Washington, saigné pour pneumopathie par trois élèves de Rush ... In S. SINGH – E. ERNST, *La naissance de la médecine scientifique*, SPS 2011, 295 : 1-17.

⁷⁹ On entre ici dans une controverse technique existant entre deux médecins que tout oppose, même leur caractère, François Broussais et René Laënnec.

Laënnec prône une médecine basée sur l'objectivité des observations cliniques vérifiées ensuite par les faits, dans le cadre des pathologies dites organiques, la lésion étant l'essence même, le moteur, de la maladie affectant l'organe.

Broussais, au contraire, a développé la théorie de la « flegmasie », héritée de la théorie des humeurs. Selon lui, les maladies constituent un ensemble de manifestations morbides dont le processus initial est un phénomène irritatif conduisant à une inflammation des organes solides. L'irritation est le point de départ de toutes les maladies, aussi individualisées qu'elles puissent paraître, et justifie l'utilisation de la saignée, des sangsues, des régimes et des révulsifs visant à rétablir l'équilibre. Santé et maladie ne sont que les deux phases d'un même état, Broussais se ralliant ainsi au principe vital énoncé par John Brown. Rappelons qu'à ce moment de l'histoire de la médecine, le pouvoir pathogène des bactéries est encore ignoré.

Broussais, jacobin, ancien chirurgien militaire est hostile à la Restauration. Laënnec est monarchiste et très catholique. L'astuce de Broussais sera de présenter son traité publié en 1816 « Examen de la doctrine médicale généralement adopté » comme un ouvrage idéologique, salué d'ailleurs comme une révolution de la pensée médicale, et lui assurant certains soutiens (dont celui d'Auguste Comte). Son enseignement s'impose aux

rétrospective, identifiant 77 dossiers de patients présentant une « inflammation pulmonaire » traités par la saignée. Deux groupes sont constitués à partir de ces dossiers conservés en archives, l'un de 41 malades saignés entre le premier et le quatrième jour de la maladie, l'autre de 36, saignés plus tardivement, entre le cinquième et le neuvième jour. Si la saignée est efficace, pense-t-il, les malades saignés précocement devraient aller mieux que les autres. Il apparaît qu'il n'en est rien. La douleur est ressentie pendant 6 jours chez les saignés précocement, la pathologie durant 17 jours. Le groupe traité plus tardivement présente des résultats peu différents : 8 jours pour la douleur, 20 jours pour la pathologie. Toutefois, Louis recense 28 morts. La plupart des sujets décédés ont commencé à être saignés dans la première période et abondamment (3 fois au moins). La mortalité s'avère beaucoup plus faible dans la deuxième période. Louis va communiquer ses résultats en 1828 sous la forme d'un article, puis en 1835 dans un traité⁸⁰. Il précise dans ce dernier ouvrage avoir bien conscience d'aller à l'encontre de « l'opinion commune », mais que, vérifications faites, n'ayant plus de doute sur l'exactitude de ses résultats, il décide de les publier. Il expose plus avant sa méthode : « la plus grande difficulté n'est pas d'indiquer la meilleure méthode de traitement, mais d'apprécier d'une manière rigoureuse l'effet, quel qu'il soit, d'un agent thérapeutique ... et pour y arriver, il est nécessaire de comparer entre eux un assez grand nombre de cas d'une même affection, au même degré, les uns relatifs à des sujets dont la maladie aura été abandonnée à elle-même, les autres à des individus auxquels tels ou tels médicaments auraient été administrés »...Car « il ne s'agit pas d'indiquer à peu près les méthodes qui ont paru avoir plus ou moins de succès, mais de démontrer d'une manière incontestable que tel médicament est utile ou nuisible, qu'il l'est plus ou moins suivant la manière dont on l'emploie ».

Ces commentaires vont soulever d'importantes critiques.

C) Méthode numérique et morale médicale

L'analyse fait apparaître, s'agissant de la saignée, que non seulement le procédé réputé comme efficace et ayant une place importante dans la pratique médicale ne sert à rien, mais qu'il est, par surcroît, dangereux. On peut alors augurer que l'utilisation d'une telle méthode numérique présentée comme objective pourrait faire apparaître qu'il en est de même pour beaucoup de moyens thérapeutiques enseignés et utilisés. Les médecins apparaîtraient ainsi malfaisants par ignorance, utilisant des remèdes comparables à ceux des charlatans. D'où l'hostilité de la communauté médicale à la méthode numérique. Il n'est question ici que de la

médecins de son temps. Broussais a l'intérêt de survivre à Laënnec, ce qui lui donne un atout sur ce dernier, dans leur conflit passé de la médecine à la querelle personnelle et à la confrontation politique.

⁸⁰ P.C.A. LOUIS, Recherches sur les effets de la saignée dans plusieurs maladies inflammatoires, Arch. Générales de médecine 1828, 18 novembre, 321-336. P.C.A. LOUIS, Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie, Librairie de l'Académie royale de médecine 1835.

confiance dont doit bénéficier le médecin vis-à-vis de ses malades, et non de l'intérêt de ceux-ci à recourir à des thérapeutiques éprouvées.

Les conclusions de Louis sont reprises et développées par Jules Gavarret⁸¹ dans ses « Principes généraux de statistique médicale ».

L'auteur s'emploie à justifier l'usage des probabilités en médecine. Selon lui, l'utilisation des statistiques permet de résoudre « deux problèmes fort importants et bien distincts l'un de l'autre :

- déterminer ... la chance moyenne qu'on a de triompher d'une affection en employant telle ou telle médication pour la combattre ;

- classer les différentes médications conseillées par les auteurs contre la même affection d'après les chances moyennes de guérison qui leur sont propres ».

L'apport de Gavarret à l'utilisation des statistiques en médecine est de fournir de longs développements mathématiques concrétisant l'hypothèse, évoquée plus haut, de l'utilisation du calcul de probabilités pour identifier le meilleur traitement d'une maladie. « Il a introduit avec justesse la notion d'intervalle de confiance et celle de test pour toute décision quant à un traitement thérapeutique, notions qui sont aujourd'hui universellement appliquées »⁸².

Face aux opposants à la méthode numérique, arguant de la spécificité de l'individu et de l'impossibilité de l'assimiler à un élément d'une population, il soulignait bien que la méthode ne portait que « sur les chances moyennes et non sur les chances propres à chaque individu », sans parvenir à convaincre les notabilités médicales de l'époque⁸³.

L'essai comparatif ainsi proposé, comportant un groupe témoin, c'est-à-dire non traité, par conséquent laissé « dans un abandon thérapeutique », apparaît contraire à la morale médicale car sacrifiant des malades à la science. Cette hostilité va donc se construire sur des arguments moraux.

Considérée du point de vue de son principe même, l'utilisation de statistiques n'est pas contestable, mais n'est pas applicable à la médecine, pensent les autorités académiques de l'époque. Il ne s'agit pas d'identifier le « meilleur traitement en moyenne », mais celui qu'il convient d'utiliser pour tel malade que l'on prend en charge. C'est l'expérience accumulée

⁸¹ J. GAVARRET, Principes généraux de statistique médicale ou développement des règles qui doivent présider à son emploi, Béchet Jeune et Labbé, Paris, 1840.

⁸² J. LEJEUNE, Statistique inférentielle au fil de l'ouvrage de Jules Gavarret : Histoire et proposition d'activité, IREM de Basse-Normandie, 28 janvier 2012, 1-39. ath.unicaen.fr

⁸³ E. HUTH, Jules Gavarret's principes généraux de statistique médicale, J.R. Soc. Med. 2008, 101 (4) : 205-212.

par le praticien qui le permettra, et non une méthode numérique. L'Art s'oppose ici à la Science. Accepter les chiffres conduit à détrôner le jugement de l'homme de l'Art, et s'avère incompatible avec les particularités du savoir médical. Le médecin a comme rôle de considérer des patients, traités les uns après les autres, et non des populations. Il n'est pas légitime d'expérimenter en jouant avec la santé des malades, et la médecine ne peut pas être expérimentale.

C'est du moins ce que considèrent, en ces temps-là, les grandes figures de la médecine française. Mais Claude Bernard va apporter à leurs affirmations un démenti majeur.

§2. Naissance de l'expérimentation clinique

I. Théorisation de la médecine expérimentale

A) La démarche « hypothético-déductive »

« Conserver la santé et guérir les maladies : tel est le problème que la médecine a posé dès son origine et dont elle poursuit encore la solution scientifique ». Claude Bernard commence par ce rappel son « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale »⁸⁴, initialement destinée à constituer la préface d'un cours de physiologie opératoire. Cet ouvrage, publié en 1865, est composé de trois parties, la première consacrée au « raisonnement expérimental », la suivante traitant de « l'expérimentation chez les êtres vivants », la dernière détaillant des « applications de la méthode expérimentale à l'étude des phénomènes de la vie », partie où l'auteur s'attache à prévenir les critiques qui ne manqueront pas, vis-à-vis de son travail, en évoquant les « obstacles philosophiques que rencontre(ra) la médecine expérimentale ».

Claude Bernard y expose des idées novatrices sur la logique de l'expérimentation humaine, qui permettent d'augurer des difficultés à venir, et qu'il convient de préciser plus avant.

La médecine expérimentale suit une démarche « hypothético-déductive », dont on peut ainsi résumer les étapes : l'observation de faits soulève une question, dont la réponse pourrait être ... l'hypothèse qu'il convient de soumettre à un protocole expérimental ... celui-ci conduisant à produire des résultats, à récolter des données permettant une interprétation ...

⁸⁴ C. BERNARD, Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, Ed. P. Belfond, 1966.

puis le constat que l'hypothèse est retenue, abandonnée ou susceptible d'être remodelée. La méthode expérimentale ne relève que de sa propre logique, et non d'un dogme, d'une croyance ou d'une doctrine préconçue. Elle ne conduit pas à une vérité absolue ou immuable⁸⁵. L'expérimentateur doit, à cet égard, pousser jusqu'à la contre-épreuve, sinon la démarche expérimentale ne sera pas complète.

Claude Bernard différencie une théorie, hypothèse vérifiée après avoir été soumise au contrôle du raisonnement et à la critique expérimentale, d'une « doctrine », un présupposé que l'on considère comme immuable, « point de départ de déductions ultérieures que l'on se croit dispensé de vérifier ».

L'expérimentateur se fonde sur les faits observés pour en envisager d'autres, sans idées préconçues, en exerçant le doute et la liberté d'esprit. Il est à la fois observateur et acteur de faits dont l'un spontané, naturel, sert de point de départ, et l'autre, provoqué par l'expérimentation, conduit à la conclusion.

Les méthodes des sciences physico-chimiques adaptées aux « corps bruts » sont applicables sur les êtres vivants, de façon plus complexe et plus difficile, en particulier lorsque l'homme est l'objet de l'étude. Le physiologiste et le médecin ne doivent jamais oublier qu'à la différence des corps bruts, l'être vivant forme une individualité, mais que les résultats observés ne prendront leur sens qu'à l'échelle de populations, d'abord celle qui permet de les analyser, puis celle, plus grande, à qui ils vont être extrapolés. Tout l'enjeu va être de concilier deux légitimités différentes : l'expérimentation sur des populations et la pratique médicale portant sur des individus.

« Les faits particuliers ne sont jamais scientifiques, la généralisation seule peut constituer la science »⁸⁶ ... « Le médecin n'est pas le médecin des êtres vivants en général, pas le médecin du genre humain, mais bien le médecin de l'individu, de plus, le médecin d'un individu dans certaines conditions morbides qui lui sont spéciales »⁸⁷ ... « le médecin abordant la variété doit toujours chercher à la déterminer dans ses études et à la comprendre dans ses généralisations ».

⁸⁵ KARL POPPER (1902-1994) a établi qu'une hypothèse n'est scientifique que si elle est « réfutable ». Pour lui, l'intelligence humaine peut concevoir une infinité de théories, et formuler des lois générales à partir de l'observation d'un nombre plus ou moins grand de cas particuliers. Dans ce phénomène d'induction, les prémices peuvent être exactes mais les conclusions erronées. L'objectif de la science est de rechercher des théories correspondant à la structure de la réalité. Une théorie doit toujours être confrontée à l'observation puis à l'expérimentation. S'il est impossible de concevoir une expérimentation susceptible de réfuter un énoncé, celui-ci n'est pas du domaine de la science. La séparation entre énoncé scientifique et théorie métaphysique est cette réfutabilité. Toutefois, l'expérimentation n'a pas pour fonction de prouver qu'une théorie scientifique est vraie. Elle peut seulement dire soit qu'elle est fausse, soit qu'elle n'est pas contredite.

⁸⁶ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 158.

⁸⁷ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 159.

Claude Bernard reprend différents tests et interventions pratiqués sur l'homme de l'Antiquité à son présent, et notamment l'essor de la vivisection, pour s'interroger sur l'existence d'un droit à pratiquer l'expérimentation sur le vivant, et sur l'être humain en particulier. « On a le devoir et, par conséquent, le droit de pratiquer sur l'homme une expérience⁸⁸ toutes les fois qu'elle peut lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel »⁸⁹. Mais ce droit n'est pas sans limite : « le principe de moralité médicale consiste à ne jamais pratiquer sur un homme une expérience qui ne pourrait que lui être nuisible à un degré quelconque, bien que le résultat peut intéresser beaucoup la science, c'est-à-dire la santé des autres. Mais cela n'empêche pas qu'en faisant les expériences, toujours exclusivement au point de vue de l'intérêt du malade qui les subit, elles ne tournent en même temps au profit de la science »⁹⁰. Quant à l'idée de pratiquer des expérimentations sur les condamnés à mort, il est formel : « les idées de la morale moderne réprouvent ces tentatives⁹¹ ; je partage complètement ces idées, cependant je considère comme très utile à la science et parfaitement permis de faire des recherches après la décapitation. ... La morale ne défend pas de faire des expériences sur son prochain ni sur soi-même ... La morale chrétienne ne défend qu'une seule chose, c'est de faire du mal à son prochain. Donc, parmi les expériences qu'on peut tenter sur l'homme, celles qui ne peuvent que nuire sont défendues, celles qui sont innocentes sont permises et celles qui peuvent faire du bien sont recommandées »⁸⁹.

Ces affirmations soulèvent la question de l'incertitude pesant sur les situations expérimentales, particulièrement celles relatives au risque, interrogation demeurant d'actualité et que Claude Bernard ne résout nullement ici.

Remarquant que « les médecins font déjà trop d'expériences dangereuses sur les hommes avant de les avoir étudiées soigneusement [au préalable] sur les animaux », il se fait catégorique : « je n'admets pas qu'il soit moral d'essayer sur les malades dans les hôpitaux des remèdes plus ou moins dangereux ou actifs sans qu'on les ait préalablement expérimentés sur les chiens »⁹². Car, pour lui, le droit d'expérimenter sur les animaux est un droit entier et absolu. « S'il est immoral de faire sur l'homme une expérience dès qu'elle est dangereuse pour lui, quoique le résultat puisse être utile aux autres, il est essentiellement moral de faire

⁸⁸ CLAUDE BERNARD utilise le mot « expérience » dans deux sens, d'une part l'expérience acquise par le médecin ou le chercheur au cours de sa carrière, le sens original, d'autre part il l'emploie pour évoquer les modalités opératoires de la vérification expérimentale, p. 34.

⁸⁹ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 174.

⁹⁰ On peut regretter que Claude Bernard ne se soit pas posé la question « la médecine expérimentale est-elle encore de la médecine ? ». Il aurait répondu oui, puisqu'il semble, dans cette phrase, mettre l'intérêt du malade avant le but de l'expérimentation qui est de recueillir des données permettant d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse de départ.

⁹¹ LOUIS PASTEUR, dans sa lettre du 22 septembre 1884 à l'empereur du Brésil, Pedro II, penche vers cette utilisation, en particulier pour la lutte contre le choléra.

⁹² CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 176.

sur un animal des expériences, quoique douloureuses et dangereuses pour lui, dès qu'elles peuvent être utiles pour l'homme »⁹³.

S'agissant de l'emploi des statistiques en médecine expérimentale, Claude Bernard n'ignore pas que « l'application des mathématiques aux phénomènes naturels est le but de toutes sciences »⁹⁴ mais il considère que cet outil ne se prête pas exactement à l'état débutant de la médecine scientifique. L'usage des moyennes n'est ici applicable qu'à des données numériques variant très peu, parfaitement déterminées et simples. Or, le champ de la médecine comporte encore beaucoup trop de données indéterminées. Si l'on fait jouer un grand rôle aux statistiques en médecine, il apparaît que les conditions de son utilisation n'y sont pas remplies, du fait, en particulier, de l'imprécision des mesures. « Tous ceux qui connaissent les hôpitaux savent de quelles causes d'erreurs grossières ont pu être empreintes les déterminations qui servent de base à la statistique. Très souvent le nom des maladies a été donné au hasard, soit parce que le diagnostic était obscur, soit parce que la cause de mort a été inscrite sans y attacher aucune importance scientifique, par un élève qui n'avait pas vu le malade ou une personne de l'administration ». Et d'ailleurs, « jamais deux malades ne se ressemblent exactement, d'où il résulte que la moyenne ou le rapport que l'on déduira de la comparaison des faits, sera sujet à contestations » ...

« On obtiendra par la statistique une conjecture avec une probabilité plus ou moins grande, sur un cas donné, mais jamais une certitude, jamais une détermination absolue »⁹⁵ et ce qu'il importe au médecin de savoir, ce n'est pas cette probabilité plus ou moins grande, mais si son malade guérira.

C) La médecine expérimentale, dernière étape du progrès

Claude Bernard va positionner cette médecine expérimentale dont il définit la méthode dans le *continuum* de son évolution. Est tout d'abord apparue la médecine d'observation, « c'est-à-dire une médecine capable de prévoir le cours et l'issue des maladies, mais ne devant pas agir directement sur elles ». Puis il y eut les médecins empiriques « agissant plus ou moins aveuglément ». L'empirisme n'est que l'expérience, inconsciente ou non raisonnée, acquise par l'observation journalière des faits « mais n'étant pas encore parvenue à la démarche scientifique ». L'empirisme est, en fait, le premier pas fait vers la médecine expérimentale qui, elle, « a la prétention de connaître les lois de l'organisme sain et malade, de manière non seulement à prévoir les phénomènes, mais aussi de façon à pouvoir les régler et les modifier dans certaines limites ».

⁹³ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 230.

⁹⁴ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 229.

⁹⁵ Aujourd'hui les pharmacologues et les investigateurs cliniciens ont su apprivoiser cette notion de probabilité, l'analyse statistique portant sur des populations et non sur des individus, sans jamais parvenir à une certitude.

« L'empirisme, c'est-à-dire l'observation ou l'expérience fortuite, a été à l'origine de toutes les sciences ... mais n'est un état permanent dans aucune ... Aujourd'hui, la pratique médicale est empirique dans le plus grand nombre de cas, mais cela ne veut pas dire que la médecine ne sortira jamais de l'empirisme. Elle en sortira plus difficilement, à cause de la complexité des phénomènes, mais c'est une raison pour redoubler d'efforts pour entrer dans la voie scientifique »⁹⁶.

S'agissant de la thérapeutique, Claude Bernard le rappelle : « tout le monde sait que le hasard a été le premier promoteur de la science thérapeutique, et que c'est par hasard qu'on a observé les effets de la plupart des médicaments. Souvent, les idées ont guidé le médecin dans ses tentatives, et il faut dire aussi que souvent c'était des théories ou des idées les plus étranges ou les plus absurdes »^{97 98}.

Dans le domaine de la thérapeutique, rien ne doit être rejeté, mais tout ce qui est disponible doit être soumis à la logique expérimentale, seule façon d'identifier les médicaments utiles. « Tous les jours, on peut se faire les plus grandes illusions sur la valeur d'un traitement, si l'on n'a pas recours à l'expérience comparative »⁹⁹.

« Ce mérite de l'investigateur consiste à poursuivre dans une expérience ce qu'il cherche, mais à voir en même temps ce qu'il ne cherchait pas »¹⁰⁰.

D) Claude Bernard se heurte à l'hostilité des médecins de son temps

La médecine expérimentale, au moment où Claude Bernard écrit ces lignes, n'est pas encore constituée, mais grâce à sa démarche particulière, elle va mettre en avant qu'elle se fonde sur des raisonnements scientifiques. Elle se présentera comme ne répondant à aucune doctrine médicale ni à aucun système philosophique, « l'avènement de la médecine expérimentale aura pour résultat de faire disparaître de la science toutes les vues individuelles,

⁹⁶ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 358

⁹⁷ L.S. KING, The road to scientific therapy, « signatures », « sympathy », and controlled experiment, JAMA 1966, 197, 4: 92-98

⁹⁸ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 321

⁹⁹ Claude Bernard reprend ici, à titre d'exemple, l'expérimentation de Pierre Charles Alexandre Louis « un exemple récent relatif au traitement de la pneumonie. L'expérience comparative a montré en effet que le traitement de la pneumonie par la saignée, que l'on croyait efficace, n'est qu'une illusion thérapeutique ». CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 325.

¹⁰⁰ La découverte de la pénicilline est placée en archétype de ces trouvailles heureuses et inattendues. Les anglosaxons utilisent le terme « serendipity » de nos jours, pour dénommer la découverte accidentelle de ce que l'on ne cherchait pas, mais également celle, certes inattendue, mais offerte à un esprit curieux, perspicace et « préparé ». J. BEAULIEU, Une formule étrange : guerres + négligence = pénicilline, Médecine 2013 : 329-330.

CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 321.

pour les remplacer par des théories impersonnelles et générales ... coordination régulière des faits fournis par l'expérience »¹⁰¹.

Cette œuvre majeure va faire l'objet, chez les cliniciens de son époque, d'une grande indifférence, voire parfois d'une nette hostilité, et du côté des « naturalistes »¹⁰² d'une franche réprobation. Car cette médecine d'observation héritée d'Hippocrate regroupait encore de nombreux praticiens, dans une époque où l'arsenal thérapeutique était d'une grande indigence¹⁰³. « L'affaire se résume ainsi : les médecins calomniés auraient méconnu [Claude Bernard] et le grand physiologiste les auraient calomniés », leur reprochant « de masquer leur ignorance de charlatanisme involontaire ».

On peut opposer, en référence à la méthodologie proposée par Claude Bernard, la mise au point de la variolisation réalisée par Hans Sloane ou la vaccination de Edward Jenner avec la vaccination antirabique tentée par Louis Pasteur le 6 juillet 1885. Les deux premiers, de façon empirique, agissent à partir d'un fait d'observation tout en ignorant les facteurs expliquant la maladie qu'ils prétendent prévenir, et les raisons de l'efficacité de leur procédé. Louis Pasteur, lui, se préoccupe d'abord d'identifier la cause (le déterminisme) de la maladie, isole le germe, le cultive, tente ensuite (et y parvient) de reproduire la maladie chez l'animal, atténue enfin la virulence du germe avant de l'injecter à l'homme. Il le fait sur un enfant dont la mort est, de toute façon, certaine, le jeune Joseph Meister, « démontrant que pour l'homme armé de la méthode expérimentale telle que la maniait Pasteur, il n'était désormais plus rien d'impossible »¹⁰⁴.

¹⁰¹ CLAUDE BERNARD, Introduction à la médecine expérimentale, p. 334

¹⁰² R. HOMBOURGER, *Claude Bernard : la profession de foi*, Presse Médicale 1992, 21, 17 : 789-790

¹⁰³ J. LEONARD, La vie quotidienne du médecin de province au XIX siècle, Hachette 1977, p. 57-58.

¹⁰⁴ P. VALÉRY-RADOT, *Pasteur, images de sa vie*, Hachette 1967, p. 50.

Beaucoup des innovations méthodologiques en matière d'expérimentation au XIXème siècle visent les pathologies infectieuses, les flambées épidémiques, variole, choléra, dysenterie, fièvre typhoïde, syphilis, etc, celles-ci étant à cette époque de véritables fléaux. Les mécanismes intimes de la protection vaccinale ne seront identifiés qu'à la fin du XXème siècle avec le développement de l'immunologie. Cette ignorance n'a pas empêché l'inféctiologie d'être un champ d'expérimentation au XIXème, notamment dans le domaine des vaccins. Ce qui n'a pas été sans accidents. Eminent bactériologiste et vénéréologue, Albert Neisser envisagea, en 1900, de développer un vaccin immunisant contre la syphilis. Dix prostituées furent contaminées artificiellement sans avoir été informées de la nature du protocole mis en place. Le retentissement de cette affaire fut tel, du point de vue judiciaire, parlementaire et réglementaire, que la Prusse encadra par une circulaire ministérielle les recherches médicales.

Elle récidiva en 1931, suite au plus grand accident connu lié à la vaccination préventive contre la tuberculose, à Lübeck : 72 enfants moururent après l'administration de bacilles rendus virulents. Une directive énonça, le 28 février 1931, postérieurement au procès qui suivit l'accident, des règles relatives à l'expérimentation humaine

II. La médecine expérimentale appliquée à la thérapeutique

A) La première norme en matière d'expérimentation humaine sera méthodologique

L'essai comparatif de médicaments¹⁰⁵, pressenti par Laplace, établi par Gavarret et recommandé par Claude Bernard, pose la question du comparateur ... question qui va confirmer l'intérêt des tests statistiques, soulever d'importantes interrogations morales, conduire à des protocoles précis, et séparer de plus en plus la médecine expérimentale de la médecine de soins. Pour autant, les acteurs ne seront pas nécessairement conscients des différences existant entre ces deux pratiques, différences pourtant importantes du point de vue social et, *in fine*, juridique.

Souhaitant apprécier l'efficacité d'un sérum antidiphtérique¹⁰⁶, Johannes Fibiger a l'idée d'organiser, en 1898, une comparaison. Deux groupes de malades sont constitués, recevant tous les deux le traitement classique à l'époque (antiseptiques, astringents)¹⁰⁷. L'un des groupes fait l'objet, en plus, de deux injections quotidiennes de sérum antidiphtérique. Le critère principal de jugement est le décès. Les traitements A (traitement classique) et B (traitement classique plus sérothérapie) sont administrés au hasard¹⁰⁸. A la fin de l'essai, on recense dans le groupe A 30 décès sur 245 patients traités, dans le groupe B 8 décès sur 239 patients. Du point de vue du raisonnement médical, l'un et l'autre groupe ont été traités selon les règles de l'art, le groupe B ayant reçu par surcroît le traitement expérimental dont la valeur thérapeutique était incertaine lors de la construction du protocole¹⁰⁹ mais dont l'expérimentation met en évidence l'intérêt, par une comparaison simple.

L'importance méthodologique de cette attribution au hasard ne sera perçue par les statisticiens que 30 ans plus tard. Dès lors, elle fera naître de nombreuses critiques et

¹⁰⁵ On doit à l'ordonnance du 8 août 1816 la création d'un « code des médicaments ou pharmacopée française ». Ce recueil rassemble les compositions physiques ou chimiques des remèdes utilisés à cette époque par les pharmaciens, sans pour autant établir des preuves d'efficacité. Il permettait néanmoins de lutter contre les fraudes et le charlatanisme. Sa 11^{ème} édition, datée du 1^{er} juillet 2012, constitue la nomenclature des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments.

¹⁰⁶ Maladie infantile meurtrière, la diphtérie fait, à partir de 1884, l'objet de recherches d'équipes concurrentes, Edwin Klebs, qui remarque le germe, Friedrich Löffler, de l'équipe Koch, qui l'isole, Emile Roux, de l'équipe Pasteur ou Alexandre Yersin qui travaillent sur la sérothérapie ...

¹⁰⁷ M. KABA, La diphtérie à Genève à la fin du XIX^{ème} siècle : l'entrée en scène de la bactériologie et l'emploi de la sérothérapie, Gesnerus 2004, 61 : 37-56.

¹⁰⁸ P. ARMITAGE, *Trials and errors: the emergence of clinical statistics*, Royal stat. Society 1983, 146, 4: 321-334.

¹⁰⁹ On appelle « protocole », en matière d'essai clinique, le texte organisant *a priori* les conditions de l'essai : but, méthode, populations concernées, critère de jugement, critères dits « secondaires », modalités de l'analyse statistique des résultats.

objections morales. La randomisation (de l'anglais *random* : hasard) permet d'introduire un élément aléatoire dans une comparaison entre deux groupes de sujets, affectés par tirage au sort à l'un ou l'autre des traitements testés :

- les tests statistiques supposent que les différences entre les individus sont réparties au hasard. Il faut que le hasard intervienne réellement ... d'où le tirage au sort présidant à l'attribution des traitements ;

- le caractère imprévisible du tirage au sort évite le risque de sélection de sujets influencés par la connaissance du traitement qu'ils vont recevoir.

Un tel essai procède de différents paris, pari sur l'existence d'une supériorité d'un des traitements attribués sur l'autre, pari sur la taille de la différence escomptée, qui va indiquer le nombre de sujets à inclure dans l'un et l'autre groupes, pari sur le bon contrôle des biais susceptibles de conduire à des conclusions erronées, pari sur l'intérêt clinique de la différence qui pourra apparaître, pari, enfin, que la variable retenue comme critère de jugement est distribuée, dans la population, de façon « gaussienne ».

B) Le placebo n'est pas une absence de traitement

Autre façon d'organiser une comparaison « traité/non traité », l'utilisation d'un placebo. Son premier usage dans un protocole expérimental semble être¹¹⁰ l'essai conduit en 1916 par David Macht, réalisant des tests d'analgésie chez des sujets recevant en injection sous-cutanée, au hasard, de l'opium ou un placebo. Il ne s'agit pas là de patients traités mais d'un essai de pharmacologie expérimentale.

Le mot placebo figure pour la 1^{ère} fois dans un dictionnaire en 1811. Le *Hooper's medical dictionary* le définit ainsi : « qualificatif donné à toute médication prescrite plus pour plaire au malade que lui être utile ».

Cette définition s'applique en médecine praticienne¹¹¹ où se manifeste « l'effet placebo »¹¹², amélioration ou disparition de certains symptômes ressentis par un sujet « placebo sensible », suite à l'administration d'une substance pharmacologiquement inerte mais présentant les aspects d'un médicament et s'insérant dans une prescription médicale. La personnalité du sujet intervient dans l'effet observé. Il peut s'agir paradoxalement d'un « effet

¹¹⁰ P.P. DE DEYN – R. D'HOOGHE, *Placebo in clinical practice and research*, Journ. of Med. Ethics 1996, 22: 140-146.

¹¹¹ P. KISSEL – D. BARRUCAND, *Le placebo et la pratique médicale*, Cahiers Collège de médecine 1966, 7, 9 545-551.

¹¹² Cf Titre préliminaire, Introduction

nocebo », car la substance inerte peut provoquer des effets indésirables, ressemblant souvent à ceux déclenchés par les médicaments antérieurement pris par le malade, et que le placebo remplace¹¹³.

Dans les essais cliniques¹¹⁴, le placebo a un rôle différent. Il va permettre de comparer les éventuels effets d'une préparation ayant tous les aspects physiques du produit testé sans en avoir les propriétés pharmacologiques, à ceux induits par ce dernier. Il s'agit d'égaliser les conséquences, dans l'un et l'autre des groupes comparés, des influences suggestives. Si les tests statistiques ne font apparaître aucune supériorité du produit testé sur les critères de jugement retenus, cela peut signifier, soit que le nombre de sujets inclus dans chacun des groupes ne permet pas de conclure, soit que le produit testé ne provoque pas l'effet attendu, soit que le critère retenu pour la comparaison n'est pas judicieux.

Un protocole expérimental de ce type nécessite le calcul *a priori* du nombre de sujets nécessaire à l'apparition de la différence attendue (espérée, proposée). Celle-ci doit être cliniquement significative, mais elle est souvent surestimée, conduisant à des effectifs trop faibles pour pouvoir en tirer des conclusions.

L'usage du placebo dans les essais cliniques a fait, et fait toujours, l'objet de débats sur lesquels il sera nécessaire de revenir lors de l'évocation des aspects éthiques de l'expérimentation humaine¹¹⁵.

Si Macht utilisait, dans ses tests pharmacologiques sur les propriétés analgésiques de l'opium, le placebo comme produit pharmacologiquement neutre chez des sujets sains, celui-ci peut être utilisé, dans un essai clinique, comme pseudo-traitement chez des malades. Le but n'est pas d'agir sur une symptomatologie placebo sensible, mais de feindre de traiter des patients qui, en réalité, ne le seront pas.

Un pseudo traitement figure dans l'étude entreprise en 1931 par James Burns Amberson, dans le but de mettre en évidence l'intérêt de la sanocrysin¹¹⁶ dans le traitement de

¹¹³ Dans un essai visant des pathologies évoluant par épisodes, le malade peut être inclus dans la situation expérimentale lors d'une nouvelle « poussée », après avoir été traité précédemment par des médicaments classiques dont il a pu ressentir des effets indésirables ... qu'il ressent à nouveau lors de la prise d'un placebo qu'il croit être un traitement.

¹¹⁴ P. DUCHENE-MARRULAZ, *Le placebo*, Thérapie 1979, 34 : 411-421. B. LACHAUX – P. LEMOINE, *Placebo : un médicament qui cherche sa vérité*, Mc Graw-Hill 1988.

¹¹⁵ Le placebo peut être administré, lors d'un essai clinique, pendant une période fixe (généralement une quinzaine de jours) à l'exception de tout traitement, afin d'éliminer les patients dont les symptômes s'améliorent sous placebo (dits placebo répondeurs). Seuls les patients non-placebo répondeurs seront inclus à l'issue de cette période, dans l'un ou l'autre groupe recevant un des traitements comparés. Autre possibilité, la plupart des patients susceptibles d'être inclus dans un essai recevant déjà un traitement visant la maladie cible de l'essai dont ils sont porteurs, une période placebo sera ménagée, afin de laisser le temps à leur organisme d'éliminer toute trace de ce traitement, avant de leur administrer l'un ou l'autre des traitements comparés (cette période est dite « wash-out », ou période de « lavage »). L'une et l'autre de ces possibilités soulèvent une question éthique particulière, l'exposition d'un malade à une rupture de traitement efficace, avant la situation d'essai.

la tuberculose¹¹⁷. Le protocole détermine la comparaison entre deux groupes de 12 patients tuberculeux, l'un traité par le produit testé, l'autre non traité.

Le critère d'évaluation est radiographique. La répartition des patients dans un groupe ou dans l'autre est assurée par une infirmière tirant à pile ou face. Les évaluateurs radiographistes ignorent qui a reçu le traitement et interprètent les radiographies de façon purement factuelle. Toutefois, pour ne pas donner aux patients non traités l'impression d'un abandon thérapeutique, ceux-ci font l'objet d'un simulacre, sous la forme d'une injection d'eau distillée quotidienne. Au cours de l'essai, les cliniciens ne manqueront pas d'identifier certains patients recevant le produit testé en raison de la survenue d'effets indésirables. Toutefois, puisque l'évaluation est faite par d'autres personnes que les médecins sur des critères objectifs (radiographies), ceci n'entraîne aucun risque de biais d'interprétation.

L'utilisation du placebo est ici purement psychologique, masquant une absence de traitement, ce dont, évidemment, les patients concernés n'ont pas été informés.

Le premier essai contre placebo explicitement construit ainsi dans un but méthodologique est réalisé par Harold S. Diehl en 1938¹¹⁸. L'utilisation d'un placebo, en matière de développement clinique, présente un double avantage : méthodologique et économique. Son effet thérapeutique limité permet de mettre en évidence la supériorité d'action d'un candidat médicament de façon plus probante que si il était comparé à un produit voisin supposé ou reconnu actif, présent sur le marché, ayant une activité pharmacologique spécifique évaluée. La démonstration nécessite l'inclusion d'un nombre beaucoup plus modeste de malades qu'une comparaison de deux médicaments.

Conséquence directe, le budget financier global de l'opération est beaucoup plus faible, chaque observation clinique représentant un coût associant celui de la prestation du médecin expérimentateur impliqué et les frais techniques.

¹¹⁶ La sanocrysin est un thiosulfate, constituant l'un des premiers traitements validés, utilisé dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. G.G. KAYNE, The use of sanocrysin in the treatment of pulmonary tuberculosis, Proc. R. Soc. Med 1935, (11) : 1463-1468.

¹¹⁷ J. B. AMBERSON – B. MAC MAHON – M. PINNE, A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis, Am. Rev. Tuberc. 1931, 24 : 401.

¹¹⁸ H.S. DIEHL – A.B. BAKER – D.W. CORWAN, Cold vaccines an evaluation based on controlled study, « The students in the control groups were treated in exactly the same manner as those in the experimental group, but received placebo instead of vaccine », JAMA 1938, 111 (13): 1168-1173.

III. La démonstration statistique supplante l'appréciation clinique individuelle

La première démarche normative, s'agissant de l'expérimentation humaine, et tout particulièrement de l'évaluation thérapeutique, est donc méthodologique. Il s'agit de mettre en place des processus conduisant à l'obtention de résultats fiables, dont la robustesse va dépendre des tests statistiques utilisés. Il n'apparaît pas que les aspects relatifs à la protection des personnes aient été une préoccupation des chercheurs concernés. D'un côté, la plupart ne sont pas médecins, de l'autre la situation expérimentale étant considérée comme une variante particulière de la pratique médicale, les règles s'appliquant en la circonstance sont celles propres à l'exercice médical.

A) Comment apprivoiser le hasard

L'usage conduisant à pratiquer un tirage au sort des patients participant à un essai clinique, à qui va être attribué soit le produit expérimenté, soit un produit dit de référence (qu'on le considère comme un traitement confirmé, ou comme le traitement le plus fréquemment utilisé, ou encore le seul traitement disponible), soit un placebo, trouve son origine dans une expérimentation réalisée en agronomie par un biologiste statisticien, Ronald Aylmer Fisher¹¹⁹ au cours des années 1930. Lors de la réalisation de l'évaluation d'un nouvel engrais chimique, il prend en considération plusieurs constatations qui vont permettre ici d'explicitier quelques données élémentaires du raisonnement statistique en pharmacologie clinique¹²⁰ :

- premier élément, la variabilité du vivant : un plant ne pousse pas de façon régulière et continue, ce qui caractérise une « variabilité individuelle ». Si l'on relève la croissance de plusieurs plants, on constate que tous les plans ne poussent pas, au fil du temps, de manière identique, il y a donc une « variabilité inter individuelle ». On peut cependant apprécier la vitesse moyenne de croissance d'une espèce végétale donnée, sa « variance » ;

- deuxième élément, le caractère multifactoriel de la croissance d'un plant dans la nature. Pour évaluer les effets de l'engrais, on pourrait séparer un champ en deux parties, d'un côté les plants sur lesquels l'engrais sera appliqué, de l'autre les plants ne recevant aucun engrais. Mais il s'avère que le résultat de l'expérimentation sur la croissance des plants ne dépend pas seulement de la présence ou de l'absence d'engrais et de sa qualité, mais également de nombreux facteurs impossibles à quantifier qu'induit la variabilité des conditions liées à l'environnement, l'ensoleillement, la composition du sol, l'arrosage, etc. Si

¹¹⁹ R.A. FISCHER, *The design of experiments*, Oliver and Boyd 1935.

¹²⁰ H.M. MARKS, L'irruption de la preuve statistique en médecine, *La Recherche* 1999, 316 : 76-81.

l'on répartit l'engrais au hasard sur certains plants du champ, on peut calculer la probabilité pour que les résultats observés sur la croissance des plants soient dus à ces variations de facteurs aléatoires plutôt qu'à la qualité de l'engrais.

L'expérimentateur peut contrôler le facteur « présence » ou « absence d'engrais », identifier les plants « engraisés » et les plants non engraisés, mais il ne maîtrise pas les autres facteurs. La répartition au hasard (randomisation) permet d'envisager de façon aléatoire le facteur maîtrisé et les facteurs non maîtrisables.

Selon Ronald Fisher, la randomisation prend toute sa valeur en ce qu'elle permet d'appliquer de façon rigoureuse les tests mesurant la signification statistique. On peut ainsi savoir « si cette cause d'erreur (la place du plant dans le champ) va apparaître dans la moyenne avec un signe positif ou négatif. Comme chaque facteur d'erreur a une chance égale et indépendante d'être positif ou négatif, l'erreur de notre moyenne sera nécessairement répartie selon une courbe ... symétrique, puisqu'à chaque erreur positive correspond une erreur négative égale qui, comme notre procédure le garantit, se produira avec la même probabilité »¹¹⁹. La mise en œuvre de la randomisation rend donc possible les calculs de probabilité, car, faute de pouvoir s'affranchir du hasard, on va chercher à en minimiser l'influence ;

- troisième élément, en fonction de l'estimation de la variance des données à l'aide de mesures préalables à l'expérimentation envisagée, on peut calculer le nombre de données à collecter pour atteindre la puissance statistique¹²¹ désirée, et, par conséquent, le nombre de plants à impliquer dans l'étude.

A la fin de l'expérimentation, le statisticien dispose de deux séries de mesures de croissance des plants conduisant à l'estimation de la croissance moyenne « avec engrais » et de la croissance moyenne « sans engrais ». Toutefois, le résultat observé peut être entaché d'erreurs :

- l'erreur statistique de première espèce (dite α), induite par les fluctuations aléatoires d'échantillonnage, conduisant à conclure à l'existence d'une différence qui (en fait) n'existe pas ;

- à l'opposé, les fluctuations aléatoires pouvant faire disparaître une différence qui existe pourtant, erreur statistique de deuxième espèce (dite β).

¹²¹ La puissance d'un test statistique exprime la probabilité de détecter une différence lorsqu'elle existe réellement. La puissance statistique choisie dépend du nombre de sujets inclus et de l'importance de l'effet pharmacologique dont est porteur le produit testé.

B) Quelques rudiments de statistiques

Considérons maintenant le cas où l'on observe une différence entre les deux croissances moyennes en faveur du groupe de plants ayant reçu l'engrais. Le constat de cette différence conduit à deux éventualités :

- cette différence observée est due uniquement au hasard, et, en réalité, n'existe pas ;
- cette différence est la conséquence directe d'une réelle différence entre les deux groupes : la « présence de l'engrais ».

Si l'on ne pouvait choisir entre ces deux hypothèses, il ne serait pas possible de conclure quant à l'intérêt réel de l'engrais. Un risque d'erreur inconnu vicierait toute décision quant à la commercialisation de l'engrais.

Toutefois, devant la différence observée, le test d'hypothèse va permettre de prendre position. Ce test statistique permet de calculer la probabilité que l'on aurait d'observer ce résultat si, en réalité, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Cette hypothèse $A=B$ est appelée « hypothèse nulle », et la probabilité est identifiée par la lettre « p ». Le niveau de probabilité permet une quantification du risque de faire une erreur de première espèce si l'on décidait de conclure à la réalité de la différence entre les groupes A et B, c'est-à-dire de rejeter l'hypothèse nulle. « p » est la probabilité d'obtenir le résultat observé si l'hypothèse nulle est vraie. On peut estimer qu'elle correspond à la probabilité que la différence observée soit due au seul hasard, et, par conséquent, que l'engrais est probablement inefficace.

Il est convenu¹²² que dans la plupart des comparaisons de ce type, le risque acceptable d'erreur de conclure à tort est de 5 %, soit $p \leq 0,05$. On accepte alors qu'il y a 5 chances sur 100 pour que la différence constatée ne soit pas liée à l'engrais mais à l'intervention du hasard, et par conséquent, qu'il y a 95 chances sur 100 pour que la différence soit liée à la présence d'engrais, ce qui conduit à conclure à son efficacité.

¹²² « il est convenu » : dans la plupart des cas, le professionnel de santé confronté à une publication rapportant les résultats d'une expérimentation clinique va, par une habitude de lecture rapide, se diriger vers le petit « p » pour s'assurer qu'il est bien inférieur ou égal à 5 %, considérant ce pourcentage comme la séparation entre « la lumière et les ténèbres ». Rappelons, à cet égard, qu'un petit « p » à 0 % est illusoire. On pourrait tout aussi bien choisir de prendre un risque de se tromper à 10, 15, 20 %. Ce qui peut se voir pour certaines maladies graves n'ayant pas encore de thérapeutique validée. Les comités de lecture des revues scientifiques, les commissions d'autorisation de mise sur le marché, comme la majorité des experts du domaine, ont décidé de ne retenir comme susceptible de constituer un résultat acceptable, que ceux à $p \leq 0,05$. Le promoteur d'un essai clinique va donc choisir de prendre ce risque de se tromper à $p \leq 0,05$.

Lorsque $p \leq 0,05$ %, la différence sera dite « statistiquement significative », c'est-à-dire suffisamment importante par rapport aux fluctuations aléatoires pour que sa probabilité d'être observée en l'absence de réelle différence soit inférieure au seuil de 5 %.

A l'inverse, si $p \geq 0,05$ %, la différence observée n'est pas « statistiquement significative », elle n'est pas suffisamment importante par rapport aux fluctuations aléatoires pour que l'on puisse raisonnablement exclure qu'elle est la conséquence du hasard.

Mais une différence non significative n'est pas synonyme d'absence d'effet. La comparaison est peut-être insuffisamment puissante pour mettre en évidence une différence réelle. La puissance statistique d'une comparaison est la probabilité d'obtenir un résultat statistiquement significatif par l'application d'un produit efficace.

Elle dépend de divers paramètres, la taille de l'effet à mettre en évidence, la taille des groupes constitués (le nombre de plants inclus) dans l'essai, la fréquence de base de l'événement (ici la croissance du plant) avec ou sans engrais. Lorsque le critère de jugement¹²³ est continu, c'est-à-dire quantitatif, (ce qui est le cas ici), la fréquence de base est en fait la variance du critère retenu.

C) Hasard et thérapeutique

Nous avons à dessein poursuivi jusqu'ici le modèle considéré dans les travaux de Ronald Fisher¹²⁴. Mais l'on peut aisément remplacer la croissance du végétal considéré et l'engrais, dont l'appréciation d'efficacité constitue la question motivant l'expérimentation, par la survenue d'une maladie et l'éventuel bénéfice induit par une molécule susceptible d'en constituer le traitement.

La situation est très voisine. Il y a un facteur contrôlé, le facteur médicament, et un certain nombre de variables aléatoires, lesquelles sont relatives à chacun des patients figurant dans le groupe inclus dans l'étude, tenant à leurs caractéristiques physiologiques, morphologiques, leur habitus, leurs facteurs de risques, leur environnement, etc. Elles sont aussi inhérentes à la maladie visée par le traitement testé, dans son expression, son évolution naturelle en l'absence de traitement et ses conséquences. Le médecin observateur, tant par son comportement vis-à-vis du malade, son appréciation personnelle de la situation, que par la

¹²³ Le critère de jugement retenu est défini dans le protocole. Peut être également évoquée la prise en considération de « critères secondaires ». Mais la validation statistique de l'étude ne concerne que le critère principal (critère de jugement retenu). Ces « critères secondaires » ont, la plupart du temps, une destination purement « promotionnelle » lors de l'exploitation commerciale du médicament et ne sont pas bénéficiaires d'une signification statistique ne les impliquant pas.

¹²⁴ Nous verrons plus tard que les médecins en général et souvent les médecins expérimentateurs commettent des lectures approximatives des considérations statistiques, qui sont toujours à lire avec le vrai sens des mots et des concepts qu'elles utilisent.

précision plus ou moins bonne de ses mesures¹²⁵ et observations, et le malade lui-même, notamment sa propension à ressentir l'effet placebo, constituent également des variables aléatoires. La distribution au hasard de produits différents mais rendus visuellement indiscernables a pour objet de réduire l'influence de ces facteurs de confusion. Elle a cependant l'inconvénient de donner à l'opération un caractère de loterie, ayant conduit à de nombreuses critiques et à l'élaboration d'arguments justificateurs¹²⁶. A la fin de la période d'essai, une fois effectuée l'analyse des résultats obtenus sur le mode « groupe A / groupe B » et conclu quant au sens d'une éventuelle différence, le suspense est levé par l'identification des traitements reçus en A et en B, restés jusqu'alors inconnus.

L'application des mathématiques aux recherches clinique et pharmacologique trace la frontière entre l'empirisme et l'expérimentation. Dans le premier cas, l'analyse d'observations individuelles successives rendant compte de l'effet d'une thérapeutique, constaté sur une série de malades observés au fil du temps, va permettre d'exprimer des conclusions dont le rapport avec la réalité reste incertain dès lors qu'elles ne procèdent pas d'une comparaison. Dans le second, la construction du protocole en fonction de l'hypothèse à vérifier ne va pas conduire à observer au fil du temps une suite de patients, mais à sélectionner une population d'individus comparables qui seront postérieurement impliqués dans une situation expérimentale, c'est-à-dire construite *a priori*.

La finalité de cette opération est plus de récolter les données prévues par le protocole que de soigner. La médecine expérimentale se différencie donc ainsi de la médecine de soins. Ce d'autant que, dans la médecine de soins, le traitement doit être adapté à chaque malade, sans prendre en considération d'autres intérêts que son intérêt légitime, qui est d'être soigné au moyen de traitements ayant fait la preuve de leur activité pharmacologique, de leur rapport bénéfice/risque et de leur utilité thérapeutique.

Laisser au hasard¹²⁷ le soin de mettre en évidence la pertinence d'un candidat médicament, ne pas connaître la nature du remède prescrit, priver une partie des malades d'un traitement possiblement utile, ce qui pourrait s'avérer délétère, ne sont pas des pratiques conformes aux exigences de l'exercice de la profession de médecin. Même si le médecin utilise le candidat médicament, ou le comparateur, avec l'intention de traiter le malade.

¹²⁵ Il est des pathologies pour lesquelles le critère d'appréciation est directement mesurable (par exemple l'hypertension artérielle). Il en est d'autres où l'appréciation de l'évolution utilise des outils « indirects », variation de scores à une échelle de mesure (par exemple pour quantifier une dépression) rendant l'évaluation beaucoup plus compliquée quant à sa signification clinique.

¹²⁶ En particulier la théorie dite de « l'équipoise » visant à concilier la justification technique de la méthode et les critiques éthiques qu'elle soulève, sur lesquelles nous reviendrons postérieurement (in Partie 2, Chapitre 1, Section 2 §2).

¹²⁷ Les professionnels utilisent également l'expression « double aveugle », traduction du « double-blind » anglo saxon

Il y a là des questions de responsabilité morale à l'égard du patient, de responsabilité intellectuelle concernant les choix thérapeutiques au bénéfice de celui-ci, voire de responsabilité au sens juridique du terme. Ne pourrait-on pas évoquer ici une perte de chance ? Les interrogations relatives à l'expérimentation humaine diffèrent en fonction des époques considérées. Pour évaluer une nouvelle hypothèse thérapeutique, il est nécessaire d'utiliser un comparateur. Lorsque les médecins ne disposaient que de produits incertains, issus de l'empirisme ou de la chimie débutante, ils se fondaient, dans l'Art de guérir, sur l'héritage de l'empirisme et des affirmations sans preuves.

La révolution thérapeutique s'affirmant au début des années 1960 a conduit le thérapeute à pouvoir prétendre à l'efficacité. On ne peut analyser de la même façon l'expérimentation clinique dans un moment où le médecin est condamné à l'incertitude, et celui où la mise en situation expérimentale conduit à priver un groupe des patients inclus d'un traitement validé, ou à l'exposer à l'inconnu d'un candidat médicament. Ce, même si, en pharmacologie, risque et efficacité restent de l'ordre des probabilités portant sur des populations et n'étant pas forcément vérifiés du point de vue individuel.

Elle a radicalement modifié l'ordre des préoccupations du médecin au chevet du malade, ainsi qu'en témoigne Jean-Louis Funck-Brentano¹²⁸. Selon un vieil adage, un médecin qui fait un bon diagnostic épate ses collègues, un médecin qui fait un bon pronostic épate la famille, un médecin qui fait une bonne thérapeutique s'épate lui-même. C'est dire la place modeste qu'occupait le traitement dans la réalité médicale de tous les jours. Il n'en est plus de même aujourd'hui. Le traitement est devenu la pièce maîtresse de l'acte médical, la grande « affaire du médecin ».

D) Statistiques médicales et médecins : une relation difficile

Si à partir de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, des démonstrations de nature quantitative commencent à être mises en avant en matière de thérapeutique, ce n'est qu'à partir de 1960 que le modèle de « l'essai contrôlé »¹²⁹ commence petit à petit à se répandre pour devenir, de nos jours, incontournable pour quiconque prétend, en recherche biomédicale, avancer quelque chose du point de vue de l'intérêt d'un traitement.

¹²⁸ J.L. FUNCK-BRENTANO, *Le paradoxe du médecin*, Gallimard 1976, p. 27

¹²⁹ Rappelons la définition d'un essai « contrôlé » : francisation abusive de l'anglais « *control* » signifiant « témoin ». Il serait préférable de parler de groupe témoin au lieu de groupe « contrôle » et d'essai « comparatif » au lieu « d'essai contrôlé » B. BEGAUD, *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*, ARME 1998.

Les statisticiens appliquant leur méthodologie à la recherche clinique ne sont pas, pour la plupart, issus du milieu médical. Les médecins ne s'intéressent généralement pas à leurs démonstrations, *a fortiori* si celles-ci aboutissent à créer un cadre de référence échappant à leur autorité personnelle. Certes, on peut trouver, aux *USA*, pendant la seconde guerre mondiale, (la « biostatistique » n'existant pas encore), des études coopératives conçues pour accumuler rapidement des données sur de nouveaux anti-infectieux (pénicilline). A partir de 1945, des scientifiques nord-américains ont tenté de promouvoir l'usage systématique d'essais cliniques randomisés comme un outil scientifique essentiel.

Mais Daniel Schwartz¹³⁰ remarque, en 1964 : « Le praticien pourrait croire qu'il n'est pas concerné par la méthode statistique, n'ayant jamais affaire à un groupe en tant que tel, mais à une collection d'individus. C'est une erreur pour deux raisons : d'une part, il est difficile de concevoir qu'un médecin puisse se tenir au courant des progrès de la recherche médicale sans avoir quelques notions des méthodes employées pour parvenir à ce progrès ... Mais d'autre part, l'acquisition de quelques notions sur la méthode statistique peut apporter au praticien l'occasion de prendre conscience à la fois de la variabilité de la quasi-totalité des données biologiques, et de la possibilité de tenir compte de cette variabilité »¹³¹.

On peut, ensuite, relever, en 2004, cet avis d'experts : « les résultats des essais thérapeutiques prennent une place de plus en plus importante dans la médecine moderne ... Ils permettent de valider les soins proposés aux patients et donnent des garanties sur leur efficacité ... Paradoxalement ... leurs principes et les bases de leur interprétation restent mal connus des médecins et demeurent trop souvent la chasse gardée de quelques experts hospitalo-universitaires et des autorités d'enregistrement. De plus, les principes méthodologiques et statistiques impliqués se sont régulièrement sophistiqués au fil des années et l'on pourrait imaginer que l'évaluation rationnelle des traitements constitue un domaine ésotérique réservé à une poignée de spécialistes »¹³².

¹³⁰ Daniel Schwartz, frère de Laurent Schwartz (médaille Fields de mathématiques), polytechnicien, a travaillé, pour le compte de la SEITA, sur le virus de la mosaïque du tabac, développant une modélisation statistique de son traitement. En 1954, son oncle maternel, Robert Debré, lui demande de réfléchir à un enseignement des statistiques destiné aux jeunes médecins, qui prendra corps en 1964. Il est également le fondateur, en 1962, du Centre d'Enseignement de la Statistique Appliquée à la Médecine (CESAM) où seront initiés aux méthodes de cette discipline tous ceux, médecins ou non, qui envisageront de faire sérieusement des recherches cliniques.

¹³¹ D. SCHWARTZ – P. LAZAR, *Eléments de statistiques médicales et biologiques à l'usage des étudiants en propédeutique médicale*, Flammarion 1964, p. 21.

¹³² M. CUCHERAT – M. LIEVRE – A. LEIZOROVICZ – J.P. BOISSEL, *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*, Médecine-Sciences Flammarion 2004, p. XIII.

Chapitre II. Le médicament, un objet réglementé

Initialement obtenus à la suite d'observations cliniques faites par des experts en utilisant, chez certains de leurs malades, un candidat médicament, administré dans le cadre de leur activité professionnelle, le visa d'exploitation puis l'autorisation de mise sur le marché vont se plier à une réglementation imposant l'essai contrôlé comparatif (Section 1). Cette réglementation ne prend pas en considération les conséquences de la méthodologie qu'elle préconise sur la relation médecin-malade. Mais sa finalité se limite à définir les conditions de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique dans l'espace économique européen (Section 2).

Section 1. L'essai clinique, une obligation imposée par l'Etat aux firmes pharmaceutiques

§1. Le visa et l'Autorisation de Mise sur le Marché,
mesures de santé publique

I. L'évaluation quantifiée des traitements, une contrainte réglementaire

A) L'essai clinique et le visa d'exploitation

C'est par la réalisation des essais de médicaments à l'initiative des firmes pharmaceutiques sous la pression des autorités que la médecine expérimentale a fait, de façon incidente, l'objet d'une réglementation. Les Etats prenant de telles dispositions visent à protéger les futurs utilisateurs des produits testés lorsqu'ils seront commercialisés. En France, notamment, la loi du 14 juin 1934¹³³ relative à la commercialisation des sérums et vaccins dispose que celle-ci ne sera autorisée qu'après avis de l'Académie de médecine et du Conseil supérieur de l'Hygiène Publique.

¹³³ Loi du 14 juin 1934 relative aux essais en vue de l'application usuelle à la thérapeutique de produits pharmaceutiques nouveaux.

Un arrêté¹³⁴ concernant les « essais en vue de l'application à la thérapeutique de produits pharmaceutiques nouveaux » prévoit que « tout médecin désirant procéder sous sa responsabilité et pendant une période déterminée à des essais systématiques en vue de l'application usuelle à la thérapeutique de produits nouveaux non encore autorisés, ne pourra entreprendre et poursuivre ces essais qu'après autorisation demandée au ministère de la Santé ».

La loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie, qui lui fait suite, donne une définition de la « spécialité pharmaceutique »¹³⁵ dont la commercialisation est soumise à un visa¹³⁶ préalable, sur proposition du Comité technique des spécialités.

Les demandes de visa doivent comporter « une notice relative aux essais thérapeutiques du produit », mentionnant les indications thérapeutiques testées par l'expert et contenant les documents pouvant justifier la valeur thérapeutique de la spécialité. Le mot « essai » signifie que l'expert, une notabilité médicale dans la discipline clinique concernée, a « essayé » le produit sur un certain nombre de ses malades, et a constaté des résultats lui paraissant favorables. Il n'est pas encore question ici de l'essai clinique au sens actuel de l'expression. La satisfaction de l'expert résulte simplement d'une impression subjective de bénéfice individuel et n'est qu'exceptionnellement fondée sur la méthodologie statistique. Dans la plupart des cas, l'expert compile une série d'observations cliniques.

Ces dispositions vont être reprises et modifiées successivement par différents textes¹³⁷ aboutissant à l'article L.601 CSP résultant de l'ordonnance du 4 février 1959¹³⁸.

Ainsi que le rappelle Jean-Pierre Gaudillière¹³⁹, le visa est accordé lorsque le Comité technique des spécialités constate que la spécialité pharmaceutique soumise à son examen présente un caractère de nouveauté, ainsi qu'un intérêt thérapeutique, et « qu'elle n'offre pas de danger pour la santé morale et physique de la population ».

Le caractère de nouveauté peut résulter soit de l'introduction dans la thérapeutique d'un médicament non employé jusque-là pour le résultat recherché, soit d'une présentation

¹³⁴ Arrêté du 13 juin 1937 en application de la loi du 14 juin 1934.

¹³⁵ Loi n° 3890 du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie : « On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance, dosé au poids médicinal, présenté sous un conditionnement particulier portant sa composition, le nom et l'adresse du fabricant et vendu dans plus d'une officine ».

¹³⁶ Décret 1896 du 24 juin 1942 portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi du 11 septembre 1941. Ce visa deviendra, avec la création de la Communauté Economique Européenne, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

¹³⁷ Ordonnance du 23 mai 1945 modifiant l'article 44 de la loi du 11 septembre 1941. Loi n° 46-1154 du 22 mai 1946 modifiant les articles 16, 18, 44 de la loi du 11 septembre 1941.

¹³⁸ Ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la Santé Publique.

¹³⁹ J.P. GAUDILLIERE, L'industrialisation du médicament : une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine, Gesnerus 2007, 64 : 93-108.

nouvelle d'un produit déjà utilisé. L'intérêt thérapeutique du produit peut se définir par son niveau d'efficacité au regard de la nature et de la gravité de la maladie ou du symptôme visé.

En ce qui concerne les essais de médicaments effectués pour le compte de l'industrie, une liste d'experts¹⁴⁰ autorisés à mener des essais cliniques, pharmacologiques, thérapeutiques ou cliniques, est établie et publiée au Journal Officiel. Mais rien n'est dit sur la manière dont ils doivent procéder.

Un accident médicamenteux impliquant le Stalinon¹⁴¹ imposera de modifier la législation¹⁴² « pour éviter la mise sur le marché de médicaments insuffisamment étudiés, et de ce fait, présentant des dangers pour la population »¹⁴³. Le visa doit devenir « une procédure visant exclusivement à la protection de la santé publique »¹⁴⁴. L'article L.601 CSP dispose : « Aucune spécialité ne peut être délivrée à titre gratuit ou onéreux sans avoir reçu, au préalable, le visa ».

¹⁴⁰ Arrêté du 22 janvier 1945. Une liste est initialement établie par une commission nommée par le ministre de la Santé publique. C'est elle qui désigne à l'industriel les experts qui s'occuperont de ces essais et qui déterminera le montant des honoraires dus.

¹⁴¹ Médicament à base d'étain contre la furonculose, le Stalinon a obtenu son visa le 24 juin 1953. Il est mis sur le marché en novembre 1953. En mai 1954, un nombre important de décès et de troubles neurologiques graves est signalé. Des procès en découlent. Le jugement rendu le 19 décembre 1957 par le tribunal civil de la Seine retient la responsabilité du laboratoire pour fautes et insuffisances dans la conception et la fabrication du produit. La responsabilité de l'Etat, recherchée en raison de l'octroi du visa sur des bases techniques insuffisantes ne sera pas retenue. « L'affaire est interprétée comme celle d'un médicament fabriqué dans des conditions qui ne sont conformes ni au visa obtenu, ni à ce que l'industrie entend promouvoir comme standard de l'époque ». C. BONAÏ, L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, La Revue du Praticien 2007, 57 : 1501-1505.

¹⁴² Dès juillet 1954, l'Assemblée Nationale débat de la nécessité de réformer la législation, ce qui aboutira à l'ordonnance de 1959.

¹⁴³ Exposé des motifs de l'ordonnance 59-250 du 4 février 1959.

¹⁴⁴ Il convient à ce propos de rappeler l'affaire dite du Thalidomide. Le Thalidomide, médicament aux propriétés sédatives et hypnotiques, est développé à partir de 1953 par la société Ciba. Les tests de pharmacologie animale et les essais cliniques ne montrent aucune toxicité particulière. Il est mis sur le marché par la société Grünenthal en 1956 et connaît un développement commercial international. Une campagne publicitaire massive est faite en direction des médecins pour favoriser la prescription du produit pendant la grossesse. A partir de 1960, des effets indésirables graves sont identifiés, d'abord à type de neuropathies, puis de graves malformations congénitales. Le retrait est rapide en Allemagne (2 décembre 1961) et au Royaume-Uni (27 novembre 1961). Il est distribué jusqu'en août 1962 au Canada et en Espagne, au printemps 1963 en Belgique, en 1963 au Japon. Ce désastre, accompagné de campagnes de presse, conduit à des actions en justice. Aux USA, le produit était en voie d'enregistrement au moment de l'identification de ces accidents. Mais l'affaire permit au sénateur Kefauver de faire modifier la législation américaine (*Kefauver-Harris Amendment to the Federal Food, Drug and Cosmetic Act* – 10 octobre 1962 Fed. Register 87, 781 : 780-788). Est dès lors à la charge du demandeur d'une autorisation d'exploiter un nouveau médicament de démontrer l'efficacité et sa sécurité d'utilisation, dans les conditions de la prescription médicale, au moyen d'expérimentations adéquates et bien contrôlées, notamment des essais cliniques menés par des investigateurs qualifiés et entraînés pour évaluer l'efficacité du produit. Les investigateurs attesteront que chaque patient inclus dans un essai le sera sous leur surveillance personnelle. Le consentement de chaque patient ou de son représentant sera recueilli, excepté s'il n'est pas possible de le faire, ou si, selon l'appréciation de l'investigateur, ceci va à l'encontre des intérêts de ces personnes. En France, en décembre 1961, le produit venait d'obtenir un visa d'exploitation qui fut immédiatement révoqué, dès la publication des effets tératogènes rapportés en Allemagne. Toutefois, il convient de préciser que le point faible du dossier ne concernait pas la méthodologie des essais réalisés chez l'homme (en fait chez la femme), mais des tests de pharmacologie animale. Dès lors, les fabricants seront tenus de mettre en œuvre, dans le cadre des « prérequis » de pharmacologie animale, des études péri et post natales sur au moins deux espèces dont une espèce non rongeur.

L'ordonnance de 1959¹⁴³, parallèlement, va modifier notablement la procédure d'obtention du visa afin de résoudre plusieurs difficultés. Parmi celles-ci, le nombre important de demandes de visas basés sur des dossiers approximatifs dépassant les possibilités d'examen du comité technique, le rôle du visa, comportant, à côté des aspects techniques, des dispositions relatives à la protection de l'inventeur, la prolifération de sociétés pharmaceutiques fabriquant leurs produits dans des conditions insuffisantes du point de vue de la qualité.

B) Le rapport innocuité/intérêt thérapeutique

La nouvelle législation va résulter d'un compromis entre l'Etat et l'industrie pharmaceutique, dans le but de renforcer les contrôles, tout en faisant bénéficier les dossiers convenablement construits d'un traitement administratif favorable en termes de délais, et en (re)mettant en place le principe de la brevetabilité des médicaments¹⁴⁵. Cela dans le contexte de l'entrée de la France dans la CEE, qui « ne permet pas de laisser plus longtemps nos producteurs et nos partenaires du marché commun dans l'incertitude de ce que sera le régime français futur »¹⁴³.

Le visa ne peut être accordé à la spécialité que lorsque le fabricant justifie qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit¹⁴⁴ dans les conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative ... Et c'est au fabricant lui-même qu'il appartient de démontrer que ces conditions sont réunies « en produisant des essais menés à bien par des experts qu'il est libre de choisir sur une liste d'experts agréés ».

C) Du visa à l'AMM

L'ordonnance du 23 septembre 1967¹⁴⁶ a transposé en droit interne la directive n° 65/65 CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Elle maintient les conditions antérieures, le « visa » devenant toutefois « l'« autorisation de mise sur le marché » (AMM). Postérieurement, trois textes réglementaires vont venir préciser les modalités présidant à « la vérification de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique » des spécialités pour lesquelles une AMM est demandée. Ils vont s'inspirer d'un document produit par l'OMS, suite à la réunion

¹⁴⁵ Un médicament était, antérieurement, insusceptible de faire l'objet d'un brevet.

¹⁴⁶ Ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967 modifiant certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une Communauté Economique Européenne.

d'un « groupe scientifique sur les principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments », tenue à Genève du 13 au 18 octobre 1967.

Le rapport élaboré par ce groupe constitue un inventaire des méthodes à utiliser pour évaluer la sécurité d'emploi d'un nouveau médicament (innocuité et efficacité) compte-tenu des « dangers que peut entraîner l'utilisation des médicaments » et « l'inquiétude croissante (qui en résulte) dans le monde médical et scientifique et dans l'ensemble du public »¹⁴⁷.

La mise au point et le contrôle médical des médicaments nouveaux « touchent au bien-être et aux droits des individus » et de la société et font intervenir des notions d'ordre scientifique, moral et juridique extrêmement complexes. Il arrive que ces facteurs entrent en conflit, « le rôle des organismes responsables est alors de trouver un juste équilibre entre les valeurs qui s'opposent »¹⁴⁸.

L'expérimentation humaine soulève des « problèmes d'éthique », mais il en est de même de l'abstention en la matière. « Il est, de toute façon, contraire à l'éthique de mettre en circulation un médicament insuffisamment évalué ». « Les principes moraux et humanitaires, les considérations économiques et les possibilités techniques limitent considérablement le nombre des sujets ainsi que le nombre et la qualité des études systématiques effectuées sur l'homme. Dans ces conditions, il importe de ne pas gaspiller les ressources humaines et matérielles dans des études manquant de rigueur scientifique, dont la validité sera mise en doute ultérieurement ».

Le rapport identifie deux types d'études :

- les études initiales, relevant de la pharmacologie clinique (cinétique, métabolisme, pharmacodynamie, etc.) réalisables sur des sujets sains ou sur des malades porteurs d'une pathologie sans rapport avec le médicament testé, mais présentant des particularités susceptibles d'affecter son métabolisme (insuffisance rénale ou hépatique) ;

- les études dites thérapeutiques visant à évaluer tant l'effet thérapeutique que les éventuels effets nocifs. La mise en place d'un protocole expérimental s'appuie sur les essais préalables de pharmacologie animale, ou menés sur des cellules en culture, des clones permettant d'évaluer les éventuelles mutagénèses ou cancérogenèses du produit. Toute étude clinique doit être « justifiée par l'analyse des principes théoriques sur lesquelles s'est appuyée sa mise au point, par les résultats des essais précliniques » et l'évaluation du besoin médical que le produit est censé satisfaire¹⁴⁹.

¹⁴⁷ Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments, rapport n° 403 p. 5, OMS Genève 1968.

¹⁴⁸ Rapport n° 403 p. 6.

¹⁴⁹ Rapport n° 403 p. 8.

Ces travaux sont du ressort d'une équipe regroupant des compétences multiples, en pharmacologie, en biostatistique, en toxicologie, en cancérologie animale ou clinique, etc... Les différentes méthodologies utilisables comportent la définition de critères d'appréciation, l'identification de groupes de patients, la répartition aléatoire des traitements en double-insu. Il s'agit d'essais « contrôlés »¹⁵⁰ contre médicaments classiques ou placebo.

Du point de vue de la sécurité, « si les risques sont minimes lorsque les chercheurs sont compétents (sic) », « le bien du sujet doit toujours l'emporter sur l'objectif de l'expérimentation »¹⁵¹.

Dans les considérations « morales et juridiques » énoncées par les rédacteurs sont utilisés tels des synonymes, les mots morale, éthique et déontologie. Là encore, tout est question d'équilibre. « L'expérimentation sur l'homme a des aspects moraux dont le plan et la réalisation des expériences doivent tenir le plus grand compte. Toute recherche bien comprise doit s'appuyer sur une base éthique solide, et le jugement moral doit s'appuyer sur une connaissance intime du but et de la nature des travaux en cause ».

Mais « une interprétation trop rigide des codes et règlements risque d'autre part d'entraver la mise au point rationnelle d'agents thérapeutiques nouveaux ». Le rapport recommande l'intervention de comités locaux composés de médecins et de chercheurs expérimentés (jugement par les pairs). Il souligne l'importance du consentement du sujet soumis à l'expérimentation, « en général », avec une information préalable sur la nature, les objectifs, les risques, les avantages de l'essai. Il est souhaitable que ce consentement soit exprimé par écrit, mais il est des cas où cela n'est pas possible.

Se pose la question d'un moyen permettant d'indemniser un éventuel dommage causé par la participation à un essai.

Une considération particulière concerne la méthodologie d'analyse des résultats. « L'organisation, la réalisation et l'analyse d'une étude thérapeutique exigent une tournure d'esprit et des compétences statistiques ... L'intervention du statisticien ne doit pas se borner aux stades de la conception initiale et de l'analyse finale des résultats. De nombreux problèmes risquent de surgir en cours d'exécution, ayant souvent des conséquences statistiques »¹⁵².

¹⁵⁰ Au sens anglo-saxon du terme, un essai « contrôlé » n'est pas un essai « avec vérification » (sens français du mot contrôler) mais un essai « avec traitement témoin » (car en anglais, dans ce contexte, « *control* » signifie « témoin »).

¹⁵¹ Rapport n° 403 p. 20.

¹⁵² Rapport n° 403 p. 29.

II. Une réglementation de plus en plus précise

A) Conditions de réalisation des essais de médicaments nouveaux

Les premières dispositions réglementaires françaises fixant les conditions de réalisation d'expérimentations humaines de manière détaillée¹⁵³ sont énoncées par l'arrêté du 16 mai 1972 ayant trait au « protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments », le décret du 21 novembre 1972, et l'arrêté du 16 décembre 1975. Les dispositions reprennent celles de la directive européenne n° 65/65 relative aux spécialités pharmaceutiques.

Ces textes renvoient aux conditions relatives aux médicaments spécialisés¹⁵⁴, qui précisent : « les règles applicables à l'expérimentation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux essais organisés après la délivrance de cette autorisation »¹⁵⁵. Il s'agit donc, dans les deux cas, d'essais mis en place à l'initiative d'industriels dans le cadre de l'enregistrement ou de l'exploitation commerciale des spécialités pharmaceutiques qu'ils développent ou commercialisent.

Les experts auxquels les fabricants (les industriels de la pharmacie) doivent obligatoirement avoir recours sont inscrits sur une liste dressée par le ministre de la Santé sur proposition d'une commission. Celle-ci doit s'assurer que les candidats à cette fonction « présentent les garanties nécessaires d'honorabilité, de compétence et de notoriété dans leurs

¹⁵³ Arrêté du 16 mai 1972 relatif au « protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments » ; Décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'article L601 du Code de la Santé Publique relatif aux médicaments spécialisés et modifiant, en conséquence, les articles R5117 à R5144 dudit Code ; Arrêté du 16 décembre 1975 relatif au « protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments ».

¹⁵⁴ Art. L.605 CSP, chapitre II section II.

¹⁵⁵ Les professionnels ont, dès cette date, adopté une classification des essais cliniques importée des *USA**, selon laquelle on distingue :

- les essais cliniques de phase 1 : toutes premières administrations à l'homme, évaluation de la toxicité en fonction des doses à administrer sur des volontaires sains ou volontaires malades (pharmacocinétique, métabolisme, activité pharmacodynamique) ;
- les essais cliniques de phase 2 : évaluation de l'intérêt thérapeutique comparativement à placebo et produits de référence sur des petits effectifs pendant des durées courtes ;
- les essais cliniques de phase 3 : essais comportant des effectifs plus importants et plus variés, sur des durées d'administration plus longues (pour des substances nécessitant une administration chronique), en comparant un ou plusieurs traitements de référence ;
- classification à laquelle vont s'ajouter les essais cliniques de phase 4 : essais réalisés après la commercialisation. Etudes à vaste échelle dans les conditions de prescription, études de pharmacovigilance, études plus spécifiques pour étudier des catégories de sujets non comprises dans les phases précédentes, ou pour approfondir la connaissance de certains effets pharmacologiques.

Si les essais cliniques de phase 1 appartiennent à la catégorie des essais purement « cognitifs », les essais de phase 2, 3 et 4 sont alors considérés comme une modalité particulière de l'exercice médical. In A. SPRIET – P. SIMON, *Méthodologie des essais cliniques de médicaments*, Prospective Médicale 1982

* General consideration for the clinical evaluation of drugs, US Government printing office – Washington DC 1977.

disciplines respectives, qu'ils possèdent des titres, et disposent de moyens de travail suffisants pour effectuer des expertises conformément aux règles générales prévues à la présente section »¹⁵⁶.

Ils ne « doivent avoir aucun intérêt financier direct ou indirect ... dans la commercialisation des médicaments faisant l'objet de leur expertise », « sont tenus au secret professionnel ». Le secret professionnel dont il est ici fait mention est conforme à ce dont dispose le Code de déontologie¹⁵⁷. Mais il concerne surtout les éléments scientifiques que l'industriel va confier à l'expert pour une information préalable à la réalisation d'un essai clinique. Il s'agit d'un secret industriel protégeant les données issues des travaux de recherche et de développement concernant le produit expérimental. Le décret de 1972 précise, à ce sujet : « Aucune publication relative à l'expérimentation ne peut être effectuée sans l'accord conjoint de l'expert et du fabricant ». « En principe, les essais doivent être effectués dans un établissement de soins ».

Avant de procéder à l'expérimentation, l'expert doit recevoir tout renseignement utile concernant le médicament, et la liste des autres experts impliqués. Un expert peut demander des informations complémentaires et refuser de mener une étude s'il s'estime insuffisamment informé. Le fabricant procédant à une expérimentation clinique dans un établissement hospitalier doit informer le pharmacien responsable de la pharmacie interne¹⁵⁸. Toute expérimentation clinique doit être signalée au ministre qui « peut faire opposition à la poursuite d'un programme de recherche dans le délai d'un mois » suivant son information.

L'arrêté dispose ainsi : « Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants effectués chez l'animal ... Il est nécessaire [qu'ils] s'effectuent sous forme d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue plutôt qu'à l'effet d'un placebo. Dans la mesure du possible, mais surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode du double insu ... Les critères

¹⁵⁶ Décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'article L.601 CSP.

¹⁵⁷ Art. 7 du Code de déontologie médicale de 1972 : « Le secret professionnel s'impose à tout médecin, sauf dérogations établies par la loi ». Conduisant en 1979 aux développements suivants :

- Art. 11 : « Ce secret professionnel, institué dans l'intérêt des malades, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi ».

- Art. 13 : « Le médecin doit veiller à la protection contre toute indiscretion de ses fiches cliniques ... Lorsqu'il se sert pour des publications scientifiques de ses observations médicales, il doit faire en sorte que l'identification des malades ne soit pas possible ».

¹⁵⁸ Ce qui n'est généralement pas fait, les produits à l'essai étant directement remis au médecin expert, à charge pour lui de les distribuer aux patients concernés selon la grille de randomisation.

adoptés doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté »¹⁵⁹.

A partir de ses observations, l'expert se prononcera sur « l'absence de nocivité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'effet thérapeutique du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage ».

B) L'intervention de la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché

En février 1978¹⁶⁰ un décret met en place une commission chargée de donner un avis au ministre de la santé avant toute décision d'Autorisation de Mise sur le Marché (commission d'AMM). Celle-ci « sera chargée, en particulier, de vérifier l'intérêt thérapeutique des produits ainsi que leur bonne condition d'utilisation puisque les autorisations décrivent avec précision les indications thérapeutiques, la posologie, les contre-indications, les précautions d'emploi. Elle aura ainsi une action directe sur le nombre de produits pour orienter leur utilisation ».

La commission d'AMM, s'agissant de l'appréciation des essais de médicaments réalisés par les industriels, conduira à rendre l'essai clinique randomisé, en double-insu, « contrôlé », un standard¹⁶¹ incontournable pour l'évaluation des spécialités pharmaceutiques, de la même façon que le feront les autorités des autres pays d'Europe et d'Amérique du Nord, et des Etats correspondants de l'OMS, Australie, Nouvelle Zélande, Japon, etc. comme pour l'obtention de l'AMM.

Soulignons ici que les dispositions réglementaires françaises énoncées dans ce paragraphe ne traitent à aucun moment de l'information ni du consentement de la personne exposée à la situation expérimentale, des modalités de réparation d'un éventuel dommage résultant d'un essai et de l'intervention d'un comité extérieur. Ces omissions et leurs raisons seront abordées postérieurement.

¹⁵⁹ Arrêté du 16 décembre 1975 relatif au protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

¹⁶⁰ Décret n° 78-181 du 9 février 1978 remplaçant les articles R.5140 et R.5141 du Code de la Santé Publique.

¹⁶¹ Le « RCCT » (randomized double-blind controlled clinical trial), quand il est positif, est généralement un moyen fiable et convaincant de démontrer l'intérêt thérapeutique d'un médicament. C'est aussi la meilleure méthode pour effectuer un jugement comparatif. Lorsqu'il est négatif, de quelque façon que ce soit, il fournit peu, voire pas d'élément permettant d'évaluer les potentialités d'un produit.

Ces textes réglementaires sont directement inspirés de la médecine expérimentale telle que l'avait théorisé Claude Bernard. La méthodologie statistique en tant que « méthode spécialement adaptée à l'élucidation de données quantitatives affectées par une multiplicité de causes »¹⁶² lui apporte un complément indispensable comme « science de la preuve ». Toutefois, la littérature scientifique ayant trait aux essais cliniques ne mettra qu'exceptionnellement en évidence les conflits de valeurs que cette méthodologie soulève vis-à-vis des règles et des principes de la médecine praticienne avec laquelle elle se confond dans l'esprit comme dans la pratique des médecins expérimentateurs.

Il importe, pour s'en rendre compte, de réaliser une brève synthèse de cette méthodologie telle qu'elle doit s'appliquer, pour la considérer ensuite à l'aune de la morale médicale et de la déontologie.

III. La méthodologie statistique, un processus inévitable

A) Où l'on retrouve les règles des statistiques

Alors que dans beaucoup d'activités humaines le progrès s'est fait par à-coups, s'agissant de l'évolution de la médecine expérimentale, depuis l'apparition de la « méthode numérique », on constate un *continuum* en faveur des statistiques.

Elles ont permis à la thérapeutique de sortir de l'empirisme, à condition que soient évitées certaines erreurs, notamment « l'absence d'homogénéité des groupes de patients étudiés, la confusion entre la puissance de l'effet pharmacologique du médicament et l'efficacité thérapeutique, l'affirmation d'un bénéfice clinique sur la seule démonstration d'un effet pharmacodynamique, l'abus des significations statistiques qui n'ont pas de signification clinique, le recours à des thérapeutiques multiples qui empêchent toute comparaison valable, le recours à des produits de référence d'efficacité non démontrée, la méfiance vis-à-vis du recours à des placebos sans que les raisons éthiques évoquées soient toujours convaincantes »¹⁶³, c'est-à-dire tous les biais volontaires pratiqués par le concepteur d'un protocole pour obtenir des résultats en sa faveur.

¹⁶² A.B. HILL, Principles of medical statistics, Londres The Lancet 1942. Cité in F.A. ISAMBERT, Expérimentation sur l'homme comme pratique et comme représentation, Actes de la recherche en sciences sociales n° 68 Juin 1987, p. 15-30.

¹⁶³ M. LEGRAIN, Préface de Méthodologie des essais cliniques des médicaments, A. SPRIET – P. SIMON, Perspective Médicale 1981.

La méthodologie statistique s'est révélée utilisable tant pour l'étude des traitements préventifs, curatifs, symptomatiques¹⁶⁴ que palliatifs¹⁶⁵.

Mais les résultats statistiques n'ont de signification qu'à la condition que les expressions statistiques soient utilisées dans leur sens strict. Ainsi, par exemple, un essai dit « de non-infériorité » n'est pas tout à fait un essai « d'équivalence », en ce sens qu'il ne permet pas de conclure à l'efficacité identique des deux produits, mais permet d'éliminer l'hypothèse que l'un est moins efficace que l'autre. Ceci dans le cadre des limites retenues par l'organisateur de l'essai en termes de bornes d'équivalence, sous la réserve qu'il existe un traitement comparateur de référence ayant fait la preuve de son efficacité contre placebo. Preuve obtenue par un essai dit « de supériorité », destiné à démontrer que le traitement présenté est porteur d'une efficacité réelle.

Si l'essai de non-équivalence ne montre pas de supériorité en matière d'efficacité, celle-ci peut résider dans d'autres critères pharmacologiques (meilleure tolérance, facilité d'utilisation plus grande, etc...), voire économiques.

Dans leur future utilisation, les produits vont faire l'objet d'une concurrence en termes de stratégie thérapeutique, en fonction des résultats disponibles, c'est-à-dire rendus publics¹⁶⁶. Ils vont également se trouver en concurrence commerciale, d'où l'utilisation dans certaines circonstances, de jongleries statistiques à des fins promotionnelles, ou d'utilisations abusives de résultats¹⁶⁷.

B) Conditions préalables à l'essai contrôlé

L'utilisation des résultats issus de la méthodologie statistique n'a de légitimité qu'à la condition du respect de principes établis :

¹⁶⁴ Soulagent les symptômes sans pour autant agir sur la maladie causale.

¹⁶⁵ Retardent l'échéance inéluctable d'une maladie.

¹⁶⁶ Tous les résultats ne sont pas toujours disponibles, notamment les résultats négatifs, ne serait-ce que parce que les revues scientifiques représentent un espace restreint, face au grand nombre des résultats positifs présentés, ou parce que les industriels ne souhaitent pas publier leurs échecs.

¹⁶⁷ L'évocation de considérations ayant trait au marché du médicament et à l'économie de santé ne pourrait être faite ici que de façon schématique et réductrice. Retenons toutefois que les budgets nécessaires au développement d'une nouvelle spécialité sont considérables et conduisent les industriels à d'inévitables optimisations méthodologiques :

- plus un bénéfice thérapeutique est limité, plus les effectifs nécessaires à sa mise en évidence sont importants ;
- la mise sur le marché de la nouvelle forme galénique d'un médicament ancien, si elle présente un intérêt économique certain pour la firme qui la réalise, ne se traduit évidemment pas par un intérêt en termes de santé publique, mais les droits de la propriété n'y font pas opposition.

B. EDELMAN, *La recherche biomédicale dans l'économie de marché*, Dalloz 1991, 30^{ème} cahier : 203-208.

- le raisonnement sur des groupes : si en médecine praticienne les malades sont tous uniques, en médecine expérimentale ils se fondent dans les groupes observés, seule façon d'obtenir des conclusions générales. Celles-ci ayant le caractère de probabilité ne garantissent en rien les bénéfices thérapeutiques d'une spécialité pharmaceutique¹⁶⁸ validée pour tel malade particulier. Le groupe ayant permis la validation n'est qu'un échantillon que l'on suppose représentatif de telle maladie ou de telle symptomatologie. Toutefois, une maladie se manifeste par des formes cliniques différentes, et son « génie évolutif » varie en fonction du malade qui en est atteint ;

- la nécessité de constituer des groupes homogènes : il convient qu'au départ les personnes composant les groupes qui seront comparés présentent des caractéristiques semblables. Ce, afin que l'évolution observée éventuellement en fin d'essai puisse être, avec une probabilité acceptable, attribuée au facteur différenciant un groupe de l'autre, par exemple le traitement reçu. Les investigateurs vont donc sélectionner les malades éligibles pour l'essai en fonction de critères d'exclusion (malades présentant une particularité susceptible d'affaiblir l'appréciation des résultats), ou d'inclusion, contribuant à la bonne homogénéité du groupe. Facile à concevoir en théorie, cette opération s'avère, en pratique, difficile ;

- la réalisation en simultané : si, pour mettre en évidence l'absence d'intérêt thérapeutique de la saignée et son caractère délétère, Louis a collecté *a posteriori* des observations, la méthode statistique recommande que l'étude soit menée en suivant un protocole établi *a priori* et dont on ne pourra dévier.

Le protocole précise les conditions expérimentales futures, ainsi que les modalités de l'analyse statistique qui sera réalisée. Une étude commencée ne peut être analysée (sauf exceptions motivées) qu'une fois le dernier malade inclus parvenu au terme du délai d'observation. Toutes les observations collectées doivent participer à l'analyse des résultats, ce, même si tel patient est sorti avant terme (analyse en intention de traiter)¹⁶⁹. L'étude simultanée limite l'influence de la période et la variabilité des conditions d'observation. L'expérimentateur n'a, à ce propos, qu'une possibilité. Dès lors qu'il lui apparaît que l'essai a des conséquences défavorables pour le patient, il ne peut que l'en exclure, après avoir, le cas échéant, obtenu l'identité du produit attribué.

¹⁶⁸ On appelle spécialité pharmaceutique un médicament conditionné à l'avance par un fabricant industriel et vendu sous une dénomination spéciale.

¹⁶⁹ Ce principe consiste à considérer le patient dans l'essai dès lors qu'il a « été randomisé », qu'il ait réellement pris ou pas le produit testé. Ceci dans le but de limiter un biais d'analyse, existant dans l'analyse « per protocole », ne retenant, elle, à l'issue de l'essai, que les patients ayant achevé la totalité du plan de traitement.

Le protocole peut prévoir des exceptions à cette règle, nécessairement motivées. Mais il est possible d'interrompre l'étude avant terme si un groupe apparaît clairement défavorisé, sans que l'on ait connaissance du traitement qu'il reçoit ;

- la méthode de « l'essai contrôlé » : c'est-à-dire l'essai comparatif avec groupe témoin, avec attribution aléatoire des traitements par tirage au sort et en double insu. Le recours au double insu, le médecin, ne connaissant pas le produit qu'il délivre parmi ceux figurant dans le test, n'est plus soumis à la subjectivité¹⁷⁰ de son jugement dans l'évaluation de l'évolution du patient. Ce dernier ignore également quel produit il a reçu, ce qui, là aussi, limite les effets de sa subjectivité. Tout est fait pour réduire le plus possible l'intervention du hasard.

Un protocole d'essai vise à ne répondre qu'à une seule question à partir de critères d'appréciation sensibles, pertinents, reproductibles, spécifiques, susceptibles de ne varier qu'en fonction du facteur traitement. Les uns sont accessibles par des mesures (critères objectifs), les autres par une appréciation standardisée résultant des dires du patient participant (critères subjectifs), dont on espère qu'il respectera au plus près les conditions expérimentales (attitude dénommée « adhérence ») ;

- la comparaison n'est que relative, au risque dit α (ou de première espèce), au risque dit β (ou de deuxième espèce), soit parce que les effectifs engagés sont trop faibles, soit parce que les conditions déterminées par le protocole manquent de pertinence ou n'ont pas été suffisamment respectées. Car les conditions de réalisation viennent souvent perturber les belles dispositions du protocole (patients perdus de vue, données manquantes, etc ...).

Le calcul des effectifs à inclure dans la comparaison constitue un processus mathématique parfois complexe, fonction de la méthode retenue pour l'analyse des résultats. Ils doivent permettre de mettre en évidence une vraie différence, si elle existe, en fonction d'une variance estimée (ou faisant l'objet d'un pari) avec des niveaux acceptables de risques d'erreurs α ou β . Il ne s'agit, dans tous les cas, que d'un ordre de grandeur. L'importance des effectifs va dépendre de la sensibilité que l'on désire apporter à la comparaison. Plus la différence envisagée est petite, plus les effectifs seront importants, plus le budget à consacrer à l'essai sera grand, jusqu'à engendrer des coûts très élevés. Ces effectifs considérables entraînant des dépenses élevées tiennent à ce que l'industriel sait, avant de s'engager dans l'essai, que les effets que pourrait produire son candidat-médicament seront peu marqués, et que l'intérêt en santé publique sera faible. Il s'agit là d'une stratégie risquée, à la limite de l'éthique. De telles études ne sont acceptables que si elles ne comportent pas pour les sujets de « perte de chance ».

¹⁷⁰ Il reste toutefois des possibilités de subjectivité dans la situation du double insu. L'investigateur peut être convaincu d'avoir deviné le traitement reçu par tel sujet. Il peut également avoir un *a priori* favorable ou défavorable sur l'intérêt du produit de comparaison, ou du produit testé.

L'organisateur de l'essai est donc conduit à des compromis, déterminant la différence qu'il accepte de négliger, et celle qu'il convient d'identifier avec suffisamment de consistance.

Dans tous les cas, seul le jugement clinique du médecin pourra dire si la différence constatée statistiquement comme significative préalablement à l'AMM a une signification pour son patient du point de vue thérapeutique dans son exercice quotidien, ce qui est une autre question.

Les statistiques ne constituent qu'un outil d'appréciation des résultats moyens sur des populations, mais les contraintes qu'elles imposent sont indispensables pour obtenir des données fiables, et l'autorisation de commercialiser son candidat-médicament.

§2. Une contradiction d'intérêts occultée

I. De certains devoirs du médecin

La morale hippocratique a résumé ainsi l'objectif principal du médecin : « Avoir dans les maladies deux choses en vue : être utile et ne pas nuire ». Être utile à qui ? Au malade qui sollicite le médecin, dans l'instant où il consulte et pour l'évolution de sa santé. Le médecin est le garant des intérêts légitimes du malade qu'il accepte de prendre en charge. Ce principe sera affirmé de façon continue au fil des siècles. Lui seul rend possible l'exercice même de la médecine parce qu'il permet au malade de remettre son corps, sa santé, sa vie dans les mains du médecin à qui il se confie.

La médecine est un art individuel par essence. Chaque malade est particulier. Le médecin se doit d'être indépendant. Cette indépendance se manifeste par le fait qu'en aucun cas l'intérêt du patient ne passe après d'autres intérêts qui pourraient le supplanter ou le contrarier¹⁷¹. Ces éventuels autres intérêts devaient d'ailleurs être éliminés du raisonnement du médecin, comme des intérêts « parasites ». C'est du moins ainsi que l'Ordre des médecins interprétait l'article 2 du Code de déontologie de 1979.

L'actuel Code de la déontologie médicale¹⁷² dispose (comme les codes précédents) :

¹⁷¹ B. HOERNI, *L'éthique médicale - Principales évolutions au fil des siècles*, Histoire des sciences méd. 2003, 37, 3, 331-338.

¹⁷² Code de la déontologie médicale (version du 7 mai 2012).

- « le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit »¹⁷³ ;

- « dans les limites fixées par la loi et compte-tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance »¹⁷⁴ ;

- le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié¹⁷⁵ ;

- les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage, comme salulaire ou sans danger, un remède ;

- en cas d'inclusion d'un patient dans un essai clinique « la réalisation de l'étude n'altère ni la relation de confiance qui le lie au patient, ni la continuité des soins »¹⁷⁶.

Encore faut-il que l'observation des présentes obligations lui soit possible, s'agissant, en particulier, de la régularité, de la pertinence de la recherche et de l'objectivité des conclusions auxquelles il peut très bien ne pas avoir accès. Car si il existe une obligation légale d'informer le malade sur les conclusions de l'essai, générales ou particulières vis-à-vis de sa propre situation, il est très fréquent que ces informations ne soient pas communiquées à l'investigateur, et soient inaccessibles au médecin traitant dès lors qu'il n'est pas l'investigateur.

Le Code de la Sécurité Sociale dispose, pour sa part, que « les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, à la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins »¹⁷⁷.

« Dans l'intérêt des assurés sociaux et de la santé publique, le respect de la liberté d'exercice et de l'indépendance professionnelle et morale des médecins est assurée conformément aux principes déontologiques fondamentaux que sont le libre choix du médecin par le malade, la liberté de prescription du médecin, le secret professionnel ... »¹⁷⁸.

¹⁷³ Art. R.4127-5 CSP.

¹⁷⁴ Art. R.4127-8 CSP.

¹⁷⁵ Art. R.4127-40 CSP.

¹⁷⁶ Art. R.4127-15 CSP.

¹⁷⁷ Art. L.162-2-1 CSS.

¹⁷⁸ Art. L.162-2 CSS.

Le malade a, pour sa part, « compte-tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions qu'il requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées »¹⁷⁹. Ceci conduit l'Etat a devoir prendre des dispositions permettant de vérifier le caractère « reconnu de l'efficacité » et d'évaluer « la sécurité sanitaire ».

II. Incompatibilités entre essais cliniques et médecine

Il n'est pas besoin de reprendre point par point les principes rappelés supra concernant la méthodologie des essais pour constater certains conflits entre celle-ci et les principes de la médecine praticienne. Que ce soit le tirage au sort des traitements, le double insu, le placebo, la comparaison par groupes, et les dispositions mêmes d'un protocole d'essai conforme à la méthodologie requise. Une différence conceptuelle mérite d'être soulignée : en médecine, c'est le traitement qui est destiné au malade, en recherche clinique, c'est le malade tiré au sort qui est attribué au médicament testé. En termes de liberté de prescription, le médecin investigateur, une fois la personne incluse dans l'essai, n'a d'alternative que dans la sortie avant terme. S'agissant d'indépendance, sa marge de manœuvre peut se trouver limitée. En termes d'intérêts, parallèlement à ceux du patient, en existent d'autres : ceux du promoteur, ceux de l'investigateur lui-même, ceux de la santé publique.

Pour beaucoup de médecins participant à des activités de recherche clinique, la médecine est double, le geste thérapeutique faisant intervenir des éléments issus des sciences expérimentales et d'autres relevant de la biologie humaine.

Il est possible de considérer que le passage de la situation de soins à celle de recherche clinique s'effectue dès que la méthode de l'essai contrôlé est mise en œuvre. Il est courant de voir les choses différemment, en identifiant, au sein de la situation de recherche cliniques deux entités distinctes, l'expérimentation d'une part, le recours à des « soins innovateurs » de l'autre. Pour les auteurs¹⁸⁰ et la communauté des médecins chercheurs canadiens, le facteur discriminant est l'objectif principalement poursuivi par le professionnel lors de son intervention sur un malade donné, objectif auquel s'ajoute le degré d'incertitude inhérent à l'acte pratiqué, en termes de rapport bénéfice/risque. L'expérimentation a pour finalité première, l'acquisition de connaissances nouvelles. Elle implique un « sujet » et un « chercheur ». Si à titre secondaire il advient pour le sujet un bénéfice quelconque, ce n'en est que mieux. La thérapie innovatrice, elle, met en présence un patient et un médecin traitant. Ce dernier poursuit au premier chef l'intérêt du patient à qui la thérapie innovatrice est destinée. Si l'on considère les phases du développement d'un médicament vers l'AMM, on peut

¹⁷⁹ Art. L.1110-5 CSP.

¹⁸⁰ R.P. KOURI – S. PHILIPS-NOOTENS, *L'article 21 du Code du Québec et les affres de l'imprécision*, RDVS 1996-1997, 27 : 89-110

considérer que les phases 1 et 2 sont assurément de l'expérimentation, la phase 3 étant susceptible de se séparer en deux, selon le sentiment du médecin et son degré de connaissances acquises sur le produit expérimenté. En instituant une thérapie innovatrice, il peut ainsi penser pratiquer la médecine. Les médecins chercheurs français se rapprocheraient plus volontiers de cette façon d'envisager les choses que d'une séparation radicale autonomisant l'expérimentation dans son intégralité.

Mais d'un point de vue strictement objectif, celui où l'on considère la méthodologie, peu importe les intentions du médecin lorsqu'il recueille les données, qu'il souhaite traiter un malade en première finalité ou participer au progrès de la connaissance. L'essentiel est que les données soient recueillies conformément au protocole expérimental et analysées ainsi qu'il est prévu de le faire. Peu importe, par conséquent, que le malade soit protégé par les règles de la médecine, ou par des règles propres à la situation expérimentale, voire même pas protégé du tout, pourvu que les données recueillies soient sincères et véritables et convenablement analysées. Car la finalité de la recherche est la production de données fiables et robustes.

C'est pourquoi la confusion entre l'exercice de la médecine et la situation expérimentale n'est pas apparue initialement de nature à préoccuper les professionnels analysant les résultats des essais cliniques.

Parallèlement, les experts des commissions d'AMM ont fini par se montrer très sourcilieux quant au respect des normes de la méthodologie statistique dans les essais soumis à leur jugement. Ce qui a eu pour conséquence d'accentuer la différence entre expérimentation et pratique médicale.

III. Comment concilier l'inconciliable

Tout l'art de la casuistique des chercheurs en expérimentation humaine va être de rendre compatible ce qui ne l'est pas, en construisant, parallèlement à la morale hippocratique, une éthique de la recherche ... tout aussi légitime, et de définir les conditions de cette légitimité.

Mais, antérieurement à 1988¹⁸¹, la réflexion va porter essentiellement sur les essais de médicaments organisés par l'industrie pharmaceutique, la seule concernée par la législation et la réglementation propre à l'AMM. La recherche académique (ou institutionnelle) persiste, elle, à constituer une composante de la pratique médicale, le médecin-chercheur se référant, pour sa part, à l'idée qu'il se fait du cadre déontologique et moral de la médecine de soins telle qu'elle est pratiquée à l'hôpital public, lieu privilégié de ce type d'évaluation

¹⁸¹ 20 décembre 1988 : vote de la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet-Sérusclat.

scientifique. La recherche académique ne fait l'objet d'aucune réglementation ou législation spécifique. Le médecin-chercheur pourra, jusqu'à la loi dite Huriet-Sérusclat, trouver des guides de conduite dans les recommandations faites par des instances professionnelles, comme, par exemple, la Déclaration d'Helsinki. A condition d'en avoir connaissance.

Section 2. Le but des essais cliniques industriels, enregistrer et vendre un médicament

§1. L'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments

I. Les conditions

A) Qu'est-ce qu'un médicament ?

Selon le Code de la Santé Publique¹⁸², un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Cette définition met l'accent sur le caractère de probabilité (et non de certitude) inhérent à l'action pharmacologique d'une substance ou d'un produit. Le médicament est un produit « présenté comme possédant » ou « pouvant être utilisé en vue d'établir ... ».

B) Le monopole pharmaceutique

La mise à disposition du public des médicaments est le monopole des pharmaciens¹⁸³, à qui sont réservées « la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine

¹⁸² Art. L.5111-1 CSP : la première partie de cette définition reste identique à celle résultant de la loi du 11 septembre 1941 art. 1, la seconde résulte de l'ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967, ayant notamment pour rôle d'introduire les produits anticonceptionnels comme produits pharmaceutiques.

¹⁸³ Là encore, loi du 11 septembre 1941, titre V.

humaine La vente en gros, la vente au détail, y compris par Internet, et toute dispensation des médicaments ... »¹⁸⁴.

Cette préparation et cette vente en gros sont réalisés par des entreprises pharmaceutiques, ou plus exactement des établissements pharmaceutiques¹⁸⁵, « unités commerciales ou industrielles à caractère technique, réunies dans un même lieu et affectées à une même fonction », les établissements ainsi dénommés exerçant au moins l'une des fonctions suivantes, fabrication¹⁸⁶, importation, exportation, distribution en gros (vente en quantité plus ou moins importante à des intermédiaires qui délivreront les produits aux consommateurs, intermédiaires ne pouvant être que pharmaciens).

L'entreprise pharmaceutique doit remplir cette condition : « Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien »¹⁸⁷.

Ayant le titre de « pharmacien responsable », ce dernier « en vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique¹⁸⁸ :

- organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, l'importation et l'exportation des médicaments ainsi que les opérations de stockage correspondante ;

- signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ;

- participe à l'élaboration du programme de recherche et d'études ». Pour la suite de ce travail, seront plus précisément prises en considération, parmi les différentes activités d'une entreprise pharmaceutique, celles de :

- fabricant, entreprise se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments.

¹⁸⁴ Art. L.4211-1 CSP.

¹⁸⁵ Art. L.5124-1 CSP.

¹⁸⁶ Fabrication : celle des médicaments destinés à être vendus en gros, la préparation individuelle sur prescription médicale étant, elle, réservée aux officines.

¹⁸⁷ Art. L.5124-2 CSP.

¹⁸⁸ Art. R.5124-36 CSP.

La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et les articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots et de stockage ;

- exploitant, entreprise se livrant à l'exploitation de médicaments, vente en gros ou cession à titre gratuit, publicité, information, pharmacovigilance, suivi de lots et s'il y a lieu leur retrait.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit pour le compte de ce titulaire par une autre entreprise, soit par l'un et l'autre, dans le cadre d'une co-exploitation.

C) La spécialité pharmaceutique

L'autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un acte administratif individuel autorisant une entreprise pharmaceutique à commercialiser un médicament, ou plus exactement, une spécialité pharmaceutique¹⁸⁹, c'est-à-dire « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». Différents termes de cette définition doivent être explicités :

- « préparé à l'avance », c'est-à-dire présenté sous la forme dans laquelle il doit être délivré au consommateur après fabrication dans une unité de production ;

- « présenté sous un conditionnement particulier », c'est-à-dire une apparence qui lui est propre, utilisée pour toutes les unités de vente d'un même médicament commercialisé sous la même forme : signe distinctif du produit, déposé et protégé contre les contrefaçons selon les règles de la propriété industrielle ;

- « caractérisé par une dénomination spéciale », dénomination constituée soit par un nom de fantaisie, soit par une dénomination scientifique accompagnée d'un signe distinctif, marque de fabrique ou nom du fabricant.

L'Autorisation de Mise sur le Marché comporte certaines obligations : « Toute spécialité pharmaceutique, ou tout autre médicament fabriqué industriellement, ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ... doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

¹⁸⁹ Art. L.5111-2 CSP.

L'autorisation peut être assortie de conditions appropriées, notamment l'obligation de réaliser des études de sécurité ou d'efficacité post autorisation »^{190 191} ...

L'obtention de l'AMM est assortie aujourd'hui de nouvelles exigences : « Après délivrance de l'autorisation prévue à l'article L.5121-8 CSP, l'ANSM peut, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat, exiger du titulaire de l'autorisation qu'il effectue dans un délai déterminé :

- des études de sécurité post autorisation s'il existe des craintes quant aux risques présentés par un médicament autorisé ;

- des études d'efficacité post autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou l'évolution de la méthodologie clinique font apparaître que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative ;

- un suivi spécifique du risque, de ses complications et de sa prise en charge médico-sociale, au moyen d'un registre de patients atteints, lorsque le médicament, bien que retiré, reste susceptible de provoquer un effet indésirable grave.

Les études mentionnées aux 1er et 2ème alinéas sont faites « au plus près des conditions réelles de soins, c'est-à-dire en comparaison avec les traitements de référence disponibles lorsqu'ils existent »¹⁹².

« L'autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament, au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité, n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur ».

L'autorisation est suspendue, retirée ou modifiée, notamment pour l'un des motifs suivants :

- le médicament est nocif ;
- le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques utiles ;
- le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable ;

¹⁹⁰ Art. L.5121-8 CSP.

¹⁹¹ Loi n° 2011-225 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

¹⁹² Art. L.5121-8-1 CSP.

- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;
- le titulaire de l'AMM ne respecte pas les conditions [d'attribution de celle-ci] ou les obligations qui lui sont imposées [au titre des établissements pharmaceutiques] »¹⁹³.

Le Code de la Santé Publique¹⁹⁴ introduit en outre une autre condition suspensive : « les contrôles sur la spécialité ou sur les composants ou les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués, ou une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation de fabrication n'a pas été respectée ».

Parallèlement, « l'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son AMM. Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité et en avise sans délai l'ANSM »¹⁹⁵.

II. Les conséquences

A) L'Autorisation de Mise sur le Marché, un acte administratif

L'AMM a le caractère d'un acte administratif unilatéral individuel¹⁹⁶ émanant du Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Elle a des conséquences économiques directes. La firme pharmaceutique qui en est titulaire peut vendre sa spécialité dans les circuits de distribution relevant du monopole pharmaceutique. L'AMM peut être transférée vers une autre firme qui en assurera l'exploitation pour le titulaire dans le cadre d'un accord commercial. Elle peut être également cédée moyennant le prix convenu. Il est possible, à partir d'un même médicament, de faire naître, par accord entre deux firmes dont l'une est l'inventeur du produit, deux AMM concernant deux spécialités exploitées parallèlement (*co-marketing*). Une procédure similaire permet, à l'issue de la protection ménagée par le brevet¹⁹⁷ pris sur le produit, de mettre sur le

¹⁹³ Art. L.5121-9 CSP.

¹⁹⁴ Art. L.5121-14-2 CSP (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).

¹⁹⁵ Art. L.5121-14-3 CSP.

¹⁹⁶ « Acte juridique fait dans le cadre et pour l'exécution d'une opération administrative, concernant une personne nommément désignée ». D'après G. Cornu, Vocabulaire juridique, PUF 1982

¹⁹⁷ Le brevet : la loi du 5 août 1844 relative au brevet ne comprenait pas les médicaments comme invention brevetable du fait du caractère encore modeste de leur exploitation industrielle. Cette position, considérée comme préjudiciable tant aux inventeurs qu'à la santé publique, conduisit en 1941 à un droit exclusif d'exploitation pour le 1er inventeur, puis, par l'ordonnance du 4 février 1959, à la création d'un brevet spécial de

marché des copies de la spécialité initialement dotée de l'AMM, génériques faisant chacun l'objet d'une AMM.

Mais si, à la suite d'une AMM, une spécialité n'a pas été mise sur le marché dans un délai de 3 ans, cette AMM devient caduque.

L'AMM, passé un délai de 5 ans, devient définitive. Cependant l'administration peut, à tout moment, prendre une mesure de suspension ou de retrait motivée par un danger pour la santé publique.

La décision du directeur général de l'ANSM d'octroyer une AMM nécessite la consultation obligatoire et l'avis de la « Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice-risque » des produits de santé¹⁹⁸. Elle est susceptible d'un recours pour excès de pouvoir et de recours contentieux.

Elle a également le caractère d'une autorisation de police. Emanant de l'autorité compétente (le directeur général de l'ANSM), elle vise à protéger la santé publique, ce qui justifie que l'autorité compétente peut affecter la liberté du commerce ou de l'industrie, soit lors du refus qui peut en être fait au vu d'un dossier initial, soit au cours de l'exploitation commerciale par sa suspension ou son retrait.

Elle a cependant une portée particulière. En règle générale, une autorisation de police a pour corollaire l'intérêt public (la volonté de protéger celui-ci la rendant nécessaire pour une activité déterminée). Elle consiste en un contrôle de l'activité de particuliers, une limitation de leur liberté, mais n'a pas pour conséquence l'obligation, pour celui qui en bénéficie, de poursuivre un but d'intérêt public. Tel n'est pas le cas de l'AMM pour laquelle la poursuite d'un but d'intérêt général est prédominante. Attendu qu'un produit industriel ne présentant aucun danger ne peut faire l'objet d'une AMM que si cette innocuité est assortie d'un intérêt thérapeutique¹⁹⁹, il en résulte, pour le futur titulaire d'une AMM, une véritable mission de service public.

médicament ouvert à n'importe quel inventeur, même non-pharmacien. Cf. J.P. CLAVIER, L'accès au médicament breveté, Cahiers Droit, sciences et technologie, 2010, 3 : 179-191

¹⁹⁸ Anciennement dénommée commission d'AMM, l'avis de cette commission est un acte préparatoire à la décision, n'engageant pas le directeur général de l'ANSM.

¹⁹⁹ Ce qui différencie, pour les produits soumis au pouvoir de police de l'ANSM, les médicaments des produits cosmétiques.

B) L'Autorisation de Mise sur le Marché, les obligations
faites au demandeur

Le titulaire de l'AMM n'obtient cette autorisation qu'à la condition d'apporter certaines garanties aux utilisateurs de la spécialité, relatives :

- à la qualité (aspects liés à la fabrication industrielle) ;
- à la sécurité (études pré cliniques relatives à la pharmacologie, la toxicologie et la cinétique du produit dans l'organisme, chez l'animal) ;
- à l'efficacité (ensemble des résultats des études cliniques, chez l'homme sain et le malade permettant de définir le rapport bénéfice/risque du produit), l'exploitation n'étant autorisée que si ce rapport bénéfice(s)/risque(s) est favorable dans le contexte médical considéré.

Il n'est pas de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique sans présentation de données cliniques.

Ces trois exigences (qualité, sécurité, efficacité) permettent la rédaction des annexes jointes à l'AMM et validées par l'autorité compétente : le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la Notice d'Information destinée au consommateur, et les informations relatives à l'étiquetage^{200 201}.

Les informations fournies concernant le bénéfice et le risque liés à la spécialité constituent des probabilités appréciées à partir des populations incluses dans les essais cliniques réalisés préalablement à l'AMM. Elles n'assurent aucune garantie pour un patient donné.

Postérieurement à la mise sur le marché, l'exploitant (titulaire ou non de l'AMM) a l'obligation d'un suivi en aval, soit dans le cadre d'un plan de gestion de risques, soit dans celui de la réglementation relative à la pharmacovigilance industrielle.

²⁰⁰ On appelle « bon usage du médicament » le respect par l'exploitant, le prescripteur, le consommateur des référentiels validés (RCP, notice d'information, avis de la commission de la transparence, recommandations de bonnes pratiques).

²⁰¹ Les questions relatives à l'évaluation du prix de vente, de l'inscription sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux ou des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques, n'entrent pas dans le cadre de ce travail, même si elles prennent en considération les résultats d'études cliniques.

Le titulaire de l'AMM doit contrôler les opérations postérieures à l'AMM (fabrication, publicité, information médicale, suivi des lots et retrait éventuel, importation, exportation, stockage, et surveillance post commercialisation par la pharmacovigilance).

Il répond des conséquences dommageables de l'utilisation de son produit selon les règles de la responsabilité objective pour produit défectueux. Ainsi, l'AMM ne procure en aucun cas la certitude d'une absence de risque identifiable au cours de l'exploitation commerciale.

§2. La spécialité pharmaceutique dans la Communauté Européenne

I. L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne, une limitation à la libre concurrence

A) Règles communes et particularités

Produit industriel destiné à être commercialisé, bien que réglementé à l'échelon national, la spécialité pharmaceutique, au niveau communautaire, bénéficie du principe de libre circulation des marchandises, mais rencontre les contraintes d'un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

L'absence, dans le Traité de Rome, de toute clause spécifique relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les spécialités pharmaceutiques fait des directives l'instrument privilégié pour y parvenir, voire même, dans certains cas, conduit à un recours au règlement.

Le texte « établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain » est le règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004. Celui-ci complète, fait référence, ou modifie des dispositions successives²⁰² dont il convient de rappeler les points saillants.

²⁰² Notamment la directive n° 2001/83/CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, regroupant en un acte unique les actes suivants : directives n° 65/65 CEE, n° 75/318, CEE n° 75/319 CEE, n° 89/932 CEE, n° 89/343 CEE et n° 92/72 CEE.

La première directive²⁰³ se fonde sur un constat : parce qu'il existe des disparités d'un Etat membre à l'autre dans les dispositions relatives aux médicaments, ayant pour effet d'entraver les échanges des spécialités pharmaceutiques au sein de la communauté, et, par conséquent, l'établissement et le fonctionnement du marché commun, il convient de les éliminer et d'opérer un rapprochement des dispositions dont il s'agit. « Toute réglementation en matière de production ou de distribution des spécialités pharmaceutiques doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique ... Toutefois, ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de produits pharmaceutiques au sein de la communauté ».

Les reproches faits par les industriels à ces disparités réglementaires sont qu'elles ont pour conséquence de retarder la mise à disposition aux malades de médicaments nouveaux (et, par là même, de différer les bénéfices qu'ils sont susceptibles de générer). Seules une présentation standardisée des dossiers d'AMM et une uniformisation des critères d'évaluation seraient en mesure de réduire ces délais. Ce qui permettrait également de ne constituer qu'un seul dossier accepté par tous les Etats membres.

La directive n° 65/65 instaure une autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques, relevant du pouvoir de l'Etat membre à qui elle est demandée, susceptible d'être reconnue par les autres Etats membres²⁰⁴). Elle fixe « des règles communes pour la conduite des essais », et précise « les données à fournir en raison de la relation étroites entre ces essais » et les informations attendues par les professionnels et les consommateurs.

Postérieurement²⁰⁵, des procédures européennes d'Autorisation de Mise sur le Marché vont être mises en place à côté de cette AMM dite nationale :

- une procédure centralisée (règlement n° 2309/93/CE), l'AMM étant attribuée par la commission après avis d'une « agence européenne pour l'évaluation des médicaments »²⁰⁶. La procédure centralisée conduit à une autorisation valable d'emblée pour tous les Etats membres. Elle était initialement obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, obligation étendue ensuite aux spécialités relatives au SIDA, à l'oncologie, aux maladies neurodégénératives, au diabète, puis aux maladies auto-immunes. Elle est, de toute façon, utilisable pour tout médicament présentant une innovation substantielle en thérapeutique humaine ;

²⁰³ Directive n° 65/65 CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

²⁰⁴ Art. 3 : « Aucune spécialité ne peut être mise sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de l'Etat membre ».

²⁰⁵ Règlement n° 2309/93 CEE du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain.

²⁰⁶ Laquelle deviendra l'Agence européenne du médicament par l'effet du règlement n° 726/2004 CE du 31 mars 2004.

- une procédure dite « de reconnaissance mutuelle », fondée sur la prise en compte d'une AMM nationale par d'autres Etats membres²⁰⁷.

Le premier Etat membre ayant accordé l'AMM est considéré comme « Etat de référence », et accompagne, si le succès lui paraît possible, la firme dans la présentation de son dossier aux autres Etats membres où celle-ci souhaite commercialiser son produit ;

- une procédure dite « décentralisée »²⁰⁸. La spécialité ne faisant pas encore l'objet d'une AMM, la firme pharmaceutique souhaite l'obtenir dans plusieurs Etats membres déterminés. Le demandeur présente un dossier qui sera identique pour tous les Etats membres sollicités et demande à l'un des Etats membres d'agir en qualité d'Etat membre de référence en en faisant l'évaluation.

Si les Etats membres concernés approuvent l'évaluation, la notice dite « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP) proposée, l'étiquetage et le document destiné aux utilisateurs, ils en informent l'Etat membre de référence qui clôt la procédure. L'absence d'approbation par un des Etats membres concernés conduit à un arbitrage de l'Agence européenne sur le point de désaccord.

Après réponse du demandeur, les Etats membres se prononcent sur l'acceptation de la spécialité sur leur marché interne.

B) L'Autorisation de Mise sur le Marché, protection des consommateurs

La directive n° 65/65 CEE précise ce « qu'il faut entendre », en Europe, sous l'expression « spécialité pharmaceutique » : « tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier », et sous le mot « médicament » : « toute substance présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal²⁰⁹ en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme un médicament ».

²⁰⁷ Directive n° 2001/83 CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage Humain.

²⁰⁸ Directive n° 2004/27 CE du 31 mars 2004 modifiant la directive n° 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

²⁰⁹ Le présent travail ne prend pas en considération les règles concernant l'expérimentation animale et la mise au point des produits vétérinaires.

La définition de la spécialité pharmaceutique, énoncée par la réglementation européenne, est reprise de la loi française du 11 septembre 1941. Celle du médicament se base sur les deux critères déjà identifiés *supra*, la présentation et la fonction.

Paradoxalement, dire qu'un médicament est toute substance « présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives », laisse entendre qu'il n'est pas nécessaire qu'elle les possède réellement pour être un médicament. Toutefois, par un intéressant jeu de ricochet, quiconque prétend mettre sur le marché un médicament se doit d'avoir obtenu une AMM, laquelle AMM présuppose notamment la démonstration de l'effet thérapeutique du produit²¹⁰.

Le but de cette définition est d'empêcher la mise sur le marché d'un produit sans « effet thérapeutique »²¹¹, mais revêtu, dans un but commercial, de l'apparence d'un médicament. Ce genre de présentation fallacieuse utilise des étiquettes, des prospectus, un conditionnement, une indication rédigée en termes vagues ... Les firmes utilisant un tel artifice commercial se voient, par conséquent, opposer le cadre législatif et réglementaire de l'AMM²¹², puisqu'ils drapent leur produit sous une telle apparence.

« A l'égard des maladies humaines ? » L'inventivité des chimistes a fait déborder du registre de la lutte contre les maladies la production des molécules utilisables en médecine, laquelle n'est plus aujourd'hui cantonnée aux pathologies mais s'est développée vers d'autres interventions, physiologiques notamment²¹³. La réglementation européenne s'est bien gardée de définir la notion de maladie. Et la Cour de Justice de la Communauté Européenne (CJCE) remarque : « la directive n° 65/65 CEE du Conseil du 26 janvier 1965 (...) ne donne aucune définition de la maladie. Cette dernière ne peut recevoir que les définitions les plus communément admises sur le fondement des connaissances scientifiques »²¹⁴.

En matière de spécialité pharmaceutique, c'est donc l'indication portée sur le RCP qui précise la cible pharmacologique sur laquelle ont été évaluées les propriétés du produit.

²¹⁰ La directive n° 89/341 CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, étend aux médicaments fabriqués industriellement mais ne répondant pas à la définition de spécialités pharmaceutiques les dispositions relatives à l'AMM.

²¹¹ Effet thérapeutique, efficacité clinique, bénéfice thérapeutique, activité pharmacologique ... Toutes ces expressions sont souvent utilisées de façon interchangeable et ne sont pourtant pas synonymes. Les différences existant entre ces expressions seront précisées postérieurement.

²¹² CJCE 30 novembre 1983, Van Bennekom - Aff 227/82 recueil p. 3883. Ne présente « pas l'effet que les consommateurs sont en droit d'attendre eu égard à sa présentation ».

²¹³ Auxquelles répondent, par exemple, les prescriptions de produits contraceptifs ou d'aide à l'érection.

²¹⁴ CJCE 21 mars 1991, Jean-Marie Delattre - Aff C-369/88.

C) Les essais cliniques participent à cette protection

La réglementation communautaire, à partir de la directive n° 65/65 CEE, va préciser de façon de plus en plus détaillée, les études, et particulièrement les études cliniques à réaliser préalablement à toute demande d'AMM ..., afin que tous les ressortissants de la Communauté Européenne puissent bénéficier d'un même niveau de protection de leur santé, sans pour autant que les moyens mis en œuvre pour ce faire « ne freinent le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de produits pharmaceutiques ».

L'évolution des exigences communautaires en matière d'essais cliniques va conduire à la création d'un dossier unique répondant aux obligations réglementaires en matière d'AMM, et à des demandes des autorités de plus en plus complètes et diversifiées.

II. L'industriel, seul interlocuteur des autorités en matière d'essais de médicaments

A) Un encadrement administratif de plus en plus étroit

Prenant en considération le fait que le médicament n'était plus préparé essentiellement par un pharmacien officinal à l'usage d'un malade donné, mais produit par une industrie spécialisée pour être commercialisé à grande échelle, les autorités françaises, à partir de 1941, ont pris des mesures destinées à en réglementer la fabrication et la vente, mesures passant par une autorisation administrative préalable, après avis d'un comité d'experts sur le dossier déposé par le fabricant demandeur.

En vertu de son pouvoir de police administrative, l'Etat imposait à l'industriel un certain nombre d'obligations, faute desquelles il n'obtiendrait pas le visa nécessaire à la commercialisation.

Lors de la création de la CEE²¹⁵, il est apparu que chacun des nouveaux Etats membres avait eu la même préoccupation, mais avait mis en place des règles sensiblement différentes. La directive n° 65/65 CEE du 26 janvier 1965 en prenait acte, « considérant que les disparités de certaines dispositions nationales ... relatives aux médicaments (avaient) pour effet d'entraver les échanges des spécialités pharmaceutiques au sein de la Communauté ... [ayant] de ce fait une incidence directe sur ... le fonctionnement du marché commun ». Il convenait par conséquent « d'éliminer ces entraves ... ».

²¹⁵ Traité de Rome 25 mars 1957, La Communauté Economique Européenne comporte alors l'Allemagne, la Belgique, la France, l'Italie, les Pays-Bas, le Luxembourg.

La double perspective constituée d'une part par la sauvegarde de la santé publique, et de l'autre, par la liberté du marché des médicaments se retrouve à l'identique dans la directive du 6 novembre 2001²¹⁶, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il a, entre-temps²¹⁷, été précisé que « dans l'intérêt de la santé publique et du consommateur des médicaments, les décisions concernant l'autorisation de mise sur le marché [devaient] être exclusivement fondées sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité ». Ces exigences ont conduit à l'institution d'un « comité des spécialités pharmaceutiques », siégeant pour avis au sein d'une « agence européenne pour l'évaluation des médicaments », de procédures opératoires fixes s'imposant aux Etats membres et aux firmes demandereses, et de dossiers standards soumis à évaluation préalable à l'AMM, tant par les autorités compétentes au sein de chaque Etat membre concerné qu'au niveau européen (*Drug Master Files – DMF*).

L'existence de critères techniques, la qualité, la sécurité et l'efficacité dépendant de procédures opératoires, va conduire, au niveau national comme européen, les autorités compétentes et les institutions représentant l'industrie pharmaceutique, à se concerter, avec la participation d'experts industriels et académiques pour la mise au point des règles et normes à respecter. Il adviendra, tout particulièrement s'agissant des « Bonnes Pratiques Cliniques », que les règles et les normes définies entre acteurs sociaux réunis pour leur élaboration abordent des domaines autres que la fabrication du médicament, et notamment les droits et la protection des personnes impliquées dans les expérimentations, en raison de l'absence de dispositions spécifiques dans le droit interne de la plupart des Etats membres. Ainsi élaborées, ces règles vont ensuite être transposées, en France par des lois, règlements et circulaires, en Europe par des règlements, directives, recommandations et avis, même si, à certaines étapes, l'administration française puisse procéder initialement par incitation, plus que par obligation, avant de passer à la réglementation *stricto sensu*²¹⁸.

²¹⁶ Directive n° 2001/83 CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

²¹⁷ Directive n° 93/39 CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives n° 65/65 CEE, n° 75/318 CEE, n° 75/319 CEE concernant les médicaments.

²¹⁸ L'utilisation courante du terme « harmonisation » à propos de tout texte émanant de la Communauté Européenne et ayant vocation à être pris en considération en droit interne conduit à rappeler que :

- l'unification consiste à adopter un texte unique directement applicable dans les Etats membres sans altération dans l'ordre juridique interne ;

- l'uniformisation efface les différences entre les législations nationales par la prise en compte d'un texte rédigé en des termes identiques pour tous les Etats concernés, avec l'hypothèse du refus de certains Etats membres ;

- l'harmonisation met en accord des règles de droit d'origines différentes afin d'établir une cohérence entre elles tout en respectant plus ou moins le particularisme des législations nationales, tout en atténuant les divergences. Si l'unification s'obtient par le règlement, l'harmonisation s'établit par des techniques juridiques douces, directives ou recommandations. Celles-ci indiquent les résultats à atteindre, sans imposer les formes et les moyens pour y parvenir, étant entendu que la norme européenne s'impose, mais que ces méthodes respectent en principe la souveraineté législative et réglementaire nationale.

B) Le consensus, source d'obligations

Parallèlement à la création des règles européennes et de leur conséquence au niveau des Etats membres, s'enclenche entre l'Europe, les *USA* et le Japon le processus dit *ICH*²¹⁹. On observe alors un phénomène identifié par Benoit Frydman, le consensus professionnel devenant une source du droit^{220 221}. Le constat fait au niveau de la Communauté Européenne, selon lequel les disparités réglementaires entravaient le commerce des spécialités pharmaceutiques, est étendu à l'échelon mondial en ce qui concerne les trois principaux marchés : *USA*, Japon, Europe. Le but de l'*International Conference on Harmonisation* va être d'établir entre autorités et industriels le *modus operandi* acceptable en matière de « prérequis » techniques pour une AMM.

Les différents groupes de travail constitués par le processus *ICH* vont notamment mettre en concurrence des normes et procédures déjà appliquées au niveau de telle ou telle des trois régions, la norme retenue par le groupe expert n'étant pas forcément la moins exigeante. L'essentiel est qu'elle soit retenue et acceptée par tous. Des propositions normatives nouvelles vont également être produites.

En abordant les Bonnes Pratiques Cliniques, les experts et les contributeurs, pour la grande majorité des médecins ou des pharmaciens, vont émettre des recommandations en matière « de droits, sécurité et bien être des sujets soumis à la situation expérimentale ».

Le processus *ICH* prévoit qu'un texte parvenu à sa validation est destiné à être signé par les délégués des autorités des trois instances étatiques concernées, pour être ensuite intégré dans le droit interne de chaque entité (étape 5), soit sous forme de texte à caractère obligatoire, soit comme recommandation, prenant ainsi sa légitimité dans un ordre juridique donné.

La directive du 25 juin 2003²²² constate, pour la première fois, avant d'énoncer son dispositif normatif : « dans le cadre de la Conférence Internationale d'Harmonisation (*ICH*) un consensus s'est dégagé en 2000 pour créer une terminologie et un format harmonisé pour

²¹⁹ *ICH* (International Conference on Harmonisation). Concertation réunissant des membres des autorités états-uniennes, européennes et japonaises, et des représentants de l'industrie pharmaceutique, dans le but de définir des concepts communs (voir Titre 2, Chapitre 2, Section 1).

²²⁰ B. FRYDMAN, Comment penser le droit global, La science du droit dans la mondialisation, Rencontres d'Aix 19 janvier 2010, p. 1-25.

²²¹ Ainsi se construiront, à l'origine, les Bonnes Pratiques de Fabrication, les Bonnes Pratiques de Laboratoire, les Bonnes Pratiques Cliniques, rédigées par des commissions comportant des experts administratifs, académiques et industriels, faisant l'objet de recommandations du fait des autorités compétentes, mais considérées comme ayant force réglementaire par les industriels du médicament. Elles seront abordées plus loin (Partie 1, Titre 2).

²²² Directive n° 2003/63 CE du 25 juin 2003 modifiant la directive n° 2001/83 CE du Parlement et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

un document technique commun par le biais duquel pourra être réalisées une organisation et une présentation homogène d'un dossier d'AMM de médicament. Il conviendrait donc d'introduire des exigences normalisées pour les dossiers de demande d'AMM afin de mettre en œuvre sans délai le document technique commun ». Cette mise en commun conduit l'Europe à remplacer le plan type existant pour la présentation d'un dossier d'AMM utilisé par les Etats membres en adoptant un document accepté par l'Agence Européenne du Médicament, la *Food and Drug Administration*, le Ministère japonais de la santé du travail et du bien-être, et, par extension, par beaucoup d'autres autorités de santé de par le monde.

Il a été fréquemment observé que pendant le délai séparant la validation de l'étape réglementaire, le texte produit, pour les acteurs en cause, et tout particulièrement les industriels, devenait un « équivalent fonctionnel des normes juridiques », sa légitimité étant acquise dès lors qu'il permettait d'accéder à l'AMM. Une « *soft law* » sans portée juridique obligatoire mais considérée comme telle par tous les acteurs.

Suivant Benoît Frydman, on peut citer Wittgenstein : « suivre une règle, c'est suivre la même règle », car, si chacun suit sa propre règle, cela revient en pratique au même que s'il n'y avait pas de règle du tout. Et pas de règle, en matière de médicament, pas d'AMM, et, par conséquent, pas de chiffre d'affaire.

Ces règles résultant du consensus établi entre professionnels de l'industrie tant au niveau de la Communauté Economique Européenne qu'à celui de la France, Etat membre, permettent aux représentants de l'industrie pharmaceutique d'influer directement, comme indirectement, sur les pôles de décision administrative ou politique, pour assurer la promotion et la protection des intérêts particuliers de celle-ci en matière de développement des médicaments, ces intérêts particuliers n'étant pas nécessairement incompatibles avec l'intérêt général.

CONCLUSION

L'inclusion, très artificielle, de la démarche expérimentale dans l'exercice médical ne soulève aucune remarque particulière de la part des représentants professionnels et ordinaires comme des autorités de santé. Les industriels du médicament s'en accommodent dès lors que cela ne fait pas obstacle à la commercialisation de leurs spécialités. Toutefois, soumis à une réglementation internationale, ces derniers vont rencontrer une difficulté majeure avec l'obligation de présenter, pour obtenir l'AMM d'un produit, les résultats d'études ne comportant pour les sujets participants aucune espérance de bénéfice, et dont la réalisation présentait certaines contrariétés avec le droit de la responsabilité médicale.

Ils vont également être sensibles à des préoccupations d'ordre « éthique », notamment du fait de l'impact majeur d'une réglementation états-unienne de plus en plus exigeante s'agissant des droits des malades confrontés à une situation expérimentale, les *USA* constituant le principal marché en matière de spécialités pharmaceutiques.

Les industriels vont donc se concerter avec les pouvoirs publics français pour dégager des pistes permettant de résoudre ces difficultés. Ils vont, par cette démarche, en faire surgir d'autres.

PARTIE 1 - LA CONSTRUCTION DU DROIT DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE, CONSEQUENCE DE LA REGLEMENTATION DU MARCHE DU MEDICAMENT

La seule expérimentation réellement prédictive pour l'être humain est l'expérimentation sur l'être humain. Les scientifiques qui, depuis Claude Bernard, ont pratiqué la médecine expérimentale l'ont constaté.

Il est apparu, au milieu du XXème siècle dans les pays industrialisés, que les progrès qu'elle avait permis avaient eu des conséquences bénéfiques majeures sur les maladies, la souffrance et la mort. La révolution pharmacologique en atténuait les fatalités d'une telle manière qu'il devenait impossible aux sociétés modernes de renoncer à l'expérimentation clinique, seule méthode permettant d'obtenir des informations fiables en matière de biologie humaine ou de sciences médicales. « L'expérimentation humaine est une nécessité absolue en médecine, elle est même une des conditions essentielles du progrès de celle-ci »²²³.

Des conséquences fâcheuses de la curiosité scientifique n'ont pas manqué de se faire jour, que ce soit des préjudices physiques ou des atteintes aux droits des malades exposés, souvent sans en avoir connaissance, à des démarches expérimentales recelant des risques inconnus ou non maîtrisés.

Les communautés médicales comme les autorités gouvernementales se sont préoccupées de concilier les contraires, de pondérer l'utilitarisme par le respect des droits et de la dignité inhérente à tout être humain. Par la production de diverses règles, elles ont voulu

²²³ C. VAILLE, Textes administratifs et expérimentation humaine, L'expérimentation humaine en médecine, Cahiers Laennec 1952, 2 : 2.

faire en sorte que l'exposition de malades à une situation expérimentale soit génératrice de données utiles au progrès de la connaissance, ce qui demeure sa seule justification.

Une première démarche a proposé à la conscience des médecins expérimentateurs un ensemble de règles protectrices de la personne participant à un essai clinique (Titre 1), un autre mode de régulation s'est ensuite consacré à accroître la qualité des données issues de l'expérimentation (Titre 2).

Titre 1. Une première forme de régulation, l'éthique de la recherche

Subrepticement, une ambiguïté s'est installée : la médecine expérimentale est-elle de la médecine ?

Bien sûr, considère la majorité des praticiens, puisque le médecin expérimentateur agit dans l'intention de traiter son malade avec un moyen novateur. Evidemment pas, prétendent quelques-uns, son but principal n'est pas de traiter un malade mais d'enrichir la connaissance. Et celle-ci ne peut progresser qu'en considérant des populations.

Dans les recommandations qu'elle formule, l'Association médicale mondiale s'est bien gardée de trancher le dilemme, mêlant en un même texte les dimensions individuelles et collectives, au risque de la confusion.

En 1947, les procès « médicaux » de Nuremberg avaient pourtant permis d'identifier les causes de cette ambiguïté, l'existence, dans tout médecin chercheur d'une dualité : d'une part, un thérapeute que la morale hippocratique institue le protecteur des intérêts de son malade, de l'autre, un ingénieur en biologie humaine, acteur du progrès de la connaissance biomédicale. Que le second l'emporte et se constituent les conditions propices aux atteintes à la dignité humaine. A moins qu'un corps de règles propres au chercheur ne soit mis en place.

La communauté des médecins chercheurs peut se doter elle-même de principes spécifiques (Chapitre 1). Mais finalement, ce corps de règles nécessitera l'intervention du politique (Chapitre 2).

Chapitre 1. La Déclaration d'Helsinki, un dispositif normatif ?

La Déclaration d'Helsinki, en complément des principes de la morale médicale hippocratique, constitue un ensemble de recommandations proposées à la conscience d'un médecin chercheur lorsque le traitement qu'il utilise pour soigner un patient présente un caractère expérimental.

L'Association médicale mondiale, à l'origine de ce texte, prévoit parallèlement l'existence d'essais purement cognitifs pour lesquels elle formule également des règles spécifiques.

La Déclaration d'Helsinki organise en fait une dérogation au devoir principal d'un médecin : veiller aux intérêts de son malade, en justifiant la prise en compte d'autres intérêts.

Les dispositions de la Déclaration d'Helsinki mettent en avant la nécessité de la validité scientifique du projet expérimental, puis la définition des intérêts du sujet d'expérience (Section 1).

Son évolution postérieure (Section 2) va conduire à des dispositions de plus en plus détaillées, à l'intervention d'un comité indépendant donnant un regard extérieur sur les conditions expérimentales, et à l'orienter vers un développement des droits des malades accroissant les obligations des chercheurs. Elle prendra également en compte d'autres modèles que celui du monde occidental industrialisé.

Elle va connaître un rôle réglementaire transitoire (Section 3), entrer en conflit avec les dispositions méthodologiques retenues par les principales autorités d'enregistrement des médicaments, pour finalement devenir une référence parmi d'autres.

Section 1. La Déclaration initiale (1964) : origine et finalités

§1. La médecine expérimentale, forme particulière de l'exercice médical

I. Médecine et recherche, une confusion récurrente

L'analyse de la Déclaration d'Helsinki dans sa première version doit s'effectuer en la replaçant dans son contexte. En 1964, la médecine expérimentale est considérée comme une forme particulière de l'exercice médical, pratiquée par les médecins chercheurs. Elle constitue une modalité thérapeutique, soumise d'une part à des réglementations organisant la profession de médecin dans les différents pays, d'autre part aux principes de la morale médicale « hippocratique », inhérente au modèle occidental de la médecine.

Il apparaît cependant nécessaire à l'Association médicale mondiale de formuler des recommandations se surajoutant à celle de la morale médicale dès que les modalités thérapeutiques deviennent expérimentales²²⁴. Il ne s'agit pas d'un dispositif spécifique, mais complémentaire de celui de l'activité médicale.

II. L'expérimentation purement cognitive

Parallèlement à ces modalités thérapeutiques expérimentales, la Déclaration d'Helsinki aborde le cas de l'expérimentation non thérapeutique, ou purement cognitive, couramment pratiquée, pour formuler des recommandations particulières, distinctes de celles préconisées lorsque l'expérimentation se réalise dans le cadre d'un traitement²²⁵. L'emploi de l'adjectif « thérapeutique » est source d'ambiguïtés. Ses deux significations possibles ne sont jamais distinguées. Elles sont fonction du but poursuivi : dans le premier cas, le mot « thérapeutique » veut dire que l'on entend soigner une personne, dans le second qu'il s'agit d'acquérir des connaissances nouvelles par un processus expérimental, démarche pouvant

²²⁴ Recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme, adoptées par la 18ème assemblée médicale mondiale, Helsinki, Finlande 1964, World Med. Journ. Septembre 1964. A partir de 1962, face aux nombreuses interrogations posées, en particulier dans l'opinion publique états-unienne, par le développement de la recherche scientifique en médecine, l'Association médicale mondiale s'est préoccupée de rédiger « des recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme ». Dans ses procédures comme dans ses références, l'Association médicale mondiale est d'esprit anglo-américain, comme la majorité de la communauté médicale internationale.

²²⁵ L'expérimentation non thérapeutique est susceptible en France, à cette époque et jusqu'en 1988, de donner lieu à des poursuites pénales, le fait justificatif de l'atteinte au corps d'autrui par le médecin n'existant que lorsque cette atteinte s'effectue dans le seul intérêt du patient.

apporter un bénéfice pour telle personne exposée, ce bénéfice n'étant pas la finalité principale de l'intervention. Les médecins auront beaucoup de difficultés à intégrer cette différenciation, dont le motif leur paraîtra singulièrement étranger à leurs préoccupations.

La Déclaration d'Helsinki contribue à entretenir la confusion en précisant : « Il convient d'établir une distinction fondamentale dominant tout le problème entre :

- d'une part, l'expérimentation à but essentiellement thérapeutique à l'égard du patient, et

- d'autre part, l'expérimentation sur l'homme dont l'objet essentiel est purement scientifique, c'est-à-dire sans finalité thérapeutique à l'égard du sujet d'expérience ».

Cette rédaction omet la distinction encore plus fondamentale qui est qu'en médecine on soigne un patient, et qu'en recherche clinique, on observe des groupes de personnes. En catégorisant une « expérimentation à but essentiellement thérapeutique à l'égard du patient », elle masque le fait que la finalité principale, de même que pour l'expérimentation purement scientifique, est d'acquérir des connaissances nouvelles.

Quoi qu'il en soit, même si la Déclaration d'Helsinki comporte un chapitre consacré aux expérimentations non thérapeutiques, il est rappelé que les « médecins du monde entier », à qui sont destinées ces recommandations, « ne sont pas exonérés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes à leur propre pays ». La prise en compte rigoureuse par un chercheur des articles de la Déclaration d'Helsinki en matière d'expérimentation non thérapeutique n'est pas exonératoire d'une responsabilité pénale dès lors que ce type de recherche constitue dans son pays une infraction à la législation.

III. L'expérimentation sur l'homme, une nécessité

La version anglaise de la Déclaration d'Helsinki²²⁶ porte sur « l'expérimentation humaine », et s'intitule « code d'éthique ». La version française, elle, est dite « Recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme ».

Il est rappelé en préambule que « la fonction sociale et naturelle du médecin est de veiller à la santé de l'être humain », fonction qu'il doit exercer « dans la plénitude de son savoir et de sa conscience ».

²²⁶ Human experimentation, code of ethics of the world medical association, BMJ 1964 July 18, 2 (5402) : 177. Egalement dite « biomedical research involving human subjects ».

Le médecin doit tout à la fois « considérer la santé du patient comme son premier souci » et s'interdire « de donner un conseil ou de poser un acte médical qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient ». Seule la nécessité thérapeutique peut permettre « notamment d'affaiblir la résistance physique ou mentale d'un être humain ».

Toutefois, attendu « qu'il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante » de recourir à l'expérimentation sur l'homme, il est nécessaire « d'éclairer la conscience des médecins du monde entier ».

§2. Le cas particulier des recherches « sans finalité thérapeutique »

I. Les principes éthiques guidant la recherche

Que l'expérimentation ait une finalité essentiellement thérapeutique, ou un objet purement scientifique « c'est-à-dire sans finalité thérapeutique²²⁷ à l'égard du sujet de l'expérience », des dispositions communes doivent être observées :

- l'expérimentation doit « respecter les principes moraux et scientifiques qui justifient la recherche en médecine humaine », et « être basée sur des examens de laboratoire, des essais sur des animaux ou toute autre donnée scientifiquement établie » ;

- elle ne peut être menée que par des personnes qualifiées, sous la surveillance d'un médecin expérimenté. Le bilan risques/avantages doit être soigneusement évalué et l'expérience n'est légitime que « si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet ». Une recherche conduite sur des « médicaments ou des procédés » susceptibles d'altérer la personnalité du sujet nécessite « une prudence particulière » ;

- l'expérimentation thérapeutique (dite dans la version anglaise « *clinical research combined with professional care* ») est une liberté ménagée au médecin dès lors qu'il espère en tirer « un sérieux espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade », un traitement associant médecine de soins et acquisition de connaissances nouvelles n'étant légitime que s'il « se justifie par une utilité thérapeutique » à l'égard du malade. La situation expérimentale est ici une forme de l'exercice médical ;

²²⁷ Distinction retrouvée dans la loi dite Huriet-Sérusclat dans sa rédaction initiale de décembre 1988.

- le médecin a le devoir « dans la mesure du possible et compte-tenu de la psychologie du patient, de se procurer (sic) son consentement libre et éclairé ou, dans le cas d'une incapacité juridique ou physique, celui du représentant légal ».

II. Les devoirs du chercheur dans les recherches cognitives

Lors d'une expérimentation non thérapeutique, le médecin se doit « de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet ». Il doit « arrêter l'expérience si sa poursuite risque d'exposer le sujet à des dangers », spécialement « si le sujet se trouve dans un état de dépendance vis-à-vis de lui », ce sujet « devant être libre à tout moment de suspendre » sa participation.

III. Comment rendre compatibles des exigences qui ne le sont pas ?

Les alinéas relatifs au consentement présentent eux aussi une ambiguïté. Ainsi « l'expérimentation sur un être humain ne peut être entreprise qu'avec le consentement libre et éclairé du sujet, et, s'il est juridiquement incapable, celui de son représentant légal ». Cependant, « le sujet soumis à l'expérience doit être dans un état physique, mental et juridique tel qu'il puisse exercer pleinement sa faculté de choisir »²²⁸ (232). Il n'est pas précisé, s'il n'est pas en état d'exercer pleinement cette faculté, que l'expérimentation ne peut avoir lieu.

Le consentement doit « dans la règle²²⁹ être donné par écrit ». Il n'est en aucun cas susceptible de libérer le médecin chercheur de ses responsabilités, « la responsabilité d'une expérience sur l'être humain incombe toujours à l'homme de science, elle n'incombe jamais au sujet qui se soumet de plein gré à l'expérience ».

²²⁸ On peut donc ici concevoir que la démarche de recherche du consentement ne soit pas possible ou pas souhaitable.

²²⁹ « Dans la règle », ce qui laisse supposer l'exception.

Section 2. Des recommandations de plus en plus détaillées

§1. L'intervention d'un comité indépendant (Tokyo 1975)

I. Des modifications importantes

L'assemblée de l'Association médicale mondiale réunie à Tokyo en Octobre 1975 va compléter, de façon significative, le texte initial²³⁰. L'ajout le plus important est la recommandation faite au médecin chercheur de « clairement définir » le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation « dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet pour avis et conseils ». Ce protocole « devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées », et indiquer que les principes énoncés dans la Déclaration ont été respectés.

La définition d'une recherche biomédicale se complète d'une finalité nouvelle, « l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse des maladies ».

Un rappel nécessaire est formulé : « dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique *a fortiori* à la recherche biomédicale ». Cette précision a pour but d'empêcher que, dans le discours relatif à la recherche, celle-ci soit considérée comme présentant des risques alors que les soins courants seraient censés, dans une vision sommaire, en être dépourvus.

Il ne convient pas, dès lors, de singulariser la situation de recherche vis-à-vis de la pratique courante comme le terme négatif d'une alternative « risque, absence de risque ». L'Association médicale mondiale prévoit de revoir périodiquement le contenu de ce texte.

²³⁰ Declaration of Helsinki, Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland 1964, and was revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan 1975. Le titre initial a changé, l'expression « human experimentation » a disparu.

II. Enoncé de « Principes de base »

Le préambule recommande « de prendre des précautions spéciales dans la conduite de recherche pouvant porter atteinte à l'environnement », et de protéger « le bien-être des animaux employés » au cours des expérimentations pré cliniques.

L'ancien titre « Dispositions communes » est remplacé par « Principes de base » reprenant, en les élargissant, ceux de la Déclaration de 1964. Apparaissent le droit à la « vie privée » du sujet de recherche, des considérations plus précises et plus détaillées sur la balance bénéfices/risques de l'expérimentation, des précautions nouvelles relatives aux modalités du consentement, initialement modulables²³¹ selon le caractère thérapeutique ou non de l'essai, devenant un principe commun aux deux. Ce consentement doit, pour être « éclairé », être précédé d'une information. L'information s'étend aux « objectifs, méthodes, bénéfices, risques et désagréments de l'étude », et précise le caractère révocable de l'accord donné, à tout moment.

Le « consentement libre et éclairé du sujet » (*subject's freely informed consent*) que le médecin doit obtenir préalablement sera exprimé « de préférence par écrit ».

En cas « d'incapacité légale » du sujet à exprimer sa volonté, ou « d'incapacité physique » à le faire, la Déclaration renvoie aux « législations nationales ». Si le sujet s'avère en lien de dépendance avec le chercheur (étudiant, par exemple), il « serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'essai ».

Cette nouvelle version établit également des recommandations concernant l'intégrité scientifique du chercheur : « 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 ». On pourrait penser que cela va sans dire²³².

²³¹ En 1964, pour les expérimentations à finalité thérapeutique, le consentement est fonction « de la mesure du possible » et de la psychologie du sujet. Une expérimentation à visée purement cognitive ne peut être entreprise qu'avec un consentement libre et éclairé, de préférence donné par écrit.

Pour bien différencier l'emploi et le sens de l'adjectif « thérapeutique » selon la situation, il conviendrait de réserver « patient » pour la situation de soin et « personne » pour celle de la recherche. La version anglaise utilise tour à tour « human subject » dans le chapitre « Principes de base », et « sick person » ou « patient » pour les recherches cliniques combinées avec des soins. Il en est de même pour la version française, d'abord « homme » ou « être humain », puis « malade » ou « patient ». Le mot « sujet » est également utilisé lorsqu'il est question de l'expérimentation non thérapeutique

²³² Si les recommandations s'adressent au chercheur, il est courant, lorsque celui-ci réalise un essai clinique à la demande d'un industriel, que ce dernier prenne en charge l'analyse des données et la rédaction du rapport final. L'envie peut surgir d'optimiser les résultats. Il incombe au chercheur de ne pas se prêter à une telle manipulation étant entendu que la publication des résultats comportera son nom comme auteur. La tentation d'altérer les résultats peut également lui venir, la fraude scientifique étant un phénomène bien connu.

§2. L'extension des éléments à prendre en considération

I. Les éléments relatifs à la protection des personnes

A) « Clinical research combined with professional care »²³³

Le paragraphe traitant de la « recherche médicale associée à des soins » comporte quatre considérations nouvelles :

- l'essai doit être précédé de l'évaluation des « avantages, risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux méthodes courantes de diagnostic et de thérapeutique les meilleures », précisions qui devront figurer dans l'information du patient, ou plutôt de la personne. L'acte de recherche commence à se distinguer de l'acte médical ;

- « le refus du patient de participer à une étude ne doit en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient », ce qui suppose que le médecin chercheur est également le thérapeute de la personne qui accepte de prendre part à un essai ;

- pour des raisons qu'il estime « essentielles », le médecin peut être dispensé de son obligation de demander le consentement du sujet. Dans ce cas, « les raisons spécifiques de cette proposition doivent être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement à un comité indépendant » ;

- « lors de toute étude clinique, avec ou sans groupe témoin, le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles ». Cette affirmation comporte une contradiction interne, si l'on expérimente, c'est parce qu'on ne sait pas ce que sont « les meilleurs moyens disponibles ».

Cette disposition va entraîner un débat encore actif, car elle est difficilement conciliable avec la méthode de l'essai comparatif en double insu, en particulier lorsqu'il comporte un bras placebo²³⁴.

²³³ La version de 1964 utilisait indifféremment « expérience » ou « expérimentation ». Celle de 1975 adopte « recherche biomédicale » avec le synonyme « étude clinique ».

²³⁴ Particularité développée plus loin dans la présente section (§2B La querelle du placebo).

B) Intérêt de la science versus bien-être du sujet

Le paragraphe consacré à la « recherche biomédicale non thérapeutique » ne comporte pas de variation significative vis-à-vis de la version initiale, sinon qu'il apparaît nécessaire aux rédacteurs de préciser que « les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude »²³⁵. Dans ce cadre, « les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet ».

C) En 1983 et 1989, des modifications très modestes

Les versions Venise (1983) et Hong-Kong (1989) ne comportent que deux ajouts :

- dans la version de 1983 « lorsque l'enfant mineur est capable²³⁶ de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux »²³⁷ ;

- la version de 1989 fait référence au rôle de ce comité émettant avis et conseils sur le protocole, lequel doit être « indépendant du chercheur et du promoteur, à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches expérimentales ».

Mais, depuis 1975, les grands principes dont l'observation est destinée à rendre « éthique » une expérimentation humaine, selon l'Association médicale mondiale, sont définis et connus des spécialistes de l'éthique de la recherche. L'évolution postérieure consistera à préciser toujours plus leurs conditions d'application, non sans conséquences, tout particulièrement s'agissant de l'utilisation du placebo dans les essais comparatifs.

D) L'évolution postérieure²³⁸

Postérieurement, l'évolution des dispositions de la Déclaration d'Helsinki la conduit à prendre en considération d'autres modèles que le modèle occidental. Celles-ci procèdent des assemblées générales de Somerset (1996), Edimbourg (2000), Séoul (2008) et plus

²³⁵ S'agissant de la situation française, jusqu'en décembre 1988, ces deux précisions sont jugées irrecevables du point de vue de l'éthique, et pénalement risquées en cas de dommages corporels résultant de la situation expérimentale.

²³⁶ L'adjectif « capable » est à prendre, non dans le sens juridique, mais dans le sens commun d'aptitude à discerner.

²³⁷ Le terme « représentants » serait plus judicieux.

²³⁸ X. AUREY, Déclaration d'Helsinki et révisions successives, Fondamentaux.org 2013.

récemment Fortaleza (2013). En 2000, est défini le contenu des « normes éthiques » auxquelles est soumise la recherche médicale. Elles « promeuvent le respect de tous les êtres humains et protègent leur santé et leurs droits ».

La Déclaration d'Helsinki dans ses différentes versions ne prend toutefois jamais en considération, dans le détail, certaines questions inhérentes à la constitution des groupes soumis à la situation d'essai. Celle-ci peut être influencée par différents facteurs :

- le favoritisme, l'accès au produit expérimental étant dévolu à des malades « protégés » par le chercheur ;
- la discrimination négative, l'inclusion dans les essais à haut risque se faisant préférentiellement pour des sujets jugés « indésirables » par le chercheur ;
- la capacité de supporter plus ou moins facilement les contraintes d'un protocole, devenant un facteur de sélection ;
- la disponibilité logistique, conduisant à choisir plus volontiers les personnes placées en institution que les autres ;
- les préjugés sociaux, raciaux, sexuels, culturels, etc.

Mais toutes ces attitudes doivent être rejetées, par principe ou par nature, par la conscience du médecin destinataire des recommandations de l'Association médicale mondiale.

En 2013, il est estimé qu'en plus « de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients », le médecin a « en charge leur bien-être et leurs droits », devoir qui ne sera pas détaillé dans le texte.

Initialement représentative du modèle de la médecine « occidentale », la Déclaration va comporter des dispositions tenant compte de la situation des pays moins développés où les firmes pharmaceutiques des pays industrialisés réalisent éventuellement des essais cliniques²³⁹.

²³⁹ Le consentement individuel est une construction peu compatible avec d'autres modèles socio-culturels différents du modèle occidental. « Dans les cas pertinents de recherches menées sur un groupe de personnes ou une communauté, l'accord des représentants légaux du groupe ou de la communauté peut devoir aussi être sollicité. En aucun cas, l'accord collectif ou le consentement d'un dirigeant de la communauté ou d'une autre autorité ne devrait se substituer au consentement éclairé de l'individu ». Art. 6 : Déclaration universelle sur la bioéthique et les Droits de l'Homme, UNESCO 19 octobre 2005.

Relevons également ici, dans certaines sociétés, la participation à une recherche de la femme relevant du consentement du mari. La Déclaration d'Helsinki précise, en 2013 : « la participation de personnes capables à

A partir de 2000²⁴⁰, une attention particulière va être accordée aux « sujets plus vulnérables que d'autres appelant une protection adaptée », autres que les mineurs, les majeurs juridiquement incapables, ou les personnes étant « dans une situation de dépendance » vis-à-vis du médecin investigateur.

La vulnérabilité devient la caractéristique de populations défavorisées du point de vue de la santé publique : « Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances de bénéficier des résultats obtenus » ... « Tous les patients ayant participé à une étude [devant] être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité ».

Entre temps, diverses instances, dont particulièrement l'UNESCO²⁴¹, se sont préoccupées des questions relatives au consentement, que ce soit dans diverses catégories de pratiques, chez diverses catégories de personnes nécessitant une protection spéciale et dans différentes catégories de contextes, contexte économique, populations ayant un faible niveau d'instruction, contexte social et culturel, notamment en dehors du modèle occidental²⁴².

En 2008, la Déclaration d'Helsinki précise : « La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté, et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté »²⁴³, avec cet ajout en 2013²⁴⁴ : « et que la recherche ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques et/ou interventions qui en résultent ».

une recherche biomédicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille, ou les responsables de la communauté, aucune personne capable ne peut être impliquée dans une étude sans qu'elle ait donné librement son consentement ».

²⁴⁰ 52^{ème} assemblée générale de l'AMM Edimbourg, octobre 2000.

²⁴¹ Rapport du Comité International de Bioéthique sur le consentement, UNESCO 14^{ème} session du CIB, Nairobi 2007.

²⁴² Le principe du respect de la vulnérabilité humaine et de l'intégrité personnelle, Rapport du Comité International de Bioéthique de l'UNESCO, UNESCO 2015. M.C. PREZIOSI – A. YAM – M. NDIAYE – A. SIMAGA – F. SIMONDON, Practical experiences in obtaining consent for a vaccine trial in rural Africa, NEJM, 1997, 336, 5 : 370-372. C.B. IJSSEL MUIDEN – R.R. FADEN, Research and informed consent in Africa : another 100 k, NEJM 1992, 326, 12 : 830-834. S. NUNDY – C.M. GULHATI, A new colonialism? Conducting clinical trials in India, NEJM 2005, 352: 1633-1636.

²⁴³ M. DUMAS, Recherche médicale en Afrique subsaharienne : ses contraintes et ses potentialités, Afr. Journal of Neurol. Sciences 2008, 27, 2. Voir à ce propos : CCNE, avis n° 41, 17 décembre 1993. La coopération dans le domaine de la recherche biomédicale entre équipes françaises et équipes de pays en voie de développement économique, ainsi que : avis n° 78, 18 septembre 2003, Inégalités d'accès aux soins et dans la participation à la recherche à l'échelle mondiale, problèmes éthiques.

²⁴⁴ 64^{ème} assemblée générale de l'Association médicale mondiale, Fortaleza (Brésil), octobre 2013.

De nombreux Etats ayant, à cette période, mis en place une législation propre à la recherche biomédicale, l'Association médicale mondiale déclare en 2000 : « l'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays, ainsi qu'aux règles internationales. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal ou réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente Déclaration ». « Doit être attentif » devient, en 2008 « devrait tenir compte », et, en 2013 « doit tenir compte ».

La Déclaration cesse de relever que le médecin, nonobstant les recommandations éthiques ainsi formulées, « n'est pas exempté de sa responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et des règles internes de son propre pays ».

Initialement située dans le paragraphe « Recherche biomédicale non thérapeutique », la recommandation relative à la prééminence du bien-être du sujet sur les intérêts de la science et de la société est étendue à toute recherche biomédicale, et, dans le même temps, la distinction « recherche thérapeutique/recherche non thérapeutique » disparaît. La référence au « volontaire sain » réapparaît en 2008.

Il faut attendre 2008 pour voir reconnu le principe de l'indemnisation des personnes « ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche ».

E) Evolution du comité indépendant

Le rôle de ce comité « d'éthique de la recherche » se modifie. En 2000, lui est attribué le pouvoir de suivre le déroulement des études en cours, de recevoir des informations sur la survenue d'événements indésirables graves, de donner une « approbation »²⁴⁵ sur le principe de mise en place de l'étude, depuis 2008, d'être saisi pour toute modification relative au protocole, et, à partir de 2013, de recevoir un compte-rendu final.

La question des conflits d'intérêts susceptibles d'être rencontrés par les investigateurs lui est soumise, à partir de 2000.

Prenant en compte une revendication des associations de malades, l'Association médicale mondiale préconise, à partir de 2008, que « tout essai clinique doive être enregistré

²⁴⁵ « approval », dans la version anglaise : terme dont le sens dépasse celui de « avis » pour signifier « accord », Harrap's anglais-français 1991.

dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche ».

II. Un élément de nature méthodologique : la querelle du placebo

A) Les meilleurs moyens disponibles ?

Dès la rédaction de Tokyo (1975), la recommandation faite par l'Association médicale mondiale relative aux essais comparatifs est ainsi formulée : « Lors de toute étude clinique, avec ou sans groupe témoin²⁴⁶, le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques²⁴⁷ et thérapeutiques disponibles ».

La phrase était curieusement en discordance avec la réalité des essais visant à tester un produit destiné à devenir un médicament. Le groupe recevant comme comparateur un produit déjà commercialisé bénéficiait d'une spécialité ayant fait l'objet d'une évaluation scientifique, tant vis-à-vis du risque que du bénéfice thérapeutique. Mais le choix du comparateur fait par l'organisateur de l'essai n'était pas forcément basé sur « le meilleur produit disponible ». Il pouvait s'agir de la spécialité la plus vendue, la plus chère, la plus commode à utiliser, la plus facile à reconditionner sous forme de lot expérimental, termes qui ne sont en rien synonymes d'excellence. Ces critères techniques de choix n'ont pas disparu de la pratique nonobstant la recommandation. Par ailleurs, le meilleur produit disponible ne pourrait être réellement connu que si un même essai comparant tous les produits n'en avait défini un clairement, situation qui n'existe pratiquement jamais.

Les personnes incluses dans le groupe recevant un placebo n'ont pas à craindre de risques d'effets indésirables graves, un placebo étant par définition dépourvu d'activité pharmacologique propre²⁴⁸. Mais le placebo étant également dépourvu d'effet thérapeutique autre que l'effet placebo, et, par conséquent, le sujet ne bénéficie pas « du meilleur moyen thérapeutique », et se trouve exposé au risque d'évolution sans traitement de la pathologie dont il est porteur, situation susceptible de constituer une « perte de chance ».

²⁴⁶ Eventuellement contre placebo

²⁴⁷ Les meilleurs moyens diagnostiques dépendent aussi de l'habileté tactique du médecin.

²⁴⁸ La prise d'un placebo peut néanmoins entraîner des effets indésirables bénins. Par exemple, dans les essais visant à tester un nouvel antidépresseur, les malades inclus ont souvent déjà été traités par des spécialités de cette classe, et connaissent leurs effets indésirables les plus connus, par exemple sécheresse buccale. Dans un essai comparatif en double insu, recevant un placebo d'antidépresseur, et pensant recevoir un antidépresseur, un patient peut ressentir une impression de sécheresse buccale.

Le sujet recevant le produit objet de l'évaluation se voit attribuer une molécule dont on connaît peu la tolérance et dont l'efficacité est l'hypothèse à vérifier et à évaluer. Là non plus, il n'est pas bénéficiaire « du meilleur moyen thérapeutique disponible ».

Cependant, en 1975, ni les promoteurs industriels, ni les autorités d'enregistrement, et encore moins les médecins expérimentateurs²⁴⁹ ne se préoccupaient de cette discordance, pour des raisons méthodologiques et économiques abordées plus loin.

B) L'intérêt méthodologique du placebo est certain

Cette recommandation relative au placebo est réécrite en 1996 (version Somerset), notamment à la suite de la parution d'un article dans le *New England Journal of Medicine* : « *The continuing unethical use of placebo controls* »²⁵⁰.

Selon ses auteurs, Rothman et Michels, la persistance d'un usage généralisé du placebo dans les essais cliniques, tandis que les considérations éthiques relatives aux personnes exposées à des situations expérimentales se font de plus en plus rigoureuses, constitue une grave anomalie. Ils se fondent précisément sur le passage de la Déclaration d'Helsinki dans sa version de 1975.

Rappelant que la ligne éditoriale des revues scientifiques anglo-saxonnes devrait conduire à refuser les publications contraires à cette éthique de la recherche²⁵¹, ils observent qu'en fait, sur ce point précis, il n'en est rien. Ils constatent également qu'en particulier pour la *FDA*, les essais contre placebo sont un préalable indispensable (quasiment *sine qua non*) pour l'obtention d'une AMM, ceci incitant les industriels à les multiplier dans une démarche non conforme aux règles éthiques énoncées par la Déclaration d'Helsinki.

Semblant prendre en compte ces critiques, la Déclaration est modifiée : « les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques thérapeutiques ou de prévention en usage », rédaction soulevant les mêmes interrogations que la version

²⁴⁹ La connaissance de la Déclaration d'Helsinki, en 1975, et jusqu'au milieu des années 1980, était, chez les investigateurs, médecins européens en particulier, très modeste. Il n'est pas établi qu'elle soit aujourd'hui excellente.

²⁵⁰ K.J. ROTHMAN – K.B. MICHELS, *The continuing unethical use of placebo controls*, *NEJM* 1994, 331, 6 : 394-398.

²⁵¹ En 1990, en raison de l'utilisation de certains résultats d'expériences menées par des médecins nazis sur l'hypothermie dans des revues scientifiques anglo-saxonnes, le *New England Journal of Medicine* avait annoncé dans un éditorial sa décision de cesser de publier les résultats d'essais ne respectant pas la Déclaration d'Helsinki. Ne serait-ce que pour ne pas encourager la mise en place, les essais discutables sur le plan de l'éthique (par exemple en l'absence de demande de consentement) étant souvent plus faciles à réaliser. Cette décision s'appliquait à toute recherche, y compris si les résultats présentés constituaient une avancée scientifique.

précédente. Mais une mention est ajoutée relative au placebo : « cela n'exclut pas l'utilisation du placebo pour les examens pour lesquels il n'existe pas de méthode thérapeutique ou diagnostique prouvée ». Cette précision complémentaire ne laisse plus place au doute quant aux essais contre placebo, et vise à en restreindre considérablement la réalisation, si les promoteurs et les investigateurs entendent se conformer aux recommandations issues de l'Association médicale mondiale.

Apparemment, une contestation se développe. Les autorités d'enregistrement des spécialités pharmaceutiques, aux USA comme en Europe, persistent dans leurs demandes d'essais contre placebo, en informant leurs interlocuteurs industriels que la version de la Déclaration d'Helsinki prise en considération par leur réglementation restera celle de 1989. En sous-main une critique de la position de l'Association médicale mondiale s'organise. Les arguments portent sur trois axes : méthodologique, économique et éthique.

Du point de vue méthodologique²⁵², il convient de différencier le recours au placebo dans les essais comparatifs et son utilisation en thérapeutique, où l'efficacité symptomatologique est d'autant plus importante que la maladie a une composante psychosomatique, notamment dans les pathologies psychiatriques.

Certains individus se manifestent comme plus « placebo répondeurs »²⁵³ que d'autres, sans qu'il soit possible d'en définir un profil type, basé par exemple sur le sexe, l'âge, le niveau socio-culturel. Si l'apparence du produit et sa voie d'administration²⁵⁴ ne sont pas sans effet, le caractère anxieux ou impressionnable du patient a également une grande participation, sous l'influence de l'attitude et du charisme du thérapeute²⁵⁵.

La pharmacopée comporte un nombre notable de spécialités pharmaceutiques proches ou équivalentes à des placebos²⁵⁶. Du point de vue de la réglementation, elles ont le caractère de médicaments « présentés comme possédant » des propriétés. La tentation des autorités de santé, notamment en France, a été, lors de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques²⁵⁷, de supprimer de l'arsenal thérapeutique toute spécialité dont la

²⁵² G. BOUVENOT – E. ESCHWEGE, Effet placebo, définition, conditions d'observation, Rev. Prat. 1991, 41, 12 : 1133-1135.

²⁵³ C. CROWE MC CANN – B. GORLDFAR – M.A. FRISK – P.MEYER, The role of personality factors and suggestion in placebo effect during mental stress test, B. J. Clin. Pharmac. 1992, 33 : 107-110.

²⁵⁴ Un placebo en injection est plus actif qu'un placebo per os. Un placebo coûteux, plus qu'un placebo bon marché ...

²⁵⁵ P. Kissel – P. Barrucand, Le placebo et la pratique médicale, Cahiers du Coll. de Med. 1966, 7, 9 : 545-551.

²⁵⁶ P. DUCHENE-MARULLAZ, Le placebo, Thérapie 1979, 34 : 411-424

²⁵⁷ Certains éditeurs publient (ou mettent en ligne) annuellement des répertoires regroupant, en ordre alphabétique, les spécialités pharmaceutiques dont les exploitants ont souhaité, à titre onéreux, faire mention par la reproduction de la Notice technique, à l'intention des professionnels de santé.

revendication d'efficacité n'était pas soutenue par un dossier technique recevable²⁵⁸. Toutefois, nombre de ces spécialités « placebo » ont été conservées, ne serait-ce que pour éviter que les thérapeutes ne les remplacent, dans certains tableaux cliniques bénins, par des spécialités à l'efficacité bien établie, mais présentant un risque d'effets indésirables plus gênants voire graves.

L'usage du placebo dans une recherche biomédicale est basé non pas tant sur l'effet placebo lui-même que sur l'évolution d'un groupe de sujets recevant un placebo. L'évolution sous placebo est le changement observé dans cette population, résultant de l'évolution naturelle de la maladie objet de la recherche, de la régression à la moyenne des résultats, de la suggestibilité du sujet au fait d'être confronté à une situation expérimentale, des réponses conditionnées par les différents examens pratiqués, etc.²⁵⁹

Dans la période initiale d'un développement clinique, deux questions sont à résoudre :

- le candidat médicament possède-t-il l'activité pharmacologique identifiée dans les essais pré cliniques, dont les résultats favorables ont conduit à envisager de constituer un dossier de demande d'AMM ?²⁶⁰ ;
- quelle est la posologie optimale à proposer, en termes de rapport bénéfices/risques ?

S'agissant des essais destinés à mettre en évidence une activité pharmacologique, la première étape est, selon les experts méthodologistes ou pharmacologues et les autorités d'enregistrement²⁶¹, constituée par au moins deux essais comparatifs, chez des patients porteurs de la pathologie visée, d'une part comparant le produit testé à un traitement placebo, de l'autre par un essai dit de démonstration de relation dose-activité, comportant habituellement trois doses différentes du produit testé, et, nécessairement, un placebo, chez quatre groupes de patients de mêmes caractéristiques.

Ces deux types d'études sont construits, du point de vue statistique, comme des essais « de supériorité de type explicatif », destinés à répondre aux deux questions suivantes :

- la différence entre les groupes à l'issue de l'étude est-elle réelle ? ;

²⁵⁸ Arrêté du 26 mai 1976. Commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques, *Thérapie* 1979, 34, 4 : 411-421.

²⁵⁹ H. BRODY – G.M. FRANKLIN, Lessons from recent research about the placebo effect: from art to science, *JAMA* 2011, 306, 23: 2612-2613. T.J. KAPTCHUCK, Powerful placebo: The dark side of the randomised controlled trial, *Lancet* 1998, 351: 1722-1725. H. K. BEECHER, The powerful placebo, *JAMA* 1955, 159, 17: 1602-1606. H.K. BEECHER, Experimental pharmacology and measurement of the subjective response, *Scien.* 1952, 116: 157.

²⁶⁰ P.C. GOZSCHE, Is there logic in the placebo? *Lancet* 1994, 34: 925-926.

²⁶¹ Ceci pour les produits classiques, les médicaments de biotechnologie ou d'immunologie ne répondant pas à la même logique.

- la différence est-elle imputable au produit testé, ou à telle dose du produit testé ?

Postérieurement, une fois la démonstration faite que le candidat médicament est bien « pharmacophore », c'est-à-dire porteur d'une activité pharmacologique, des essais comparatifs vont être réalisés pour évaluer, contre produits de référence, le bénéfice thérapeutique vis-à-vis du risque, le service médical rendu, et l'amélioration du service médical rendu par rapport aux produits comparables, amélioration conditionnant, en France, le prix de vente du produit et ses conditions de prise en charge par l'Assurance maladie²⁶².

Ces essais sont dits, dans le langage des statistiques, de « non-infériorité » (ou, par approximation, d'équivalence). Il en résulte que si le candidat médicament se montre d'activité pharmacologique voisine de celle du produit de référence, il peut présenter un intérêt sur d'autres critères que cette activité, meilleure acceptabilité, forme galénique plus commode, posologie plus simple, coût de traitement journalier plus faible, etc.²⁶³

Il convient de retenir qu'un essai de supériorité peut être construit en comparaison avec un produit de référence. Mais, outre qu'un tel essai est beaucoup plus aléatoire qu'un essai contre placebo (d'un point de vue clinique, il est rare qu'un nouveau produit soit réellement plus efficace), il va nécessiter, pour mettre en évidence une supériorité tout à la fois statistiquement significative et cliniquement pertinente, des effectifs considérablement plus élevés, donc un nombre d'investigateurs notablement plus important, des budgets beaucoup plus lourds, un temps de réalisation nettement plus long, sans pour autant qu'il soit certain que les autorités compétentes lui accordent une crédibilité identique à deux essais bien conduits contre placebo.

Encore faut-il que les produits de référence, à qui vont être confrontés le candidat médicament, aient fait l'objet, dans l'indication thérapeutique revendiquée, « d'essais cliniques contre placebo, validés par les autorités réglementaires permettant de quantifier au préalable leur activité »²⁶⁴. En termes de santé publique, la comparaison d'un candidat médicament à un produit commercialisé mais dont l'activité n'est pas considérée comme établie ne présente aucun intérêt.

Du point de vue économique, parallèlement aux exigences que formulent les autorités d'enregistrement, s'agissant de la présence d'études contre placebo dans un dossier de

²⁶² Si le bénéfice thérapeutique peut être évalué à ce moment du développement, le risque ne sera apprécié réellement qu'en phase de commercialisation, du moins si l'AMM n'est pas refusée au vu du dossier de demande d'autorisation, ou différée.

²⁶³ Par convention statistique, un essai de démonstration de supériorité ne peut pas être transformé une fois les résultats obtenus en essai de non-infériorité.

²⁶⁴ G. BOUVENOT – M. VRAY, *Essais cliniques : Théorie, pratique et critique*, Médecine Sciences Flammarion 1999, p. 69.

demande d'AMM, il convient de considérer le sort commercial du produit devenu nouvelle spécialité pharmaceutique.

A côté des activités promotionnelles d'une firme visant à positionner sa nouvelle spécialité dans la stratégie thérapeutique des prescripteurs, et à lui faire prendre « des parts de marché », existe des analyses plus objectives faites par des sociétés savantes, des revues médicales, des organismes indépendants. La plus discriminante de ces analyses relève de la méthode dite de la « médecine fondée sur les preuves »²⁶⁵. Elle vise à conduire le médecin à construire sa prescription non à partir de la publicité des firmes pharmaceutiques, mais en utilisant au mieux les « données actuelles de la science ». Ces données actuelles reposent sur les essais contrôlés²⁶⁶. Dans la hiérarchisation des niveaux de preuves ainsi analysés et publiés, l'essai contre placebo est considéré comme assurant la meilleure démonstration. Le succès d'une nouvelle spécialité en thérapeutique va dépendre de l'existence de résultats favorables lorsqu'elle a été comparée à un placebo.

Il est possible, méthodologiquement, de réaliser des essais contre placebo en dehors de la constitution d'un dossier de demande d'AMM. De tels essais, la plupart du temps, visent à évaluer, par exemple, des stratégies thérapeutiques en comparant des produits déjà titulaires d'une AMM, mais sur les propriétés desquelles on s'interroge. Toutefois, les essais institutionnels²⁶⁷ contre placebo sont beaucoup moins nombreux que les essais organisés par les industriels.

La réflexion éthique soutenue par la Déclaration d'Helsinki dans ses différentes versions, dès l'origine, se place évidemment de façon indépendante des considérations méthodologiques et économiques évoquées *supra*. Ces dernières sont centrées sur l'intérêt qu'il y a pour la santé publique, pour les organismes de l'Assurance maladie, pour les revues spécialisées dans l'évaluation objective des thérapeutiques, pour l'industriel titulaire de l'AMM, et, *in fine*, pour les prescripteurs et les malades futurs, de disposer de médicaments convenablement évalués. Il s'agit là d'intérêts collectifs. La Déclaration d'Helsinki pose, elle, en préalable, l'intérêt individuel du patient soumis à la situation expérimentale, et précise dès 1975 : « Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société ».

²⁶⁵ Traduction française de l'expression « evidence based medicine ».

²⁶⁶ J.P. BOISSEL, La collaboration Cochrane et l'information thérapeutique en France, La Lettre du Pharmacologue 1997, 11, 2 : 33-36. G. DOMENIGHETTI, Médecine fondée sur des preuves et société, Méd. et Hyg. 1997, 10 septembre : 1610-1617. B. BURNAND – M. EGGER, Médecine fondée sur des preuves : un impératif pour la qualité et les coûts, Méd. et Hyg. 1996, 59 : 311-313.

²⁶⁷ Le terme « institutionnel » ou encore « académique » est utilisé pour définir des recherches réalisées par des médecins appartenant au monde hospitalo-universitaire, et dans le cadre d'un financement émanant d'une structure publique, ou contrôlé par celle-ci. Le but de ces recherches n'est pas « économique » c'est-à-dire destiné à produire des bénéfices commerciaux, ce qui les différencie des recherches industrielles.

La difficulté relative à l'utilisation du placebo se situe dans une éventuelle opposition entre l'intérêt de la société de « disposer de spécialités pharmaceutiques au bénéfice bien établi », et celui du sujet soumis aux conditions expérimentales qui, dès 1975, « doit bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques possibles ». Il est évident que lors de la réalisation d'un essai comparant un candidat médicament à un placebo, ses propriétés cliniques ne sont qu'hypothétiques puisque l'essai a pour but de les établir. De même, la définition du placebo ne permet pas d'affirmer que ce dernier constituerait « un meilleur moyen ». Certes, il existe des pathologies où l'absence totale de thérapeutique validée est compatible avec la recommandation de l'Association médicale mondiale, notamment lorsqu'il n'existe pas de moyen disponible, ce qui rend éthique la comparaison avec placebo. Mais, dans la grande majorité des cas, tandis que l'on compare candidat médicament et placebo, figurent sur le marché de nombreux produits de la même classe dont certains peuvent être considérés comme représentant « le meilleur moyen disponible », et qui ne seront pas utilisés dans l'essai.

Toutefois, en France, le Comité Consultatif National d'Ethique a pu considérer qu'en dépit du nombre important d'antidépresseurs dotés d'une AMM, « il n'est pas admissible de commercialiser, dans l'indication des syndromes dépressifs comme de toute autre pathologie, un produit qui n'aurait pas fait preuve d'une activité offrant un intérêt thérapeutique. Les études cliniques doivent donc fournir une preuve non ambiguë de l'activité antidépressive ainsi que des informations précises sur les doses efficaces. Les protocoles d'études cliniques les plus aptes à prouver qu'une nouvelle molécule a un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés sont des essais contre placebo »²⁶⁸.

Du point de vue de l'éthique collective, un essai clinique est réputé éthique dès lors qu'il est construit de façon rigoureuse du point de vue méthodologique : (critère d'évaluation objectif, direct et univoque), permettant de conduire à des résultats fiables et cliniquement exploitables, et qu'il est porteur d'un intérêt scientifique tant en thérapeutique individuelle qu'en santé publique²⁶⁹.

²⁶⁸ Comité Consultatif National d'Ethique, Avis n° 34 sur l'utilisation du placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs, 9 février 1993.

²⁶⁹ En matière d'essais comparatifs, les « dérapages » relèvent, pour la plupart, de comportements individuels de chercheurs privilégiant les aspects méthodologiques sur les conséquences des conditions expérimentales pour les personnes qui y sont soumises. Par exemple, dans cet essai destiné à évaluer l'intérêt des pontages dans la maladie coronarienne, le groupe témoin a-t-il été constitué de patients faisant l'objet, sous anesthésie générale, d'une seule thoracotomie, ouverture du sternum constituant le premier geste préalable au pontage. Ils avaient ainsi l'impression de l'avoir subi.

Comme dans cet autre, ou, pour évaluer l'intérêt d'un médicament dont les autorités demandaient la preuve qu'il était bien un « vasodilatateur cérébral », des patients sélectionnés dans un établissement de gériatrie firent-ils l'objet de biopsies du cerveau au début et à la fin de l'essai, dans le groupe des patients traités comme dans celui recevant le placebo. (Cour d'appel de Mons, 7/12/1983)

Si la construction de cet essai comparatif est méthodologiquement convenable, elle traduit un manque de discernement grave de son concepteur, pour le groupe placebo comme pour celui du vasodilatateur.

Mais ce n'est pas sur cette éthique collective que se fonde l'Association médicale mondiale.

C) Un effet pervers de la restriction de l'utilisation du placebo

Confrontée à des interrogations relatives à la question des « meilleurs moyens thérapeutiques disponibles », l'Association médicale mondiale a précisé sa position, en 1996, puis en 2000²⁷⁰. Ces précisions n'ont pas fait cesser les contestations. Il s'en est suivi une application à l'échelle du monde, conduisant à des initiatives paradoxalement discutables du point de vue de l'éthique : l'organisation d'essais contre placebo dans les pays les moins développés où l'arsenal thérapeutique est si pauvre que les malades sont dépourvus des « meilleurs moyens thérapeutiques disponibles », et dans lesquels, il n'existe pas sur le marché pour la plupart des maladies « de méthodes thérapeutiques prouvées ».

D) L'Association médicale mondiale consent à une nuance relative au placebo

Lors de son assemblée générale de Washington (2002)²⁷¹, l'Association médicale mondiale a souligné qu'elle notait « avec préoccupation, que le paragraphe [de la Déclaration d'Octobre 2000 relatif au placebo] était l'objet d'interprétations diverses et de possibles malentendus ». Elle a réaffirmé par ailleurs que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes :

A l'époque des faits, antérieurs à 1975, les personnes ne faisaient l'objet d'aucune information sur le caractère expérimental des actes pratiqués.

²⁷⁰ - 1996 : « Le malade devra bénéficier des meilleurs moyens thérapeutiques disponibles. Cela n'exclut pas l'utilisation du placebo pour les examens pour lesquels il n'existe pas de méthode prouvée » ;

- 2000 : « Cela n'exclut ni le recours au placebo, ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode thérapeutique prouvée ».

²⁷¹ Note explicative concernant le paragraphe 29, 53ème assemblée générale de l'AMM Washington octobre 2002.

- « lorsque, pour des raisons méthodologiquement impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique, ou ;

- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables ».

Toutes les dispositions énoncées dans la Déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

Ces précisions vont être intégrées dans le dispositif de la Déclaration, en 2008 (Séoul) : « Les bénéfices, les risques, les inconvénients ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée sauf dans les circonstances suivantes :

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

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

E) Une tentative de conciliation des contraires

En 2013 (Fortaleza), une nouvelle modification de la deuxième partie de ce paragraphe est apportée dans les termes suivants :

- « - lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo ou la non-intervention est acceptable, ou ;

- lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, l'utilisation d'un placebo, où la non-intervention est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention ;

- et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo ou une non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option ».

Nul doute que les débats conduisant à ce texte révélateur des contradictions ont dû être agités, et le consensus difficile à obtenir. Ici, la question « éthique » se démarque des impératifs méthodologiques. Et les groupes de pression sont mobilisés, les uns en faveur des options de santé publique et des intérêts industriels, les autres pour la défense des personnes exposées à ce type de situation expérimentale et aux exigences relatives à leur protection. Il va de soi que les autorités de santé comme la *FDA* et l'*EMEA* ont été consultées.

Les situations identifiées à partir de 2002 pour rendre éthique l'utilisation d'un placebo dans un essai comparatif sont de deux ordres²⁷² : la première, limitant son recours à l'absence de moyens disponibles, constitue un éclaircissement de ce qui est précisé depuis 1975, la seconde, légitimant l'utilisation du placebo par des raisons de méthodologie et de niveau de risques, apparaît comme une concession en contradiction, semble-t-il, avec un principe énoncé depuis 1975, celui de la primauté du bien-être de l'individu vis-à-vis des intérêts de la science et de la société. Les différentes considérations que l'on peut trouver dans la littérature scientifique spécialisée à propos des essais contrôlés contre placebo vont être, selon trois auteurs²⁷³, à l'origine de la naissance de véritables mythes, et non de considérations scientifiquement établies.

Le premier mythe identifié se cache dans la notion de « meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention disponibles ». Les auteurs en proposent deux interprétations possibles. L'une « individualiste », l'interdiction de compromettre, pour quelque raison que ce soit, l'accès de tout patient au traitement médical optimal. Et de ce point de vue, les études contre placebo sont contraires à l'éthique car tout expert du domaine considèrera un placebo inacceptable lorsqu'existe un comparateur validé.

Toutefois, autre façon d'aborder la question, lorsque la comparaison est effectuée contre un comparateur validé, le bien-être du patient n'est pas sacrifié, parce que l'on a de bonnes raisons de croire que le traitement expérimental est d'efficacité égale, voire supérieure au traitement comparateur, constituant une référence. De « croire », car, en matière de référence, l'investigateur comme le promoteur n'ont que deux critères d'appréciation, d'une part le fait que le produit dit « de référence » a fait l'objet d'une AMM, donc de la prise en considération par les autorités compétentes d'un dossier scientifique probant, de l'autre au vu de la réputation du produit dans les stratégies thérapeutiques utilisables, réputation dans

²⁷² En référence aux lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, CIOMS 2002.

²⁷³ B. FREEDMAN – K.C. GLASS – C. WEIJER, Placebo orthodoxy in clinical research: ethical, legal and regulatory myths, *J. Law Med. Ethics* 1996, 24: 252-259. B. FREEDMAN – K.C. GLASS – C. WEIJER, Placebo orthodoxy in clinical research: empirical and methodological myths, *J. Law Med. Ethics* 1996, 24: 243-251.

laquelle l'habileté commerciale de la firme pharmaceutique exploitante n'est pas sans influence. Le choix d'un produit de référence (effectué d'ailleurs par le promoteur de l'essai comparatif, c'est-à-dire la firme visant à faire autoriser le produit à l'essai) ne résulte pas forcément de critères relevant de la pure objectivité scientifique. Cette firme a intérêt à retenir comme comparateur une spécialité considérée comme pertinente par les experts thérapeutes et pharmacologues. Elle a également intérêt à choisir, parmi les comparateurs possibles, celui permettant la comparaison la plus favorable à son candidat médicament, c'est-à-dire le concurrent potentiel le moins dangereux. Avec le risque qu'une telle comparaison ne soit pas retenue comme pertinente par les commissions d'évaluation.

Mais s'agissant du placebo, l'interprétation de la recommandation de l'Association médicale mondiale peut être analysée au regard de considérations méthodologiques : la notion statistique « d'hypothèse nulle » suppose qu'au départ d'un essai clinique on retienne non pas l'intérêt individuel de chacun des patients qui seront exposés à la situation expérimentale, mais les deux sous-groupes constituant la population incluse dans l'essai. Au départ, il doit exister une égalité relative de chacun des traitements utilisés. Le vocabulaire « scientifico-éthique » parle ici d'équipoise²⁷⁴, condition *sine qua non* pour que le protocole proposé concorde avec les valeurs de l'éthique de la recherche. Ceci présuppose qu'au début de l'essai, l'investigateur ne ressent aucune préférence pour l'un des traitements comparés proposés. Ce principe est également désigné par l'expression « principe d'incertitude »²⁷⁵. L'investigateur n'a, vis-à-vis de la personne exposée à la situation de recherche, aucune préférence, sinon, s'il pensait que l'un des traitements est supérieur, il devrait cesser de proposer l'autre. Mais le principe de tirage au sort lui interdit toute attribution préférentielle. Le but de l'essai est de sortir de l'incertitude. Ce choix de l'équilibre clinique conduit à une utilisation restrictive de la comparaison contre placebo, uniquement lorsqu'il n'existe pas de traitement de référence.

Deuxième mythe abordé par les auteurs : les préjudices susceptibles de découler d'un essai contre placebo pour telle ou telle personne qui s'y prête, liés au rapport bénéfice/risque de chacun des traitements comparés. Ce rapport bénéfice/risque renvoie à la réalité des faits. Le risque des essais contre placebo, pour les sujets le recevant, est largement minimisé par les conditions habituelles de réalisation de ce type d'expérimentation. L'information du sujet doit nécessairement comporter celle relative au risque envisagé, et ne se conçoit, du point de vue de l'éthique, que « sincère et véritable ». Un risque trop important conduirait à un refus. Mais les auteurs objectent : « le consentement du sujet ne saurait être une justification éthique suffisante.

²⁷⁴ Traduction française : équilibre clinique. B. FREEDMAN, Equipoise and the ethics of clinical research, NEJM 1987, 317: 141-145.

²⁷⁵ I. KERRIDGE – M. LOWE – D. HENRY, Ethics and evidence based medicine, BMJ 1998, 316: 1151-1153.

Ils soulèvent enfin le « mythe » de la définition du traitement standard. « Les adversaires et les promoteurs de l'utilisation du placebo s'accordent sur le fait que celle-ci est justifiée quand il n'existe pas de traitement standard. Or, un nouveau différent surgit à propos de la définition même de ce traitement. En effet, cette définition est susceptible de jouer un rôle stratégique dans l'analyse des protocoles avec placebo, puisque c'est l'absence d'un tel traitement qui constituera la justification possible de son emploi »²⁷⁶.

F) *In fine*, l'éthique utilitariste va l'emporter

Tous les débats (qui ne sont pas clos), du point de vue de l'éthique, se focalisent sur l'opposition inévitable entre une éthique consacrant les valeurs de la morale médicale individualiste²⁷⁷, et une éthique utilitariste, collectiviste, considérant qu'à l'intérêt général il n'est pas moralement impossible de sacrifier, sous certaines conditions, un peu des intérêts individuels. Mais le débat est alors reporté vers une définition de « ces certaines conditions ».

Prenant en compte le conflit de valeurs existant entre, d'une part, la mission du thérapeute (« la santé de mon patient sera mon premier souci »²⁷⁸), et de l'autre, le présupposé que « le progrès de la médecine est fondé sur la recherche, qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme », l'Association médicale mondiale tente deux conciliations : conciliation entre le rôle du soignant aidant un autre être humain, et celui d'expert scientifique en biologie humaine qu'est le chercheur, conciliation entre deux systèmes philosophiques, la morale hippocratique, individualiste et le principe d'utilité rendant acceptable au nom de l'intérêt commun des futurs malades les risques auxquels les chercheurs exposent quelques-uns des malades d'aujourd'hui, dès lors que les pré requis scientifiques nécessaires ont été rassemblés et que le consentement du sujet à la situation de recherche a été obtenu après une « information adéquate »²⁷⁹.

A charge pour le médecin chercheur d'être porteur d'une conscience morale nécessaire à la pratique de la recherche : volonté libre et soumise à la loi morale, sens de la contrainte du devoir, respect de la dignité humaine.

Dès 1964, la Déclaration d'Helsinki est « destinée à être un élément pour éclairer la conscience des médecins du monde entier », dès lors qu'ils s'engagent dans « des recherches portant sur l'homme ». Exerçant sa fonction sociale « dans la plénitude de son savoir et de sa

²⁷⁶ B. KEATING, L'éthique de la recherche et l'usage du placebo : un état de la question au Canada, *Médecine-Science* 2004, 1, 28 : 118-125.

²⁷⁷ Préambule de la Déclaration d'Helsinki de 1964 à 2013 engageant « le médecin à considérer la santé de son malade comme son premier souci ».

²⁷⁸ Serment de Genève de l'Association médicale mondiale, septembre 1948.

²⁷⁹ 41ème assemblée générale de l'AMM, Hong-Kong 1989.

conscience », le médecin chercheur doit ainsi connaître et respecter « les principes moraux et scientifiques justifiant la recherche en médecine humaine ». Il ne va, en particulier, associer « l'expérimentation sur être humain à la médecine de soins en vue de l'acquisition de connaissances nouvelles », que dans la mesure « où cette expérimentation se justifie par une utilité thérapeutique à l'égard de son malade »

Le médecin chercheur est par conséquent celui qui évalue et qui décide, au regard de sa conscience. Les auteurs de la rédaction d'Helsinki ont, à l'origine, fait au médecin chercheur l'honneur de penser qu'il en était doté, par état. Il respecterait donc ses devoirs, que ce soit par impératif catégorique ou impératif hypothétique²⁸⁰.

Toutefois, à partir de 1975, l'introduction de la nécessité d'un examen du protocole de recherche par un comité indépendant le soumet à une analyse extérieure, « pour avis et conseil ». Le protocole « devant indiquer que les principes énoncés dans la présente Déclaration étaient respectés », la logique initiale d'un engagement individuel du chercheur ne suffit plus, ce dernier ne s'engage plus seulement au regard de sa conscience, mais également vis-à-vis de son promoteur, vis-à-vis des autorités compétentes, vis-à-vis de la société. Il en résulte une certaine « formalisation » des obligations contenues dans la Déclaration.

Un auteur²⁸¹ relevant plusieurs divergences entre les principes énoncés par la Déclaration d'Helsinki et « la pensée éthique contemporaine », constatant que de nombreux chercheurs s'engagent par écrit, machinalement, à en respecter les dispositions, tout en les violant en pratique, de façon régulière et tout aussi machinale, déplore que soient ainsi produites des déclarations mensongères. Il en découle, selon lui, une atteinte à la crédibilité des scientifiques, d'autant plus grave que ces déclarations trompeuses sont souvent adressées aux *Institutional Review Boards (IRB)*²⁸², aux sociétés savantes nord-américaines, aux revues scientifiques anglo-saxonnes, voire même à la *Food and Drug Administration*, de façon encore plus machinale.

Souhaitant éclairer la conscience des médecins du monde entier, l'Association médicale mondiale considère qu'il existe une communauté médicale transnationale, dont tous les membres ont les mêmes aspirations et les mêmes valeurs, sont conduits aux mêmes devoirs, reconnaissent les mêmes principes. L'hypothèse permet de concevoir un contrôle interne des pratiques professionnelles dans la recherche, une uniformisation des usages sur un modèle commun, dont il convient de convenir qu'il s'agit du modèle « occidental ».

²⁸⁰ Voir E. KANT, *Fondement de la métaphysique des mœurs*, 1785

²⁸¹ J. LEVINE, *The need to revise the declaration of Helsinki*, NEJM 1999, 341, 7: 531-534.

²⁸² Structure correspondant, aux USA, à des comités d'éthique de la recherche.

La démarche a pour effet d'occulter les intérêts contradictoires inhérents à la situation de l'expérimentation humaine, les intérêts des médecins chercheurs n'étant pas nécessairement ceux des personnes enrôlées dans une expérimentation, ni ceux des organisateurs de cette recherche. Elle masque également l'existence de différences socio-culturelles, la relation soignant-soigné n'étant pas à travers le monde un modèle unique, le concept d'autonomie de la personne vis-à-vis de son groupe connaissant des variantes, des différences socio-économiques, tous les pays du monde n'ayant pas, tant s'en faut, le même niveau sanitaire et la même couverture sociale.

Les recommandations faites au chercheur au nom de l'éthique ont nécessairement des conséquences méthodologiques, de plus en plus accentuées au fil des nouvelles rédactions de la Déclaration²⁸³. Le souci de minimiser les risques et contraintes individuels résultant du protocole de l'essai conduit l'Association médicale mondiale à une vision restrictive de l'utilisation du placebo, beaucoup plus restrictive que celle de la plupart des pharmacologues, des cliniciens, des promoteurs industriels ou institutionnels, des commissions et des autorités en charge de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments²⁸⁴.

Mais cette vision restrictive peut conduire les comités d'éthique, en fonction de la lecture qu'ils en font, à des positions contrastées, les uns donnant un avis favorable, les autres défavorables, sur un même protocole.

En outre, la mise au point d'un protocole de recherche n'est pas, contrairement à ce que suggère la Déclaration, au moins en ce qui concerne les expérimentations organisées et financées par les firmes pharmaceutiques (les plus nombreuses), le fruit de la réflexion éthique d'un chercheur (l'étude conduite par un seul chercheur est devenue rarissime). Il s'agit, pour les essais industriels, d'une proposition de protocole émanant de la firme, faite à un groupe d'investigateurs rassemblés pour la circonstance, protocole peu susceptible de modifications, dans le cadre d'une conception globale de développement, en général composé de plusieurs essais considérés de façon multicentrique et multinationale, intégrés dans un dossier d'AMM.

Rien n'interdit au médecin sollicité de faire part de ses réflexions et de ses analyses relatives au protocole à l'équipe organisant l'essai pour le compte de l'industriel. Rien ne l'empêche de s'abstenir d'être investigateur si ses propositions et analyses ne sont pas prises en compte.

²⁸³ Le Dr Delon Human, directeur exécutif de l'Association médicale mondiale, a expliqué aux membres de l'association qu'un porte-parole d'un « grand groupe pharmaceutique » a affirmé que 9 essais cliniques ont été refusés ou suspendus en Europe en conséquence directe des nouvelles recommandations, APM 04/05/2001.

²⁸⁴ R.K. LIE – E. EMANUEL – D. GRADY – C. WENDLER, The standard of care debate : the declaration of Helsinki versus the international consensus opinion, J. Med. Ethics 2004, 30 : 190-193.

Rien ? Sinon le risque de se marginaliser et d'être privé de recherches dans sa discipline clinique, s'il s'avère trop sourcilieux ou réfractaire à la vision dominante. A moins d'être déjà devenu un « incontournable » leader d'opinion. Ceci met en place une dépendance entre le médecin sollicité comme investigateur et l'industriel, dont il devient, en dépit des apparences, un sous-traitant.

En choisissant de demander aux firmes pharmaceutiques une démonstration de l'effet intrinsèque d'un candidat médicament par des essais versus placebo, les autorités d'enregistrement exercent leur rôle. En considérant certains usages du placebo comme contraires à sa conception de l'éthique, l'Association médicale mondiale est dans le sien. Ces rôles n'ont ni la même finalité, ni la même logique. Il apparaîtra que les comités d'éthique de la recherche pencheront plus vers la position des autorités d'enregistrement que vers celle de l'Association médicale mondiale.

Section 3. La Déclaration d'Helsinki, un dispositif à la normativité transitoire, pour des raisons de santé publique

§1. Aux USA, une portée normative momentanée

I. La Déclaration d'Helsinki est prise en compte par la FDA

« La Déclaration d'Helsinki est l'un des textes fondateurs pour les recherches médicales sur les sujets humains. La réglementation de nombreux pays, telle en France la loi Huriet, s'en inspire ; elle est une référence pour les Bonnes Pratiques Cliniques, en particulier dans leur version *ICH*, et dans les directives européennes sur les essais cliniques. La considération dans laquelle elle est tenue et dont témoigne cette réception lui donne de la valeur, bien qu'elle n'ait, par elle-même, pas de portée juridique »²⁸⁵.

En dépit de cette mise en valeur, le texte est longtemps resté ignoré des médecins expérimentateurs. On le voit apparaître comme un texte parmi tant d'autres, cité dans des revues très ciblées. Ainsi par exemple, Raymond Villey, dans un article relatif aux essais thérapeutiques, publié en 1979²⁸⁶, cite-t-il pêle-mêle le « Code de Nuremberg », la

²⁸⁵ D. POISSON, Déclaration d'Helsinki : Quelles nouveautés, *Laennec* 2002, 1, 50 : 1-9.

²⁸⁶ R. VILLEY, Déontologie des essais thérapeutiques, *Bulletin de l'Ordre des médecins* juillet 1990.

Déclaration d'Helsinki, le 1^{er} congrès de morale médicale de 1955, le pacte international des droits civils et politiques, le décret de 1972 et l'arrêté de 1975 relatifs aux expertises de nouveaux médicaments, la directive européenne de 1975, la version 1955 du Code de déontologie médicale, et un projet de loi daté de 1976. Il n'accorde aucune préséance aux recommandations de l'Association médicale mondiale. Lesquelles, de 1964 à 1996 « sont rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier ... ceux-ci n'étant pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et des règles internes de leur propre pays ».

Il n'existe pas, en France, vers la fin de la décennie 1970, de réflexions entre spécialistes sur les essais contrôlés sans qu'il y soit fait référence, associée au « Code de Nuremberg », pour en exposer le cas échéant les dispositions principales, en tant que « codes d'éthique », et « constater l'évolution des idées en matière d'essais »²⁸⁷. Mais la grande majorité des médecins investigateurs ne dispose pas du texte intégral de ces références purement bibliographiques, sauf à prêter à « l'éthique de la recherche » une attention démontrant une curiosité particulière²⁸⁸. Les médecins expérimentateurs ne sont d'ailleurs pas des spécialistes dans ce domaine²⁸⁹.

La Déclaration d'Helsinki va prendre une place particulière en devenant, pour la réglementation fédérale états-unienne²⁹⁰, une référence destinée à servir de modèle pour les essais cliniques. Dès lors qu'un industriel étranger entend déposer un dossier d'AMM aux *USA*, alors que la procédure suivie est conforme à la réglementation de son pays, et non pas aux règles juridiques en vigueur aux *USA*, il doit apporter la garantie que les essais ayant conduit à ces résultats ont été bien conçus, bien contrôlés, effectués par des investigateurs qualifiés, et réalisés selon les principes de l'éthique de la recherche acceptés par la communauté internationale²⁹¹.

Le promoteur a la charge d'établir la réalité du respect de ces obligations. L'investigateur doit avoir conduit les essais « conformément à la Déclaration d'Helsinki, ou selon les lois et règlements de son pays, à condition que ceux-ci constituent une meilleure protection des personnes ».

²⁸⁷ Notamment, Essais contrôlés multicentriques : principes et problèmes, Ministère de la santé – INSERM 1979, p. 239-245.

²⁸⁸ J.M. ROUZIOUX, The ethical problems of human therapeutic trials, INSERM 1977 vol. 76 : 253-264.

²⁸⁹ Rappelons qu'à cette date, en France, le traitement expérimental est une modalité particulière de l'exercice médical à l'hôpital, et ne soulève pas, dans l'esprit des médecins qui y participent, de question particulière de nature éthique en dehors de la morale médicale hippocratique. La plupart des médecins pratiquant des expérimentations ne sont pas d'ailleurs conduits à s'interroger sur la méthodologie des essais cliniques et des problèmes qui en résultent, y compris en matière d'information et de consentement.

²⁹⁰ Clinical data generated outside the United States and not subject to a « notice of claimed investigational exemption for a new drug », Fed. Reg. 1975, 40, 69: 16056-16057.

²⁹¹ Les protocoles des essais réalisés par les filiales locales (dans d'autres pays que les *USA*) de firmes états-uniennes à des fins purement locales ne sont pas initialement soumis à cette procédure.

« S'il existe des différences entre les dispositions nationales et la déclaration d'Helsinki, celles-ci devront être commentées en détail ».

Le texte de la version 1964 de la Déclaration d'Helsinki figure dans le corps du règlement.

A partir de cette réglementation, les industriels vont systématiquement joindre la Déclaration d'Helsinki en annexe du protocole de l'essai, et faire signer par les investigateurs une attestation par laquelle ceux-ci s'engagent à respecter les recommandations contenues dans la Déclaration d'Helsinki, que ces obligations soient ou non respectées dans les faits. L'important est que l'attestation existe.

Ainsi pourront-ils apporter à la *FDA*, en même temps que les résultats des essais réalisés hors *USA*, la preuve qu'ils ont informé les investigateurs de leurs obligations et recueilli leur engagement à s'y conformer²⁹².

Certes, il n'y a pas obligation, au sens réglementaire du terme, puisque d'autres éventualités restent possibles, mais l'on peut considérer que, grâce à la *FDA*, le respect des recommandations de l'Association médicale mondiale s'adressant à la conscience morale du chercheur passe sous le contrôle de la firme pharmaceutique concernée. C'est en ce sens que le caractère normatif apparaît paradoxal.

II. La Déclaration d'Helsinki, une référence encombrante

Les révisions de la « *guideline* » de 1975 à l'usage des industriels, s'agissant des essais cliniques réalisés en dehors des *USA*, vont conserver les mêmes lignes directrices, mais, en 1981, remplacer la version de 1964 par celle de 1975 (Tokyo).

Dans le même temps sont adoptées dans la réglementation fédérale des dispositions relatives aux *IRB*, et aux obligations des promoteurs et des investigateurs en matière de protection des personnes impliquées dans une recherche.

En 1991, la version de 1975 est remplacée par celle de 1989 (Hong-Kong). Les versions postérieures ne seront jamais intégrées, sans qu'une raison soit officiellement avancée. On peut penser que cette raison se trouve dans les conditions restrictives apportées à l'usage du placebo dans les essais contrôlés²⁹³. C'est en tout cas la différence essentielle entre

²⁹² Il n'est bien sûr pas question pour les filiales des firmes US de vérifier la véracité de ces attestations. En outre, une inspection réalisée par un agent de la *FDA* sur un site européen est, à l'époque, impensable.

²⁹³ Avaient pour leur part pris position en faveur de l'utilisation du placebo de façon plus permissive que l'Association médicale mondiale, l'Association médicale américaine (in *current opinions of the council on ethical and judicial affairs : the use of placebo control in clinical trial*, juin 1996), et la Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PhRMA), précisant, en Juin 2001 (discussion paper on the declaration of Helsinki

la version de 1989 et celle de 1996 (Somerset), cette restriction vis-à-vis du placebo allant être postérieurement développée, tout particulièrement à Edimbourg (2000).

Une telle omission n'a pas échappé à l'Association médicale mondiale. La version 2000 (Edimbourg) va préciser « qu'aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire, ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration ». L'Association médicale mondiale cesse de ne s'adresser qu'à la conscience du médecin chercheur pour mettre en garde les Etats. Cette mise en garde sera ainsi développée à partir de 2008 (Séoul) : « Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale ».

La version valide, aux yeux de l'Association médicale mondiale, pour tout document faisant référence à la Déclaration est évidemment la dernière en date.

En 2004, la *FDA*²⁹⁴ va modifier à nouveau le texte relatif à l'acceptabilité des données issues d'essais cliniques réalisés en dehors des *USA*. Elle constate, en introduction, que depuis 1991, date de la dernière correction, beaucoup de documents importants relatifs aux essais cliniques ont été publiés : les versions de 1996 et de 2000 de la Déclaration d'Helsinki, mais également les « *ethical and policy issues in international research : clinical trials in developing country* » du *National Bioethics Advisory Commission*²⁹⁵, « l'*International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects* » du *CIOMS*, et surtout les Bonnes Pratiques Cliniques *ICH*.

Elle propose, par conséquent, de remplacer, dans les obligations auxquelles doivent satisfaire les études cliniques réalisées à l'étranger, la référence à la Déclaration d'Helsinki, dans sa version de 1989, par les Bonnes Pratiques Cliniques. Ces règles de Bonnes Pratiques Cliniques ont le mérite non seulement de protéger les droits, la sécurité et le bien-être des personnes participantes, mais également de garantir des résultats crédibles et précis. Elles constituent un cadre permettant de réaliser de façon convenable les différentes étapes d'un

revised in October 2000) « les essais contrôlés contre placebo sont souvent les seuls permettant d'affirmer de façon non équivoque l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un nouveau produit. Les méthodes alternatives, tels que les essais d'équivalence ou de non-infériorité, ne peuvent souvent pas démontrer que deux traitements sont également efficaces, voire même également inefficaces, y compris lorsque l'on prévoit de larges effectifs », ainsi qu'expliqué dans la *guideline ICH E10 : Clinical trial design : choice of control group*.

²⁹⁴ Human subject protection. foreign clinical studies not conducted under investigational new drug application, Fed. Reg. 2004, 69, 112: 32467-32475.

²⁹⁵ National Bioethics Advisory Commission, organisation gouvernementale des USA ayant existé de 1996 à 2001.

essai clinique. Cette position sera confortée dans la version de 2008 de cette réglementation fédérale²⁹⁶.

Certes, la Déclaration d'Helsinki constitue une référence incontournable en matière d'éthique de la recherche, mais, dès qu'une de ses dispositions vient gêner de façon notable un processus considéré comme important par la plus importante des autorités de contrôle des médicaments, cette dernière se trouve une autre référence, réalisant un consensus entre les représentants des autorités états-uniennes, européennes et japonaises, et ceux de l'industrie pharmaceutique de ces différentes entités géopolitiques, ayant l'intérêt de conduire à une unification au niveau international. « La Déclaration d'Helsinki ne représente pas le consensus sur l'usage du placebo dans les essais cliniques des pays développés »²⁹⁷.

Ce changement a soulevé certaines protestations, notamment d'associations de malades²⁹⁸, protestant contre le remplacement de la Déclaration d'Helsinki par les Bonnes Pratiques Cliniques, motivé, selon elles, par la question de l'utilisation du placebo dans les essais contrôlés.

Une analyse relève les différents éléments critiques formulés contre ce changement mis en place par la FDA²⁹⁹. La contestation principale repose sur la différence de nature et de finalité existant entre la Déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques *ICH*. L'une constitue des recommandations éthiques s'adressant à la conscience morale du chercheur, l'autre une procédure à visée réglementaire destinée à l'autorisation de mise sur le marché de médicaments.

Les auteurs font état de l'opposition à ce changement de nombreux scientifiques, « éthicologues » et associations de consommateurs.

La *FDA* mettant en avant le caractère universel des Bonnes Pratiques Cliniques *ICH*, les auteurs citent une décision de la cour d'appel américaine³⁰⁰ reconnaissant à la Déclaration d'Helsinki le caractère d'une norme universelle prohibant les essais cliniques réalisés sans le consentement des personnes impliquées.

La *FDA* leur semble plus soucieuse de faciliter les recherches que de veiller à la protection des participants. Car la position de la *FDA* est, à n'en pas douter, motivée par les

²⁹⁶ Human subject protection: foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application, Fed. Reg. 2008, 73, 82: 22800-22816.

²⁹⁷ R.K. LIE – E. EMMANUEL – C. GRADY – D. WENDLER, The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion, Med. Ethics 2004, 30: 190-193.

²⁹⁸ Lettre AVAC (AIDS Vaccine Advocacy Coalition), FDA 7 septembre 2004.

²⁹⁹ M. GOODYEAR – T. LEMMENS – D. SPRUMONT – G. TANGWA, The FDA and the declaration of Helsinki: a new rule seems to be more about imperialism than harmonisation, BMJ 2009, 338: 1557-1559.

³⁰⁰ ABDULLAHI c/ PFIZER - US court of appeals, 2d Cir. 2009 US App. Lexis 1768 30 january 2009.

restrictions éthiques apportées à l'usage du placebo dans les essais contrôlés. Il apparaît aux auteurs que la conscience du chercheur est, à cet égard, beaucoup plus protectrice qu'un texte réglementaire.

§2. En Europe, une référence parmi d'autres

Les autorités européennes³⁰¹ vont adopter la même attitude que celle de la *FDA*, et pour les mêmes raisons. Elles mettent en avant le fait « que les principes de base reconnus pour la conduite d'essais cliniques chez l'homme sont fondés sur la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, telle qu'elle est évoquée, par exemple, dans la version de 1996 de la Déclaration d'Helsinki », mais s'abstiennent, en 2001, de se référer à la version 2000 (Edimbourg). Elles publient, le 28 juin 2001, une mise au point prenant de notables distances avec son passage relatif à l'utilisation du placebo³⁰². Car, si « l'efficacité de nombreux nouveaux médicaments peut être démontrée de façon satisfaisante sans recours au placebo, pour d'autres, un usage judicieux du placebo s'avère essentiel pour démontrer leur intérêt ».

Une étude « 3 bras », comportant le produit testé, un placebo et un produit de référence représente un critère scientifique essentiel (*scientific gold standard*), et pour de multiples raisons, doit être réalisée dans le développement vers l'AMM d'un produit, confirment-elles³⁰³.

Il convient toutefois d'en éviter un usage contraire à l'éthique. C'est le rôle imparti à des comités d'éthique tels que les prévoient les Bonnes Pratiques Cliniques et la directive européenne de 2001. Le choix d'un groupe contrôle³⁰⁴ doit se fonder sur la recommandation *ICH E10*³⁰⁵ et les différentes « *guidelines* » développées pour certaines classes thérapeutiques.

³⁰¹ Directive n° 2001/20 CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments.

³⁰² Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki, EMEA/CPMP 28 June 2001.

³⁰³ European medicine Agency, « Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available », 31 March 2011.

³⁰⁴ Note for guidance on choice of control group in clinical trials, ICH Topic E10 July 2000, p. 13-14.

³⁰⁵ Pour la recommandation ICH E10 : « Si le recours à un essai contre placebo est éthique dès lors qu'il n'existe pas de traitement validé, dans le cas contraire son usage doit être discuté. Il est "inapproprié" s'agissant d'une maladie grave. Il est généralement considéré comme éthique de proposer aux patients l'éventualité de la présence d'un placebo dans un essai visant une maladie dite non grave. Ceci mérite d'être discuté également en fonction du protocole et de la population incluse. Notamment pour un essai sur une courte période ».

Ce conflit de normes conduit la Déclaration d'Helsinki à devenir une invocation de grands principes, à condition que soit évitée l'analyse en détail. Ceci pour les essais de médicaments organisés par l'industrie pharmaceutique dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Un investigateur a toujours la possibilité de ne pas participer à un essai dont la construction serait discordante avec la dernière version de la Déclaration, et d'organiser les essais institutionnels dont il a la maîtrise en accord avec ces principes.

S'agissant des essais réalisés à l'étranger (hors Europe)³⁰⁶, dont les résultats sont présentés dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de l'Union Européenne, les autorités compétentes manifestent une grande largeur de vue, du point de vue du texte « éthique » à prendre en référence. Les principes dégagés par les Bonnes Pratiques Cliniques s'imposent, mais d'autres textes équivalents peuvent être retenus.

S'agissant de l'utilisation du placebo, les autorités acceptent, outre les directives européennes elles-mêmes, les recommandations *CIOMS*, la Déclaration d'Helsinki dans sa dernière version, le protocole annexe de la convention d'Oviedo, la recommandation *ICH* E10, et la mise au point de l'*EMA* du 28 juin 2001. Les firmes pharmaceutiques, notamment en France, persistent à placer une version de la Déclaration d'Helsinki (la dernière ?) en annexe des protocoles d'essais cliniques. Les investigateurs ne peuvent donc en ignorer l'existence.

³⁰⁶ Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory authorities, EMA 16 April 2012.

Chapitre 2. L'éthique de l'expérimentation humaine, une construction états-unienne

Préalablement à la rédaction de la Déclaration d'Helsinki, durant la seconde guerre mondiale, l'exposition de sujets à des expérimentations réalisées dans des conditions particulièrement dramatiques a conduit, lors d'un procès ayant lieu à Nuremberg, en 1946, à la prise de conscience d'éléments essentiels (Section 1). Lors des audiences menées par un tribunal militaire états-unien, il est apparu, notamment, que la morale hippocratique constituait une protection insuffisante contre la barbarie, qu'il existait une dualité chez le médecin chercheur, d'un côté thérapeute, de l'autre ingénieur en biologie humaine, que l'exacerbation du second rôle pouvait ouvrir à des comportements criminels.

Les dix règles élaborées par le tribunal pour définir une expérimentation non pénalement punissable se sont avérées susceptibles de fournir un code de conduite à l'usage des chercheurs.

Cependant, la communauté des chercheurs n'a pas considéré ce Code dit « de Nuremberg » comme s'appliquant à ses pratiques, en restreignant son intérêt au jugement de criminels (Section 2). Elle n'en a pas moins, de façon persistante, réalisé les essais cliniques en omettant de recueillir « l'*informed consent* » des sujets exposés à la situation de recherche, reproche principal fait aux médecins jugés à Nuremberg. Les chercheurs n'ont pas eu le sentiment de commettre ainsi l'inadmissible. Jusqu'à ce que des travaux contestables, mis en lumière par la presse nord-américaine n'entraînent l'intervention du politique et la mise en place de réglementations aux *USA*.

Ces réglementations spécifiques ne vont pas manquer d'avoir un retentissement sur les pratiques des médecins expérimentateurs français.

Section 1. Les procès médicaux de Nuremberg : la morale hippocratique, une protection insuffisante contre la barbarie

§1. Comment définir une expérimentation criminelle ?

I. Les arguments avancés par la défense

Selon la plupart des auteurs, le document fondateur de l'éthique de l'expérimentation humaine, précurseur et inspirateur de la Déclaration d'Helsinki, serait le « Code de Nuremberg »³⁰⁷.

Ce qui nous renvoie à octobre 1946.

En application de la loi n° 10 du Conseil de contrôle allié sur le châtimement des personnes coupables de crimes de guerre, de crimes contre l'humanité, de crimes contre la paix, et la charte du tribunal militaire international de Nuremberg, un tribunal militaire américain est constitué. Il a la charge de douze procès, le premier visant 23 accusés (20 médecins et 3 fonctionnaires)³⁰⁸. Ainsi débute une série d'actions en justice visant des corps socio-professionnels allemands, les médecins « passant en premier », compte-tenu du fait que la proportion de médecins membres du parti nazi était la plus élevée parmi les professions universitaires ... Juste avant les juristes.

Dans les activités présumées criminelles figurent un programme d'euthanasie³⁰⁹, une exécution de masse de civils polonais tuberculeux, une collection de squelettes à prétention anthropologique³¹⁰, et le fait « d'avoir pratiqué dans les prisons du Reich, sur des civils ou des militaires, et sans le consentement de ceux-ci, des expériences³¹¹ au cours desquelles avaient été commis meurtres, brutalités, cruautés, tortures, atrocités et autres actes inhumains, en

³⁰⁷ C. AMBROSELLI, L'éthique médicale, PUF 1988, p. 117.

³⁰⁸ Y. TERNON, Genèse et sens du Code de Nuremberg, In De Nuremberg à la loi Huriet : essais thérapeutiques et recherche médicale, Ellipses 2001, p. 91-117. E. SHUSTER, Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code, NEJM 1997, 337, 20:1436-1440. J. KATZ, The Nuremberg Code and the Nuremberg trial, JAMA 1996, 276, 20: 1662-1666.

³⁰⁹ Programme dit « Aktion T4 » (le bureau central étant situé 4 Tiergartenstrasse à Berlin). Confié au principal accusé, le docteur Karl Brandt, il organisait l'élimination de handicapés mentaux ou physiques. Débutant en janvier 1940, il prit fin officiellement en août 1941, sous la protestation des autorités religieuses et l'obstruction de certains membres du personnel soignant. Mais il continua officieusement.

³¹⁰ Réalisée par le professeur d'anatomie August Hirt, elle entraînait la mise à mort de sujets sélectionnés sous le contrôle de la SS sur des critères raciaux, et la préparation postérieure de leur squelette.

³¹¹ Les accusés étaient également poursuivis pour appartenance à une organisation criminelle.

violation des règlements de La Haye, des conventions de Genève, des lois et coutumes de guerre, des lois des nations civilisées et de l'article 2 de la loi n° 10 ».

La liste des expérimentations identifiées montre qu'elles ont des buts destinés à servir l'effort de guerre du Reich ou qu'elles sont influencées par la politique raciale et eugénique mise en place par le régime nazi. Seules les questions soulevées par ces expérimentations cliniques seront développées ci-après³¹².

Outre les travaux les plus connus, concernant l'hypothermie et les conséquences des baisses de pression sur l'organisme, réalisés à Dachau, sont relatés³¹³ des essais d'hormones artificielles, de sérums anti-gangreneux, de transfusions sanguines, des essais de poisons divers (et notamment les capsules de cyanure de potassium utilisés par des dignitaires du régime pour se suicider), des travaux sur les sulfamides, les greffes osseuses, les brûlures, les phlegmons, des recherches sur le typhus et le paludisme...

Un point particulier, cette déclaration du docteur Bickenbach, professeur de clinique médicale à l'université de Strasbourg, évoquant ainsi ses travaux sur le phosgène et l'ypérite : « Je reconnais que les expérimentations sur du matériel humain sont contraires à l'éthique du médecin. J'y ai procédé malgré tout et surtout parce que, en conscience, connaissant les horreurs de la guerre des gaz, et sachant que la population allemande n'était pas protégée, j'estimais de mon devoir de tout faire pour assurer cette protection et sauvegarder, le cas échéant, la vie de milliers d'allemands, surtout les enfants et les femmes. En plus, il y avait un ordre de Himmler. On m'a toujours assuré que, dans ce domaine, ma découverte constituait le seul moyen de protection, le professeur Brandt lui-même me l'avait assuré »³¹⁴.

« Selon des critères strictement scientifiques, les méthodes utilisées et les résultats obtenus (dans les recherches sur la physiologie et la médecine aéronautique) semblent avoir été à la fois novateurs et utilisables. En tout état de cause, l'armée de l'air américaine reprit une partie des expériences dans l'immédiat après-guerre et en publia les résultats. Dans ce cadre, elle coopéra avec nombre de chercheurs allemands qui avaient initié et entrepris ces expériences et leur proposa même, pour une partie d'entre eux, des conditions de travail nouvelles et attractives aux USA »³¹⁴.

³¹² R. POZOS, Nazi hypothermia research: should the data be used, Dep. of US Army 9 Juin 2004. P. WEINDING, Human guinea pigs and the ethics of experimentation: the BMJ's correspondent at the Nuremberg medical trial, BMJ 1996, 313: 1467-1470. A. MARCIA, The nazi hypothermia experiments and unethical research today, NEJM Medicine 1990, 322, 20: 1462-146. R.L. BERGER, Nazi science: the Dachau hypothermia experiments, NEJM 1990, 322, 20 : 1435-1440. R.J. LIFTON, The nazis doctors: medical killing and the psychology of genocide, Basic Books library of Congress 1986. C. BERNADAC, Les médecins maudits, France Empire 1967. F. BAYLE, Croix gammée contre caducée : les expériences humaines en Allemagne pendant la 2ème guerre mondiale, Neustadt Imprimerie Nationale 1950, p. 1421-1422.

³¹³ G. PIERRE, L'expérimentation humaine en Allemagne nazie de 1940 à 1945, L'expérimentation humaine en médecine, Cahiers Laënnec 1952, n° 2 : 40-64.

³¹⁴ V. ROELCKE, « Expérimentations humaines sous le nazisme », In Nazisme science et médecine, Glyphe 2006, p. 58.

Commençant le 2 novembre 1946, le procès *The United States of America v. Karl Brandt and all*³¹⁵ se termine le 21 août 1947, 16 des accusés seront reconnus coupables, 7 condamnés à mort par pendaison³¹⁶, 9 à des peines de prison allant de 10 ans à la perpétuité.

Au cours des débats furent abordées des questions essentielles à la compréhension et à l'analyse des faits. Les arguments de la défense ont porté sur sept points :

- l'inadaptation du serment d'Hippocrate à la situation expérimentale ;
- la similitude des essais réalisés dans les prisons allemandes avec certains essais réalisés aux USA à la même période, dans les mêmes conditions et sur des thèmes voisins, par des chercheurs américains ;
- le service de l'intérêt du Reich et l'obéissance aux ordres reçus ;
- la qualité morale et la compétence scientifique des accusés ;
- le souhait d'enrichir la connaissance scientifique ;
- la nécessité de passer à des essais chez l'homme compte-tenu des limites des modèles animaux utilisés ;
- la possibilité de rachat offerte aux détenus exposés aux recherches.

II. La « pensée biologique »

Parmi les témoins entendus au cours des débats, l'intervention du professeur Werner Leibbrand³¹⁷, témoin de l'accusation, a une importance majeure. Il identifie le concept de « mode de pensée biologique » qui aurait influé sur l'attitude des accusés. Il le définit comme « l'attitude d'un médecin pour qui le malade est devenu un simple objet avec lequel il n'existe plus de relations humaines. Je veux dire une exagération du point de vue mécanique. Un médecin n'est pas seulement un biologiste, c'est d'abord un homme qui aide un autre homme ; ce n'est pas un expert scientifique d'événements biologiques »³¹².

³¹⁵ Le ministre de la santé, Léonardo Conti, fait partie des accusés, mais il se suicide en prison un an avant le procès. Sans être ministre de la santé, Karl Brandt détenait une autorité médicale prépondérante sous le IIIème Reich, en tant que médecin personnel de Hitler.

³¹⁶ La condamnation à la peine capitale de Karl Brandt suscita une controverse même parmi les alliés, le procureur US Mc Haney ayant déclaré : « Le procès a montré que Karl Brandt n'a rien su de ces expériences, mais il est coupable parce qu'il aurait dû savoir ». P. AZIZ, Karl Brandt, l'homme en blanc du IIIème Reich, Les médecins de la mort, Tome 1, Farnot 1975, p. 187.

³¹⁷ Werner Leibbrand (1896-1974), psychiatre, philosophe, historien de la médecine, adhère en 1930 à l'association des médecins socialistes, opposant actif immédiat aux nazis, poursuivi par la Gestapo mais parvient à éviter l'arrestation.

Il s'interroge sur la capacité du serment d'Hippocrate, deux mille ans après sa composition, à constituer une barrière suffisante contre ce mode de pensée qui a trouvé son exacerbation dans la folie raciale « réalisée en Allemagne et dont nous voyons ici les conséquences ».

Leibbrand fait état d'une « immoralité expérimentale régnant dans les milieux de la recherche médicale » antérieurement à l'arrivée au pouvoir de Hitler³¹⁸. Il cite, à l'appui de cette assertion, une publication d'Albert Moll³¹⁹, psychiatre berlinois, dénonçant, dès le début du 20^{ème} siècle, près de 600 expérimentations non thérapeutiques réalisées dans des conditions contraires à l'éthique. Il rappelle la nécessité du consentement informé³²⁰ développée par Moll, mettant en garde les médecins expérimentateurs contre « la curiosité scientifique (qui) amène le médecin à être tenté d'expérimenter sans le consentement du malade ... le fait de contenir son désir naturel de recherche faisant partie de la moralité d'un médecin ». Moll avait développé la théorie d'un « contrat d'expérimentation » reliant le sujet participant et l'expérimentateur. Selon Leibbrand, l'immoralité manifestée par certains chercheurs avait comme moteur l'appétit scientifique et la quête de carrière académique.

L'accusation bénéficie de l'assistance de deux experts, Andrew Ivy³²¹ et Léo Alexander³²².

Ivy a, précédemment, rédigé un rapport³²³ concernant les expérimentations mises en cause, qualifiées par lui de « crimes de guerre de nature médicale ». Sa participation à différentes réunions de l'Association médicale américaine lui avait permis de dégager des principes conduisant à définir les conditions d'une « expérimentation légitime » (*legitimate clinical research*). Ceux-ci étaient au nombre de trois :

- le consentement de la personne impliquée ;
- la réalisation d'essais chez l'animal permettant au préalable d'apprécier les risques éventuels ;
- une organisation confiant à des médecins la surveillance et la protection des sujets.

³¹⁸ Chancelier du Reich le 30 janvier 1933.

³¹⁹ A. MOLL, *Arztliche Ethik* Enked, Stuttgart 1924.

³²⁰ J. VOLLMAN – R. WIMAN, *Informed consent in human experimentation before the Nuremberg Code*, BMJ 1996, 313: 1445-1447.

³²¹ Andrew C. Ivy (1893-1978), médecin chercheur, physiologiste, vice-président de l'Université de l'Illinois, il représente aux procès médicaux de Nuremberg l'Association médicale américaine.

³²² Léo Alexander (1905-1985), psychiatre autrichien émigrant aux USA en 1934, conseiller médical auprès du procureur Telford Taylor, à Nuremberg. Il interviendra dans la procédure sur la recommandation de son confrère Ivy.

³²³ A.C. IVY, *Nazi war crimes of a medical nature*, JAMA 1949, 139, 131-135.

Alexander, pour sa part, a étudié, notamment, les expériences faites à Dachau, portant sur le réchauffement des sujets en hypothermie, et les conséquences des baisses de pression sur un organisme humain.

Il a également rédigé sa conception d'une expérimentation médicale éthiquement acceptable. Celle-ci doit répondre aux six conditions suivantes :

- le consentement informé libre et juridiquement valide des participants³²⁴ ;
- une visée collective et non purement individuelle de l'expérimentation ;
- l'absence de risque létal ;
- la compétence des expérimentateurs ;
- un degré de risque ne dépassant pas l'intérêt de la question posée ;
- l'existence de résultats de travaux préalables de physique, chimie et d'expérimentation animale.

Au cours des audiences, Robert Servatius, avocat de Karl Brandt va interroger Leibbrand sur l'opinion qu'il peut avoir sur la réalisation d'expérimentations sur des prisonniers. Celui-ci manifeste son opposition, « les prisonniers étant toujours placés dans une situation de contrainte ». Servatius produit alors un article publié dans le magazine Life du 4 juin 1945³²⁵, rapportant un essai sur le paludisme réalisé dans un pénitencier de l'Illinois, et demande à nouveau son avis au témoin sur l'acceptabilité des expérimentations en milieu carcéral, lequel ne peut que maintenir sa position négative.

Les deux experts de l'accusation vont alors être appelés à intervenir. Alexander conteste toute similitude entre ces deux situations en se fondant sur les rapports concernant les expérimentations réalisées à Dachau.

³²⁴ P. WEINDING, The origins of informed consent : the international scientific commission on medical war crimes and the Nuremberg Code, Bull. Of. the His. of Med. 2001, 75, 1:37, 71.

³²⁵ Robert Servatius souligne que ce texte parle en termes laudatifs du travail des chercheurs et des sacrifices supportés par les sujets soumis à la situation de recherche. In J.M. HARKNESS, Nuremberg and the issue of wartime experiments on US prisoners, the Green Committee, JAMA 1996, 278, 20 : 1672-1675.

Mais l'accusation étant dans l'embarras, Ivy suggère l'intervention d'un comité pour examiner les aspects éthiques de ces recherches sur le paludisme, réalisées à la prison de Stateville durant la guerre. Le Gouverneur de l'Illinois, Dwight H. Green accepte de constituer ce que l'on pourrait considérer comme le premier comité d'éthique de la recherche³²⁶.

La position du comité³²⁷ est que les prisonniers étaient tous volontaires, ont bénéficié de réductions de peine ou d'aménagements de leurs conditions de détention. La participation à la recherche était une façon pour ces détenus, dont certains avaient commis des crimes abominables (*atrocious crimes*), de se réhabiliter en servant la société.

On pouvait s'interroger sur la validité de certains consentements, sans doute exprimés sous la pression de l'institution pénitentiaire, mais pour autant, il n'a pas été possible d'affirmer qu'un essai sur des prisonniers était contraire à l'éthique dès lors que ces conditions étaient observées.

Les conclusions du rapport rédigé par le comité permettaient de réfuter toute similitude du point de vue éthique entre les atrocités commises dans les camps nazis et les tests médicaux réalisés dans les prisons durant la guerre aux Etats-Unis.

Au cours des audiences, la défense va mettre l'expert Ivy en difficulté.

S'agissant de la conformité à l'éthique médicale de l'administration de doses dangereuses de médicaments à des condamnés à mort qui, en cas de survie à l'injection, permettront, après exécution de la sentence, des examens *post mortem* d'histologie, l'expert répond : « Si ces condamnés ont été volontaires, et s'il y a de bonnes raisons de croire que ces essais sont nécessaires, dans ce cas, cela est conforme à l'éthique »³²⁸.

A la question : « Vous ne vous opposez pas aux expérimentations elles-mêmes, même si elles sont dangereuses. Toutes vos objections sont centralisées sur un point, à savoir que le sujet d'expérience donne son consentement ? », il répond : « C'est là le premier principe de l'éthique médicale ».

³²⁶ Ce comité comportait sept membres : trois médecins, dont Ivy, coordinateur du comité, un rabbin, un prêtre catholique, un avocat et le président d'une entreprise d'emballage d'aliments (représentant la « société civile »).

³²⁷ Report of a Committee appointed by Governor of Illinois, DWIGHT H. GREEN, Ethics governing the service of prisoners as subjects in medical experiments, JAMA 1948, 136, 7 : 457-458.

³²⁸ F. BAYLE, Croix gammée contre caducée : les expériences humaines en Allemagne pendant la seconde guerre mondiale, Neustadt, Imprimerie nationale 1950, p. 1463-1465.

La question suivante est : « Une conception comme celle-ci n'est-elle pas en contradiction avec la phrase suivante d'Hippocrate : Je ne donnerai pas de poison à un homme même si il me le demande » ?

Ivy précise : « Je pense que cette phrase concerne le médecin thérapeute et non le médecin expérimentateur ».

La force de l'obligation du serment d'Hippocrate pour les médecins, déjà évoquée par le témoin Leibbrand (qui le juge inopérant en de telles circonstances), est débattue en l'absence de règles écrites précises guidant l'expérimentation humaine. Il en ressort qu'il n'est pas nécessaire de disposer de règles écrites, car on peut relever qu'en dehors de l'Allemagne nazie les chercheurs s'entendent « de façon ancienne et universelle » sur un principe essentiel contenu dans le serment d'Hippocrate, « vérité fondamentale bonne pour tous les temps : le respect de la vie ».

III. Le jugement rendu

Le tribunal avait à définir une base légale permettant de distinguer une atteinte à la personne de nature délictuelle voire criminelle d'un acte de recherche insusceptible d'être qualifié d'infraction pénale³²⁹. Le procureur James Mac Harney, avec l'aide de Ivy et d'Alexander, détermina dans ses remarques de clôture huit points essentiels constituant la frontière entre l'une et l'autre. Pour définir une « expérimentation médicale acceptable »³³⁰ (« *permissible medical experiments* »), les experts firent l'inventaire de textes marquants témoignant des pratiques de la communauté médicale en matière d'expérimentations, et, outre le serment d'Hippocrate³³¹, prirent en références bibliographiques l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale de Claude Bernard, le code adopté en 1847 par l'Association médicale américaine (inspiré par le traité de Thomas Percival, 1803³³²), l'ouvrage de William Beaumont relatant une expérimentation chez l'homme un peu particulière³³³.

Deux textes constituaient des réglementations rédigées, l'une en 1900³³⁴, par le ministère prussien des religions, de l'éducation et des affaires médicales à la suite

³²⁹ M.A. GRONDIN – G.J. ANNAS, *The nazi doctors and the Nuremberg Code : human rights and human experimentation*, OUP USA 1955.

³³⁰ J. KATZ, *The Nuremberg Code and the Nuremberg trial – A reappraisal*, JAMA 1996, 276, 20 : 1662-1666.

³³¹ S.G. MARKETOS – A.A. DIAMANDOPOULOS – C. BARTSOCAS – E. PARLAKOU-REBELAKOU – D.A. KOUTRAS, *The Hippocratic Oath*, Lancet 1996, 347 : 101-10.

³³² T. PERCIVAL, *Medical ethics or a code of institutes and precepts, adapted to the professional conduct of physicians and surgeons*, 1803 cité in JAMA, 1965, 194 (12) : 1319-1320.

³³³ W. BEAUMONT, *Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion*, 1833 reed. Kessinger Pub. 2003. Beaumont avait passé contrat avec un trappeur canadien porteur d'une fistule stomacale accidentelle, Alexis Saint Martin, afin de pouvoir réaliser sur lui des expérimentations sur le fonctionnement de la digestion.

³³⁴ *Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polykliniken auf sonstigen kraukenanstalten ... vom 29 dezember 1900*, Zentralblatt für die gesante Unterricht – Verwaltung in Preußen 1901.

d'expérimentations conduites par Albert Neisser³³⁵, l'éminent bactériologiste et vénéréologue, l'autre en 1931³³⁶, suite au plus important accident lié à la vaccination contre la tuberculose³³⁷.

Les juges complétèrent les huit points retenus par l'accusation par l'ajout d'une possibilité pour le sujet participant d'arrêter l'essai si celui-ci lui cause une gêne mentale ou physique, ou s'il estime impossible de continuer à y prendre part (point 9). De même, le chercheur chargé de l'expérience doit être prêt à l'arrêter à tout moment s'il a des raisons de croire que sa poursuite pourrait entraîner des blessures, une invalidité ou un décès (point 10)³³⁸.

Il est précisé en préambule³³⁹ : « la grande force des faits présentés est de nous apprendre que certains types d'expériences médicales sur l'être humain, lorsqu'elles sont inscrites dans des limites raisonnablement bien définies, sont conformes à l'éthique de la profession médicale en général. Les protagonistes de la pratique de l'expérimentation humaine justifient leurs vues sur le fondement des résultats pour le bien de la société, qui sont impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude. Tous s'accordent, quoi qu'il en soit, sur ceci que certains principes fondamentaux doivent être observés afin de répondre aux notions morales, éthiques et légales (*moral, ethical and legal concepts*) ». Ainsi, selon un chapitre du jugement intitulé « Les expériences médicales autorisées » :

- l'expérimentation doit être conçue de façon à produire des résultats importants pour le bien de la société, qu'aucun autre moyen ne peut fournir (point 2) ;

- l'expérimentation doit être fondée sur l'appréciation de résultats d'expérimentations animales et la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie (point 3) ;

³³⁵ En 1898, Albert Neisser publie un article sur un essai de vaccination contre la syphilis. 10 prostituées ont été inoculées sans être informées de la nature du geste pratiqué. Certaines ayant été contaminées, l'auteur en avait conclu que sa vaccination n'était pas efficace. Il fit l'objet de poursuites judiciaires pour ce défaut de consentement et fût condamné. Cela conduira la Prusse à publier la première réglementation encadrant l'expérimentation sur des êtres humains.

³³⁶ Richtlinien für neuartige Heilbehandlungen und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen, Rindschreiben des Reichministers des Innen, 28 Februar 1931.

³³⁷ Le chef du service de santé de Lübeck organisa une vaccination d'enfants nouveaux nés contre la tuberculose sans avoir contrôlé auparavant l'innocuité des cultures vaccinales. Sur 251 enfants vaccinés, 72 moururent d'une tuberculose généralisée, 131 eurent une tuberculose clinique qui guérit. Selon le rapport de la commission d'enquête, la souche de BCG utilisée avait été contaminée par une souche virulente lors de manipulations à la production du vaccin. Un procès s'ensuivit. Le Conseil de santé du Reich publia cette directive retenant les principes du respect de la vie, de la nécessité d'une évaluation des risques en cas d'expérimentation d'un produit nouveau, de l'accord du patient, de la nécessité d'expérimentation préalable sur l'animal et de la prohibition des pressions sociales.

³³⁸ E. DEUTSCH, The protection of the person in medical research in Germany, Med. Law 1999, 18 : 77-92.

³³⁹ P. AMIEL – F. VIALLA, La vérité perdue du « Code de Nuremberg » : réception et déformations du Code de Nuremberg en France, RDSS 2009, 4 : 673-687.

- elle doit être conduite de façon que soient évitées toute souffrance et toute atteinte physique et mentale « non nécessaire » (*unnecessary*) (point 4) ;

- aucune expérimentation ne doit être entreprise s'il y a des raisons de croire que la mort ou des invalidités en découleront, « sauf, peut-être si, dans ces essais, les médecins expérimentateurs servent aussi de sujets » (point 5) ;

- le niveau des risques pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire (*humanitarian importance*) de la question que doit résoudre l'expérimentation (point 6) ;

- des dispositions appropriées doivent être prises pour protéger le sujet d'expérimentation d'éventuelles blessures, invalidité ou décès, si faible que soit le risque (point 7) ;

- l'expérimentation ne peut être conduite que par des personnes scientifiquement qualifiées, le plus haut degré de compétence professionnel devrait être requis à tous les stades de l'essai, pour ceux qui le dirige ou y participent (point 8).

Ces différents éléments servent à établir un modèle légal de l'expérimentation, fixant les obligations du chercheur au regard des conséquences acceptables pour celui qui y prend part. Mais, de façon principale (point 1), le jugement exige, pour que l'expérimentation puisse être pratiquée, que la personne à qui elle est proposée ait donné son consentement, dont il définit les conditions. Deux d'entre elles sont essentielles : que cette personne ait la capacité juridique de consentir, et que les informations nécessaires pour lui permettre de prendre sa décision en connaissance de cause lui aient été fournies : « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir, qu'elle doit être mise en situation d'exercer son libre choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie et d'autres formes sournoises de contrainte ou de coercition, et qu'elle doit avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée. Ce dernier point demande que, avant d'accepter une décision positive par le sujet d'expérimentation, il lui soit fait connaître : la nature, la durée, le but de l'essai, les méthodes et moyens par lesquels il sera conduit, tous les désagréments et risques qui peuvent être raisonnablement envisagés, et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui pourraient advenir du fait de sa participation.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier la qualité du consentement incombent à chaque personne qui prend l'initiative de la recherche, qu'il la dirige ou qu'il y participe. Il s'agit d'une obligation et d'une responsabilité personnelles qui ne peuvent pas être déléguées impunément ».

Toutes ces précisions vont permettre de statuer sur l'écart à la norme des comportements des médecins poursuivis (on dirait en droit français qu'il s'agit de la définition légale du comportement).

Le tribunal se prononce ainsi : « On dégage des faits que, dans les expérimentations médicales qui ont été conduites, ces dix principes ont été le plus fréquemment l'objet d'infractions que d'observance ». Un grand nombre de détenus de camps de concentration, qui furent victimes de ces atrocités, étaient des citoyens d'autres pays que le Reich allemand ...

Dans chaque cas apparaissant dans le dossier, des sujets furent utilisés qui n'avaient pas consenti à l'essai. Bien plus, pour ce qui est de certains de ces travaux, il n'est même pas avancé par les accusés que ces sujets avaient le statut de volontaire. En aucun cas, le sujet n'eût la liberté de choisir de quitter l'essai. Dans beaucoup de situations, les protocoles furent réalisés par des personnes non qualifiées, conçus au hasard, sans raison scientifique précise, et dans des conditions matérielles révoltantes.

« Toutes les expérimentations furent conduites avec des souffrances et des blessures inutiles, et seulement de très faibles précautions furent prises, quand elles le furent, pour protéger les sujets humains des risques de blessures, invalidité ou décès. Dans chacune de ces expérimentations, les sujets subirent une douleur ou une torture extrême. Dans la plupart d'entre-elles, ils souffrirent de lésions permanentes, de mutilations ou moururent à cause de ces essais, directement ou en l'absence de soins de suite appropriés. A l'évidence, toutes ces expérimentations impliquant brutalité, tortures, blessures invalidantes ou décès furent conduites au mépris absolu des conventions internationales, des lois et coutumes de la guerre, des principes généraux du droit pénal tels qu'ils dérivent des lois pénales de toutes les nations civilisées, et de la loi n° 10 du Conseil de Contrôle ».

Manifestement les expérimentations humaines³⁴⁰ dans de telles conditions sont contraires aux « principes du droit des gens, tels qu'ils résultent des usages établis entre nations civilisées, des lois de l'humanité et des exigences de la conscience publique ».

³⁴⁰ L'utilisation de l'expression « expérimentation humaine » s'agissant des activités jugées à Nuremberg peut paraître contestable. Elles sont le plus souvent présentées comme une barbarie gratuite et dépourvue de fondement scientifique réel, ainsi qu'en témoignent les élucubrations anthropologiques d'August Hirt (285) où les travaux sur l'hérédité de Josef Mengele. (In R.J. LIFTON, *The nazidoctors*, p. 337-383, Basic Books 1986). Mais il convient de retenir que la plupart des travaux « avaient pour but de servir l'effort de guerre allemand », surtout après l'invasion de l'URSS, qu'il apparaissait naturel aux dirigeants de la médecine militaire « d'exploiter le matériel humain disponible dans les camps, alors que la plupart des expérimentations auraient pu être conduites chez l'animal », et que « les médecins investigateurs étaient souvent les plus compétents dans leur domaine ». In Y. TERNON, *Genèse et sens du code de Nuremberg, De Nuremberg à la loi Huriot*, Ellipses 2001, p. 91-117.

A la même époque, au Japon, une structure militaire de recherche, créée en 1925 pour se consacrer « à la prévention des épidémies et la purification de l'eau » avait développé des expérimentations sur diverses maladies

Car, s'il est intéressant de rappeler les dix points définissant une expérimentation acceptable, il ne l'est pas moins de rappeler les conditions et les actes commis aux cours de ces expérimentations criminelles. L'expression « Code de Nuremberg », depuis le début de ce paragraphe, est assortie de guillemets, façon classique de prendre des distances. Effectivement, deux auteurs³⁴¹ ayant pratiqué une analyse approfondie de ce texte rédigé pour fonder la condamnation des coupables ont pu identifier certaines dénaturations postérieures, dénaturations réalisées afin d'en faire le document fondateur de l'éthique moderne de la recherche, sous forme d'une liste de préceptes à l'intention des chercheurs.

§2. Le « Code de Nuremberg », de la différence entre droit et éthique

Le jugement des 19 et 20 août 1947 était « marqué par une double inspiration : celle des droits de l'homme, et celle des règles médicales américaines »³⁴², règles précisément définies à l'occasion du procès par l'*American medical association*. « Les juges de ce tribunal international, en recourant aux règles qu'ils connaissaient, en l'occurrence celles du droit américain, ont contribué à donner une coloration anglo-saxonne aux règles d'éthique de la recherche, pour partie étrangère à nos concepts et représentations ».

Les dix considérations élaborées dans le cadre des procès médicaux ont été retenues comme susceptibles de fournir un « code » à l'usage des chercheurs, en référence à un droit international, et formulant « une vision unitaire des questions soulevées et des solutions adoptées, puisque c'est l'homme qui est pris en considération en tant qu'individu ». La communication internationale entre chercheurs en sera « facilitée car elle peut alors s'appuyer sur des valeurs communes ancrées dans les personnes, ce qui dispense les chercheurs d'avoir à prendre en considération le contexte politique et social de leur Etat ».

Les conditions énoncées dans le jugement ne font aucune distinction, s'agissant des finalités de l'expérimentation envisagée, entre l'acquisition de connaissances et le souci de traiter, entre l'expérimentation purement cognitive et celle constituant une démarche thérapeutique. Il en sera de même pour le « Code de Nuremberg ».

(typhus, charbon, peste et choléra) en vue de mettre au point des armes bactériologiques. L'unité 731 utilisait des prisonniers, en majorité coréens, chinois et russes, puis anglais, australiens et américains, au fur et à mesure de l'extension de la guerre. A la fin de celle-ci, les membres de l'unité 731 échangèrent leur impunité contre la livraison aux autorités américaines des résultats des tests. J. DECORNOY, *Cobayes humains pour l'unité 731*, Le Monde Diplomatique, Août 1991, p. 27.

³⁴¹ J.G. EVANS – P. BECK, Informed consent in medical research, Clin. Med. 2002, 23: 267-272.

³⁴² D. THOUVENIN, Les lois n° 94-548 du 12 juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994, ou comment construire un droit de la bioéthique, Dalloz actualité législative 1995, 18ème cahier : 149-216.

Une succession d'erreurs de traduction, d'ajouts ou d'omissions a conduit à une adaptation du texte, tout à la fois schématique et détachée de son contexte juridique, le transformant en des « règles déontologiques »^{343 344} citées, par exemple, dans le rapport du Conseil d'Etat de 1988 (349). Le point n° 1, relatif à la capacité juridique des sujets participants est ainsi considérablement tronqué : « il est absolument essentiel d'obtenir le consentement volontaire du malade ». Le texte émanant du tribunal, lui, vise non pas le devoir du médecin, mais la capacité juridique du sujet d'expérimentation.

Le remplacement de « *human subject* » du texte original par « malade », retrouvé dans le rapport du Conseil d'Etat en 1988³⁴⁵, ou dans l'avis rendu en 1984 par le CCNE³⁴⁶ n'est pas anodin. Il s'agissait d'une « francisation » destinée à coller à la situation juridique de l'expérimentation humaine en France à ce moment-là, n'admettant que l'expérimentation à finalité thérapeutique directe, donc sur des malades.

Au reste, l'accès au texte original du « Code de Nuremberg » apparaît avoir été longtemps difficile, et les chercheurs souhaitant en avoir connaissance, en France tout du moins, se sont facilement contentés de l'approximation évoquée ci-dessus.

Cette absence de curiosité est tout à fait regrettable, tant la définition du « consentement informé » que contient le document initial est précise, détaillée, judicieuse.

Il est loisible de s'interroger sur le caractère normatif du « Code de Nuremberg ». Il n'a été adopté *stricto sensu* par aucune association médicale, même si les principes qu'il énonce ont été retenus. C'est ainsi le cas de la confusion entre les actes de tortures et de barbarie et les expérimentations médicales réalisées sans le consentement des sujets, figurant dans l'article 7 du Pacte international des droits civils et politiques³⁴⁷. Dans les années 1950, la communauté médicale occidentale et tout particulièrement états-unienne, a considéré qu'il s'agissait là d'un texte visant les médecins nazis, et qu'il n'avait pas vocation à être étendu à la communauté médicale dans son ensemble.

Code fait à l'intention des barbares, conçu en référence aux atrocités nazies et rédigé dans le but de sanctionner et prévenir les excès commis sous le prétexte du progrès de la science, il ne s'avérait pas pertinent dans la mise en place d'essais cliniques aux USA ... « Un merveilleux document pour dire en quoi les crimes de guerre furent des atrocités, mais pas

³⁴³ E. SHUSTER, Fifty years later: the signifiance of the Nuremberg Code, NEJM 1997, 337, 20: 1436-1440. L. SOKOLOWSKI, L'éthique médicale, Revue de médecine du sud-est 1989, 17 : 12609-12614.

³⁴⁴ P. AMIEL – F. VIALLA, La vérité perdue du Code de Nuremberg : réception et déformation du Code de Nuremberg en France, RDSS 2009, 4: 673-687.

³⁴⁵ De l'éthique au droit, Etude du Conseil d'Etat, Documentation française 1988.

³⁴⁶ Comité Consultatif National d'Ethique, Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, Avis n° 2, 9 octobre 1984.

³⁴⁷ Pacte international relatif aux droits civils et politiques adopté à New-York le 16 décembre 1966.

vraiment un bon guide pour les investigations cliniques sérieuses » ... « Il n'y avait d'ailleurs aucun rapport entre les atrocités nazies et les travaux des chercheurs américains » ...³⁴⁸.

La pensée dominante est, à cette époque, qu'il n'est nul besoin de se livrer à la dissociation entre médecin thérapeute et ingénieur en biologie humaine pour définir le médecin chercheur, ainsi que l'avaient fait Leibbrand et Ivy. Dans la pratique des chercheurs, les règles de la morale hippocratique suffisaient à fournir les références nécessaires à l'évaluation des traitements expérimentaux, démarche constituant une modalité particulière de l'exercice de la médecine.

Certains auteurs³⁴⁹ n'hésitent pas à donner la paternité du « Code de Nuremberg » à l'Association médicale mondiale, créée à la même époque³⁵⁰. Ils font facilement de la Déclaration d'Helsinki de 1964 la suite logique de ce texte. Il convient cependant d'observer que, tandis que dans le jugement de Nuremberg l'accent est mis sur le principe du consentement informé, il faut aller au chapitre II alinéa 1 de la Déclaration d'Helsinki de 1964 pour en trouver la recommandation dans le cadre des expérimentations associées à des soins, et au chapitre III alinéa 3a s'agissant des essais sans finalité thérapeutique.

Section 2. « *L'informed consent* », une obligation incomprise

§1. Les manquements à l'éthique dans les essais cliniques, un comportement banal dans les années d'après-guerre

I. Des recherches contestables aux USA

Il sera fait état d'un certain nombre d'expérimentations critiquables sur le plan de l'éthique de la recherche clinique telle qu'elle commence à se définir en référence au « Code

³⁴⁸ R.F. FADEN– S.E. LEDERER– J.O. MORENO, US medical researchers, the Nuremberg doctor trials and the Nuremberg Code, JAMA 1996, 276, 29: 1667-1671. P. BEESON – P.K. BOUDEZ – R.C. DONNELLY – J.E. SMITH, Moral issues in clinical research, Yale J. Biol. Med. 1964, 36: 455-476.

³⁴⁹ J.G. EVANS – P. BECK, Informed consent in medical research, Clin. Med. 2002, 23 :267-272.

³⁵⁰ Quelques auteurs, notamment W.E. SEIDELMAN in Whither Nuremberg ? Medicine's continuing nazi heritage, Med and global survival 1995, 2 (3) : 148-157, ont relevé la distance prise par l'Association médicale mondiale avec le « Code de Nuremberg », identifiant également dans ses membres directeurs d'anciens membres de la SS ou de la SA ...

de Nuremberg » et à la Déclaration d'Helsinki. Ces recherches ont été réalisées dans le courant des années 1950 aux *USA*, et ont conduit tant les autorités fédérales que le Congrès à s'en saisir.

Ceci ne signifie pas que les chercheurs nord-américains ont été plus désinvoltes ou ignorants des conditions à respecter pour conduire des expérimentations que les autres chercheurs des pays développés. L'exigence, pour les mener à bien, outre du respect des conditions générales, d'avoir obtenu l'accord des personnes sur qui elles étaient réalisées, a été régulièrement bafouée ou court-circuitée dans tous les pays occidentaux, et notamment en France, pour des raisons développées plus loin (voir Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 1), en dépit de nobles déclarations et de citations littéraires³⁵¹ répétées à l'envie.

Des expérimentations fort discutables³⁵² n'ont fait l'objet d'analyses critiques que très récemment, bien que certaines aient été réalisées dans la dernière moitié du XX^{ème} siècle. La médecine « coloniale », ayant pris son essor, selon Grégoire Chamayou, dès l'expédition de Bonaparte en Egypte³⁵³, fut riche de découvertes, réalisées d'abord en analysant la grande mortalité des militaires et des colons transplantés, puis en utilisant les « commodités » offertes par les populations indigènes. Le BCG sera ainsi largement testé sur les tirailleurs sénégalais, avec des effets indésirables notables. « Il faut peut-être chercher une part peu avouable, mais vraisemblablement constitutive, du système « bioéthique » : l'existence, presque nécessaire, de catégories sociales, de castes, de races, à qui les règles éthiques, précisément, ne s'appliquent pas »³⁵⁴.

Mais les recherches qui vont être abordées ci-après se sont déroulées aux *USA*, de 1950 à la fin des années 1970, aux risques de la curiosité des journalistes, au risque de l'intervention des politiques, à un moment de l'histoire des *USA* où les institutions, les pouvoirs et les valeurs de la société américaine étaient fortement mis en cause. La « science » elle-même n'a pas été épargnée par la contestation. La science qui, selon David Bloor³⁵⁵,

³⁵¹ Telle « Science sans conscience n'est que ruine de l'âme ». Affirmation qui, replacée dans son contexte littéraire, n'a absolument pas le sens qu'on lui donne de nos jours. Voir F. RABELAIS : Pantagruel Ch. VIII.

³⁵² G. LACHENAL, Le médicament qui devait sauver l'Afrique, un scandale pharmaceutique aux colonies, La Découverte Les Empêcheurs de penser en rond 2014.

³⁵³ Cité in G. CHAMAYOU, Les corps vils, expérimenter sur les êtres humains aux XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles, La Découverte Les empêcheurs de penser en rond 2008, p. 361-383. C. BONNAH, Histoire de l'expérimentation humaine en France, Les Belles Lettres 2007, p. 289-352.

³⁵⁴ G. LACHENAL, Compte-rendu de l'ouvrage de Christian BONAHA et Etienne LEPICARD : La médecine expérimentale au tribunal : implications éthiques de quelques procès médicaux au XX^{ème} siècle européen, Paris Edition des archives contemporaines 2003.

³⁵⁵ D. BLOOR, Knowledge and social imagery 1976, 2^{ème} édition University of Chic., Press 1991.

philosophe des sciences, animateur de l'unité de « *sciences studies* » à l'université d'Edimbourg, n'est pas un révélateur, mais une sorte de système de croyance, sans relation vraie avec la réalité du monde. La « vérité scientifique » lui apparaît une construction sociale comme une autre, ne donnant pas une vision plus objective que d'autres idéologies.

Autre pouvoir contesté, le pouvoir médical. En raison de la mainmise exercée par la médecine sur l'être humain, du fait de la dimension économique grandissante de l'innovation médicale, mais également parce que le progrès scientifique a cessé, à ce moment-là, d'être pris pour une valeur nécessairement bonne, et les chercheurs (même américains) pour des gens nécessairement bienfaisants, l'opinion publique s'interroge. La question se pose de savoir quels intérêts sert la recherche alors que les intérêts des organisateurs, souvent des industriels de la pharmacie, ou des chercheurs liés à ceux-ci pour des raisons financières, paraissent souvent l'emporter sur ceux de la personne sur qui la recherche est conduite, souvent dans des conditions non conformes aux principes éthiques affichés.

Ces différents intérêts étant, à l'évidence, contradictoires, il importerait d'en définir la légitimité, et, le cas échéant, de voir comment les concilier.

Parallèlement, à partir des années 1930, se sont organisées de puissantes associations de consommateurs s'appuyant tout à la fois sur des centres de recherches et des cabinets juridiques se spécialisant volontiers sur les questions de santé.

II. Un débat s'ouvre chez certains chercheurs

A cette époque et depuis fort longtemps, les revues scientifiques anglo-saxonnes publient des articles consacrés à l'éthique des soins et à celle de la recherche en considérant les questions traitées à l'aune de leurs représentations, de leurs modalités opératoires et de leurs structures de recherche. Ainsi, notamment, cet article de Henry Beecher, professeur d'anesthésiologie à la *Harvard Medical School*, et l'un des pionniers d'une discipline nouvelle, l'éthique de la recherche clinique³⁵⁶.

A l'issue d'une réunion sur l'expérimentation des médicaments organisée en 1958 par l'*American medical association*, il relève la pratique fréquente de manquements à l'éthique dans les essais cliniques, liés la plupart du temps à l'ignorance ou la désinvolture (« *thought lessness* ») et non à la malveillance ou à l'absence délibérée de scrupules. « L'expérimentation humaine n'ayant été, ni dans le passé, ni dans le présent, reconnue comme une part individualisée de l'activité médicale », une légitimation s'avère indispensable. Mais « une réglementation dépend essentiellement de la compréhension [par les juristes] de tous les aspects de cette problématique ». L'expérimentation chez l'homme ne

³⁵⁶ H.K. BEECHER, *Experimentation in man*, JAMA 1959, 169 : 461-478.

peut « la plupart du temps, se prêter à une série de règles rigides ». D'ailleurs, ce que l'on appelle « règles », en la matière, ce sont généralement des recommandations proposées par telle ou telle instance, ou telle ou telle société savante, permettant à un chercheur confronté à une difficulté de trouver des propositions de solutions, dans des cas d'espèce rencontrés par d'autres, antérieurement.

Selon Henry Beecher, ce que l'on peut redouter ici est, dans la mise en place d'une réglementation, l'alternative entre un système utilisable et permettant le progrès de la connaissance, et un système paralysant car beaucoup trop restrictif.

Il s'interroge sur l'information donnée aux participants, et leur origine. Il n'est évidemment pas question de recruter, pour les essais cliniques, des étudiants ou des membres du personnel de la structure médicale concernée, pas plus que des participants susceptibles de subir des pressions, notamment des prisonniers civils ou des prisonniers de guerre. La participation des objecteurs de conscience est une hypothèse sur laquelle il convient de réfléchir avant de s'y résoudre.

La réglementation à venir devrait envisager les caractéristiques et les qualifications attendues d'un investigateur, ses responsabilités et son rôle dans l'appréciation des risques liés à l'expérimentation, les relations entre le sujet, sain ou malade, et l'investigateur, la justification du principe de l'expérimentation humaine et ses différentes possibilités (permises comme prohibées), la propriété des résultats, les aspects « éthiques et moraux » de l'essai.

L'auteur dresse, à la fin de son article, une revue des textes de référence à cette époque, le « Code de Nuremberg », la déclaration de Genève³⁵⁷, les recommandations faites par le Pape Pie XII³⁵⁸, les conditions émises par l'Association médicale mondiale évoquées plus haut.

Henry Beecher effectue, en 1966, un panorama des recherches cliniques en référence à l'éthique³⁵⁹. Il constate la croissance du volume d'essais critiquables (*troubling practices*) émanant « d'écoles de médecine de haut niveau, d'hôpitaux universitaires, d'hôpitaux privés, de départements dépendant de l'Armée, de la Marine ou de l'Aviation, d'instituts nationaux (et en particulier le *National Institute of Health, (NIH)*)³⁶⁰, de l'administration des hôpitaux,

³⁵⁷ En Septembre 1948, lors de sa 21ème assemblée générale à Genève, l'Association médicale mondiale a proposé un « serment » à prononcer par les membres de la profession médicale, au moment de leur autorisation d'exercice, destiné à remplacer le serment d'Hippocrate. Puis, en 1954, une assemblée générale de l'Association médicale mondiale a proposé des « Principes à observer dans la recherche et les expérimentations ».

³⁵⁸ Pape Pie XII, Présentation au 1er congrès international d'histopathologie du système nerveux, Rome 14 septembre 1952.

³⁵⁹ H.K. BEECHER, Ethics and clinical research, NEJM 1966, 274, 24: 1354-1360.

³⁶⁰ NIH : institutions gouvernementales s'occupant, aux USA, de recherches cliniques.

des « vétérans »³⁶¹ et de l'industrie ». « Les anomalies relatives à l'éthique progressent non seulement en nombre mais également en variétés ». La quantité de recherches entreprises au *Massachusetts General hospital*, de 1945 à 1965, a été multipliée par 17, et pour le *NIH*, sur la même période, multiplié par 600. Les institutions de recherche clinique sont de plus en plus aux mains des investigateurs (*dominated by investigators*), jeunes pour la plupart, ayant compris qu'il y avait, dans ce domaine d'activité, de l'argent à gagner et des carrières à construire.

Il recense 50 études sélectionnées dans la littérature médicale de l'année 1964. Les anomalies identifiées résident principalement dans l'information et le consentement de la personne soumise à la situation de recherche. « Il est [également] évident que, dans beaucoup des exemples présentés ici, les investigateurs ont pris des risques avec la santé ou la vie des personnes [soumises à la situation de recherche] ». Les expérimentations présentées, « non dans l'intention de dénoncer des comportements individuels, mais plutôt dans le souhait d'attirer l'attention sur des pratiques fréquentes », concernent l'évaluation de nouvelles thérapeutiques, des études de toxicité de substances, des travaux de physiopathologie, de compréhension du mécanisme de maladies, de mises au point de méthodes d'explorations intra corporelles ... ainsi qu'une étude qualifiée « d'insolite » (« *bizarre study* ») où des enfants font l'objet de vésico-uréthrographies avec réalisation de radiographies pour étudier les phénomènes de reflux dans une vessie normale³⁶².

Henry Beecher évoque la responsabilité des revues scientifiques acceptant de publier de tels résultats et les engage à refuser à l'avenir de les prendre en considération. Les chercheurs étant informés que des travaux discutables sur le plan éthique ne seraient pas publiés, se verraient, en quelque sorte, découragés de les entreprendre.

Dans son article, Beecher fait référence à une étude de Maurice Pappworth, au Royaume-Uni, portant sur plus de 500 publications rapportant des expérimentations inéthiques, « ce qui démontre, à l'évidence, que les observations de protocoles inéthiques ou contestables de ce point de vue ne sont pas exceptionnels ».

III. Les essais critiquables, un phénomène courant

Dès 1950, Maurice-Henry Pappworth a recherché, dans la littérature médicale, des publications relatant des travaux réalisés sans respecter les principes énoncés par le « Code de Nuremberg ». Lorsqu'il en identifiait un, il écrivait à la revue pour le signaler, mais la plupart de ces courriers à la rédaction n'ayant jamais été pris en compte, il en publie certains, en

³⁶¹ Veteran health administration : système de santé spécifique destiné à la prise en charge médicale des anciens combattants.

³⁶² Il s'agit d'une manœuvre à l'époque traumatisante, exposant, sans intérêt pour leur santé, des enfants à des rayonnements.

1962, sous le titre « *Human Guinea pigs : a warning* », dans le magazine *Twentieth Century*. Il rassemblera ultérieurement sa documentation dans un livre, publié sous le titre « *Human Guinea pigs : experimentation on man* »³⁶³, où il indique le nom des investigateurs ainsi que l'origine des 500 publications critiquables et les revues concernées. Se heurtant à des fins de non-recevoir des éditeurs auxquels il proposait son manuscrit, il avait fini par trouver un moyen de le mettre à la disposition du public.

Si l'article de Beecher, quoique controversé, retiendra l'attention de ses collègues américains, le travail de Pappworth vaudra à son auteur certaines avanies. Membre de la *Royal Society of Medicine*, ancien du *Royal Army Medical Corps*, il sera désormais tenu à distance par ses confrères.

Dans un ouvrage publié en 1963, Ladimer et Newman³⁶⁴ analysent près de 600 articles collectés dans la presse médicale anglo-saxonne. Il apparaît que les règles éthiques des essais cliniques sont la plupart du temps ignorées, de même que les recommandations formulées pour guider les chercheurs³⁶⁵.

Selon les auteurs, l'opinion communément partagée est que, nonobstant l'existence de ces « règles », la meilleure protection du sujet face à une situation expérimentale est l'intégrité du médecin. Elle seule peut garantir qu'il saura faire la balance entre les risques présentés par l'intervention et ses bénéfices, pour s'abstenir si la nocivité prédomine. Il est fait référence, dans la littérature spécialisée³⁶⁶, à une « règle écrite en vue de la protection de l'homme sujet d'expérience », ... « rédigée par le centre clinique des instituts nationaux de la santé », intitulée « considération collective des méthodes de recherches cliniques déviant de la pratique médicale courante associée à des dangers exceptionnels ». Publiée dans le *Federal Register*³⁶⁷ en 1953, découlant en partie du « Code de Nuremberg », cette règle va demeurer jusqu'aux années 1980 le seul texte à considérer par les acteurs comme ayant une valeur normative.

³⁶³ M.H. PAPPWORTH, *Human Guinea pigs: experimentation on man*, Pelican Book 1967.

³⁶⁴ I. LADIMER – R.W. NEWMAN, *Clinical investigation in medicine: legal, ethical and moral aspects*, Boston University Law and Med. Inst. 1963.

³⁶⁵ Durant la même période, la quasi-totalité des essais cliniques effectués en France est réalisée sans le consentement exprès des personnes concernées, qui ne reçoivent aucune information sur le caractère expérimental du traitement qui leur est administré, ou alors une information rudimentaire.

³⁶⁶ A.R. JONSEN, *The ethics of research with human subjects : a short history*, In *Source book in bioethics: a documentary history*, Georgetown Univ. Press WDC 1998, p. 5-9. C.R. MAC CARTHY, *Le développement de la politique américaine de protection du sujet humain en recherches biomédicales et comportementales*, In *médecine et expérimentation*, Cahiers de bioéthique n° 4, Presses de l'Université Laval 1982, p. 121-138.

³⁶⁷ *Federal Register* : journal officiel du gouvernement fédéral des USA, contenant les lois et règlements, les propositions de normes et les circulaires à destination du public. Sa parution est quotidienne.

§2. La protection des « sujets humains dans la recherche », une escalade normative

I. Vers un corps de règles administratives

Postérieurement, en 1958, les *National Institutes of Health (NIH)* avaient mis en place une procédure d'examen des projets de recherche à l'intention des organismes financeurs permettant d'évaluer l'intérêt scientifique du projet, son opportunité et son impact possible. Ceci avait été formalisé sous la forme d'*Initial Review Groups* (ou encore *Study Sections*). La protection des personnes ne faisait l'objet d'aucune mesure écrite, mais l'examen par ce « comité des pairs » permettait de tenir compte des questions éthiques liées au protocole envisagé.

En Janvier 1960, les *NIH* subventionnaient une étude confiée au *Law Medicine Reasearch Institute* de la *Boston University*, visant à évaluer les conséquences morales et juridiques de la pratique d'expérimentations humaines aux *USA*. L'enquête, portant sur 52 facultés de médecine, montrait que l'absence de dispositions relatives à la protection des personnes était la situation la plus fréquente et que seules 16 des institutions exigeaient le recueil du consentement écrit de la personne acceptant de participer à une recherche.

A la suite de cette étude, le directeur des *NIH* constituait, en 1963, un comité présidé par le Dr Robert Livingstone³⁶⁸. Deux recherches subventionnées par le *Public Health Service* et le *NIH* s'avéraient troublantes :

- l'une consistait en une greffe de rein de chimpanzé à un homme par une équipe de la *Tulane University*. Le patient était d'accord, mais l'équipe n'avait pas soumis son projet à un avis extérieur ;

- la seconde, réalisée au *Brooklyn Jewish Chronic Disease Hospital*, financée par l'*American Cancer Society* et le *NIH*, consistait en l'injection de cellules cancéreuses à 22 patients âgés et séniles, sans leur consentement. Celui-ci n'avait pas été demandé « pour ne pas donner d'inquiétude à ces personnes craintives et ignorantes en prononçant le mot cancer »³⁶⁹.

³⁶⁸ R.B. LIVINGSTONE, Memorandum to director NIH: Progress report on survey of moral and ethical aspects of clinical investigations, November 4, 1964.

³⁶⁹ L'investigateur principal, Chester Southam, et le directeur de l'hôpital Emmanuel Mandel ont été reconnus coupables de fraude, tromperie et « conduite non professionnelle » et suspendus un an. 5 ans plus tard, Chester Southam sera élu président de l'*American Cancer Society*.

Le but de cet essai clinique était de comprendre les mécanismes de l'incapacité de l'organisme à se débarrasser des cellules cancéreuses, lorsqu'il était affaibli. L'investigateur principal estimait qu'il n'y avait aucun risque pour les sujets. Une enquête postérieure révéla que dans les suites, 4 des sujets avaient développé un nodule tumoral, et 1 un cancer métastaté.

Le comité Livingstone était chargé d'étudier les questions posées par le principe du consentement "inadéquat" (c'est-à-dire ne répondant pas aux préconisations) dans les recherches soutenues par le *NIH*, et de proposer des mesures susceptibles de permettre le contrôle de la protection des sujets exposés à une situation de recherche.

Le comité remarque :

- la modification entraînée par le progrès scientifique sur l'acceptation plus facile, par les investigateurs, des risques associés aux recherches cliniques et les interrogations qu'elle soulève ;

- l'absence de guide professionnel généralement accepté³⁷⁰ ;

- la multiplicité des pratiques, au sein des établissements hospitaliers sélectionnés par les *NIH* pour les recherches qu'ils soutiennent ;

- les discordances d'analyses quant à ce que l'on doit considérer comme une « conduite professionnelle acceptable ».

Le comité recommande au *NIH* de s'abstenir de toute mesure autoritaire, dans la mesure où l'institution n'était pas capable d'assumer les responsabilités d'un contrôle en matière d'éthique et de pratiques des chercheurs. Il constate le faible pouvoir de l'institution s'agissant de la rédaction ou de la recommandation de standards applicables. Ceux-ci seraient d'ailleurs susceptibles d'inhiber, de retarder ou de perturber la mise en place d'expérimentations utiles. Il rappelle le principe de l'autonomie du chercheur d'une part, et le

³⁷⁰ En 1962, le Congrès des USA avait adopté des amendements au Food and Drug and Cosmetic Act de 1938, conduisant les sociétés pharmaceutiques à mettre en place des études relatives à l'innocuité et l'efficacité des futurs médicaments en relation avec la FDA, essais menés par des personnes qualifiées. Les amendements comportaient une disposition relative au consentement informé des personnes participant aux recherches ainsi rendues nécessaires, première disposition législative requérant le consentement. Les investigateurs avaient, dès lors, l'obligation d'en attester l'existence.

caractère impératif de la confidentialité dans la relation entre le patient et le médecin d'autre part. Il conclut que le *NIH* n'a pas les moyens de construire les éléments d'une éducation des chercheurs à l'éthique.

Du reste, les « *Guiding principles in medical research involving humans* », établis en 1953 par le *NIH* prévoient déjà l'exigence du recueil par le médecin chercheur du consentement informé des participants et un avis préalable délivré par un comité. Il n'y a donc pas lieu de changer ces dispositions.

II. L'intervention de l'Administration fédérale

En Septembre 1965, James Shannon, le directeur des *NIH*, peu convaincu par les conclusions du comité Livingston se joint au *surgeon general*³⁷¹ Luther Terry pour demander au *National Service Health Council* de reprendre le rapport du comité Livingston et de proposer des règles de protection des sujets inclus dans des recherches. L'honorable Cornelius E. Gallagher, membre de la Chambre des représentants, les contacte, déclarant : « nous croyons que les organismes de financements fédéraux devraient prendre des mesures efficaces pour garantir, en priorité, la protection de la vie privée de la personne et sa participation volontaire aux expérimentations ».

Le *National Service Health Council* va formuler l'avis suivant : « Le service de la santé publique ne devrait pas accorder son soutien à un projet de recherches cliniques utilisant des sujets humains avant que le projet du chercheur concerné n'ait été évalué par ses pairs, afin d'assurer une garantie indépendante des droits et du bien-être des sujets d'expérience, de la pertinence des méthodes mises en œuvre pour évaluer les risques et les avantages des travaux envisagés, et l'obtention du consentement éclairé du sujet soumis à la recherche ».

Le nouveau *surgeon general*, William Stewart³⁷², va prendre en compte cet avis, enjoignant les directeurs des institutions recevant pour leurs recherches des subventions du *Public Health Service*, de mettre en place, notamment, des comités d'évaluation des projets, composés de scientifiques mais également de personnes étrangères à cette communauté, susceptibles d'en évaluer la nécessité.

Des documents doivent permettre de garantir que le consentement informé des personnes sollicitées est demandé et obtenu.

³⁷¹ *Surgeon general* : aux USA, le responsable de l'administration fédérale de la santé. Nommé par le président de l'Union et confirmé par le Sénat.

³⁷² *Surgeon general's directives on human experimentation*, 1st July 1966

Parallèlement, en 1971, le *Department of Health, Education and Welfare (DHEW)*³⁷³ produit un « *Institutional Guide to DHEW policy on protection of subjects* », contenant des dispositions commentées destinées à être comprises et appliquées³⁷⁴ dans les essais cliniques.

Le guide explique que le médecin investigateur a l'obligation de recueillir le consentement de toute personne, « au risque d'avoir une conséquence négative sur sa participation à la recherche », qu'il s'agisse d'un malade ou d'un volontaire sain.

III. Un moment déterminant, la révélation de l'étude de Tuskegee

En 1972, un nouveau scandale est découvert : simultanément, le *Washington Star* et le *New-York Times*, les 25 et 26 juillet, signalent l'existence d'une « étude de Tuskegee de la syphilis non traitée chez l'homme de race noire ».

Commencée en 1932 sous l'égide du *Public Health Service* à l'Institut Tuskegee (Alabama), l'étude comportait deux groupes, l'un de 399 patients atteints de la syphilis, l'autre de 200 témoins. Les sujets appartenaient à la même population de métayers africains-américains pauvres. Ils n'étaient informés ni du diagnostic, ni du thème des recherches, si bien qu'ils n'avaient pu exprimer une quelconque volonté. Ils ne recevaient aucun traitement, ce qui, en 1932, était la conséquence de l'absence d'efficacité démontrée des médicaments utilisées chez les syphilitiques. Initialement prévues pour quelques mois, l'étude devint un observatoire mis en place théoriquement jusqu'à la mort du dernier patient.

Les buts de l'étude n'étaient pas dérisoires : d'une part la mise au point de tests diagnostiques dans un marché international très concurrentiel, de l'autre une meilleure connaissance de l'évolution et de la transmission de la maladie. Enfin la pratique d'autopsies permettait également d'en étudier les complications.

En échange de leur participation, les sujets bénéficiaient d'une assistance médicale gratuite, de transports gratuits vers le lieu d'examen médicaux, de repas gratuits, et d'une aide de 1.000 dollars pour la famille d'un sujet décédé, à la condition qu'elle autorise l'autopsie. Au moment de la 2^{ème} guerre mondiale, les sujets participant à l'étude en âge de combattre ne furent pas mobilisés.

Cette étude n'était pas tenue secrète et faisait l'objet de publications régulières.

³⁷³ DHEW créée en 1953 pour remplacer la Federal Security Agency. Comporte 6 administrations dont la FDA. Devient en 1979 le Department of Health and Human Service.

³⁷⁴ US Department of Health, Education and Welfare, *The institutional Guide to the DHEW policy on protection of human subject*, Washington DC – GPO – 1971.

Deux aspects étaient susceptibles d'entraîner des difficultés en termes de communication : l'un relatif à la sélection de sujets à la fois noirs et pauvres, l'autre découlant du fait qu'à partir de 1943, la pénicilline étant devenue le traitement efficace de la syphilis, les sujets inclus n'en bénéficièrent pas, pour ne pas perturber cette évaluation de l'évolution « naturelle » de la maladie sur une cohorte bien contrôlée.

Un médecin de santé publique, Peter Buxtun, découvrant en 1970 ce protocole, va tenter d'alerter sa hiérarchie, laquelle reste sourde. Il se transforme en « lanceur d'alerte » en direction de la presse.

Un comité ad-hoc³⁷⁵ est mandaté par le secrétaire du *DHEW*. Celui-ci recommande l'arrêt immédiat de l'étude, et le bénéfice, pour les personnes incluses dans la cohorte, des soins nécessités par leur état de santé. Dès son origine, cette étude n'était pas éthique (*ethically unjustified*) « car une règle éthique fondamentale est qu'une personne ne doit pas être exposée à un risque évitable de décès ou à une atteinte physique sans y avoir librement et pertinemment consenti »³⁷⁶. Le comité considère qu'aucun consentement valide n'a été obtenu pour cette étude.

Il est possible que, sous la réserve de l'existence d'un protocole clair et de la participation de sujets ayant compris le sens de leur participation, ce travail puisse être justifié dans la période précédant l'apparition de la pénicilline, compte-tenu, à la fois, de la toxicité et du peu d'efficacité des traitements disponibles à ce moment-là. Mais sa poursuite à partir de 1950 est « une violation des principes de base de l'éthique », s'agissant de la dignité humaine et de la qualité de vie des sujets soumis à une expérimentation. Les sujets appartiennent ici à une population vivant dans des conditions psychologiques, sociales et économiques précaires, relevant d'une minorité raciale, et n'étant pas dans une situation culturelle leur permettant de manifester une opposition à leur inclusion dans l'étude³⁷⁷.

« Placée dans la perspective des années de sa mise en place, l'étude de Tuskegee n'est pas un cas isolé, compte-tenu des conditions et des pratiques de la recherche dans les années 1930 »³⁷⁸.

³⁷⁵ Selon un usage qui va perdurer, le comité était composé d'un président d'université, d'un théologien, d'un magistrat, d'un syndicaliste et de 3 médecins.

³⁷⁶ *Final report of the Tuskegee, Syphilis study ad-hoc advisory panel*, 25 octobre 1972.

³⁷⁷ Le *Civil Rights Act* rendant illégale la discrimination raciale aux *USA* ne date que du 2 juillet 1964.

³⁷⁸ Effectivement, en étudiant différentes archives du *Public Health Service*, un historien a mis en évidence, en 2010, une étude sur la syphilis et la gonococcie, réalisée de 1940 à 1948 par les chercheurs *US* au Guatemala, dans des conditions éthiquement comparables à l'étude de Tuskegee. Le but était de tester l'efficacité de la pénicilline. La secrétaire d'Etat, Hillary Clinton, et la ministre de la santé, Kathleen Sebelius, ont présenté des excuses publiques le 1^{er} octobre 2010.

L'encyclopédie Wikipédia a constitué sous le titre « *United States unethical experiments* » un inventaire très complet des travaux scientifiques de ce genre. Consulté le 18 décembre 2018.

Le comité ad-hoc propose, dans le cadre de sa mission, notamment sous l'égide du Congrès, des recommandations destinées à organiser la protection des sujets impliqués dans une recherche, et la mise en place d'une structure dite « *National Human Investigation Board* », chargée de formuler les consignes claires et précises à l'intention des chercheurs, de réfléchir à une « responsabilité sans faute » permettant de compenser les dommages résultant de la participation à une recherche, et de constituer une instance d'arbitrage pour les difficultés surgissant entre les investigateurs et les comités indépendants chargés de l'évaluation des protocoles.

Il conclut en remarquant qu'en dépit des leçons de Nuremberg ou de la Déclaration d'Helsinki, des scandales du Jewish hospital³⁶⁹ et de l'étude Willowbrook³⁷⁹, les procédures destinées à garantir le consentement des personnes participant à une recherche demeurent inopérantes, et que le besoin devient pressant d'une nouvelle approche, protégeant tout à la fois leurs droits et leur bien-être.

IV. *L'intervention du Sénat*

Le Congrès intervient alors, confiant la question de la protection des sujets humains dans la recherche à la sous-commission sénatoriale de la Santé, présidée par le sénateur Edward Kennedy.

A partir de ce moment, trois pistes vont s'ouvrir : l'une conduit à la promulgation en 1974 du *National Research Act*, la deuxième, issue de la précédente, à la constitution de la « *National Commission for the protection of human subject of biomedical and behavioral research* », la troisième à la mise en place d'une réglementation fédérale, à partir de Janvier 1981, concernant la protection des sujets humains dans la recherche.

³⁷⁹ L'étude Willowbrook visait des enfants retardés mentaux (6.000 inclus en 1965) placés en institution, constituant de 1956 à 1972 un observatoire d'étude de l'hépatite et de ses modes de contamination. Certains enfants étaient soumis à des injections, d'autres à des tentatives de contamination par voie orale. Les parents étaient censés avoir consenti « en groupe », leur consentement accélérant l'admission de l'enfant dans l'institution.

§3. Le rapport Belmont, socle de l'éthique de la recherche clinique ?

1. La définition des critères éthiques à respecter dans une recherche

La mission de la « *National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research* » était d'élaborer les principes éthiques qui devaient être pris en considération dans un projet de recherche recourant à des sujets humains, mené dans des institutions subventionnées par le gouvernement fédéral.

Les audiences organisées par la sous-commission sénatoriale de la santé ayant constaté que les entorses à l'éthique étaient fréquentes, ne se limitant pas aux études cliniques auxquelles la presse s'était intéressée, et que les comités de révision par les pairs étaient incapables de prévenir les abus, la commission nationale fut incitée à investiguer plus largement.

Le *National Research Act* prévoyait qu'elle devait être composée de onze membres³⁸⁰ : cinq professionnels de la recherche et six étrangers au monde de la science, nommés par le *DHEW*, ayant seulement un pouvoir de recommandation.

Les conclusions de la commission devaient soit conduire à des normes de caractère réglementaire, soit exposer les raisons de n'en pas établir. La première réunion eut lieu en décembre 1974. La commission travailla jusqu'au dépôt de son rapport le 18 avril 1979, à la fréquence d'une séance par mois. Les membres ont retenu différents sujets de réflexion :

- l'identification des principes éthiques devant guider la recherche faisant appel à des sujets humains ;
- l'intérêt et le fonctionnement de « comités institutionnels d'examen » ;
- la définition des conditions relatives à la participation de personnes à des recherches dans une situation limitant leur autonomie de décision (mineurs, prisonniers, personnes handicapées mentales en institution) ;

³⁸⁰ Pour les membres non scientifiques : trois avocats, deux philosophes, un juriste. Pour les membres scientifiques : trois médecins et deux psychologues.

- la recherche sur les fœtus, thème ajouté en cours de mandat.

Le rapport Belmont constitue la partie consacrée aux principes d'éthique de la recherche, les autres points étant traités dans des documents distincts. En dépit du fait que le *DHEW* ne disposait que de 6 mois pour transformer les recommandations en règles le cas échéant, ou préciser les raisons de n'en rien faire, sa réflexion fut beaucoup plus lente, la recherche clinique étant en l'espèce privilégiée vis-à-vis de la recherche en sciences sociales, incluse dans la mission.

Les principes fondamentaux d'éthique qui ont été précisés pouvaient toutefois être pris en considération dans ces deux domaines de la recherche.

II. Le rapport Belmont³⁸¹

Le document intitulé « *Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research* » définit trois principes ainsi énoncés : respect de la personne, « *beneficence* », justice :

- le respect de la personne conduit à reconnaître l'autonomie des sujets participants, c'est-à-dire leur capacité à réfléchir sur leurs objectifs personnels et à décider de façon libre d'agir conformément à cette réflexion ;

Il impose une information sur le protocole de recherche, son caractère expérimental, ses objectifs, les risques et les bénéfices évalués, les traitements alternatifs, la possibilité pour le sujet d'avoir des informations complémentaires, et son droit à tout moment de ne plus participer.

Il a été proposé d'inclure à ces informations la taille de la population concernée par le projet, les critères de sélection présidant à sa composition, l'identité des responsables de la recherche.

L'investigateur doit s'assurer, directement ou avec l'intervention d'un tiers, que le sujet a bien compris les explications données. Les personnes dont le consentement peut être considéré comme non totalement libre, soit parce qu'elles sont mineures, soit en raison d'une situation administrative (prisonniers), soit d'une altération mentale (patients intellectuellement amoindris placés en institution) feront l'objet de protections adaptées.

³⁸¹ Rapport dit « rapport Belmont » du nom du centre de conférence où se réunissait la commission dans un immeuble au sud de Baltimore, appartenant à l'époque à la Smithsonian Institution. In the Belmont report : Ethical principle, and guidelines for the protection of human subjects of research, Source book in bioethics, Georgetown Univ. Press 1998, p. 22.

L'investigateur conciliera les intérêts de la recherche avec les difficultés relatives à un consentement particulier où le sujet n'est pas totalement apte à prendre une décision ;

- la « *beneficence* » : ce mot ne saurait être exactement traduit par « bienfaisance » avec pour synonymes bonté, charité, générosité. Il doit être dégagé de tout paternalisme. Il se situe en décalage avec le principe hippocratique « *primum non nocere* »³⁸² en ce sens qu'il n'est pas ici question d'innocuité, mais d'être en état, pour l'expérimentateur, de justifier un bénéfice qu'il importe de poursuivre en dépit des risques courus.

L'investigateur a la mission de maximiser les bénéfices et de minimiser tout à la fois les contraintes et les risques, en visant la sécurité et le bien-être des participants ;

- la justice : elle se définit ici par son contraire, l'injustice, qui advient lorsque les bénéfices que serait en droit d'attendre un sujet sont déniés par l'investigateur pour des raisons d'opportunité, ou lorsque des contraintes sont imposées de façon induue. D'autres ont pu voir sous cette catégorie l'application du principe « d'équipoise », déjà évoqué *supra*, à la base de la justification de la méthode de randomisation.

Ce principe, dénommé en français « principe d'incertitude », part du présupposé que l'investigateur n'a aucune préférence pour l'un ou l'autre des traitements préparés par le promoteur qu'il attribue au hasard, sans en connaître la nature. Chacun des sujets est donc dans une situation d'égalité vis-à-vis des autres, tant en matière de bénéfice que de risque, au gré du hasard et non de la volonté humaine. (Le thème sera développé postérieurement in Partie 2, Titre 1, Section 2, §2).

Les personnes sont à égalité également :

- vis-à-vis de l'intérêt que représente pour eux la participation à l'essai ;

- vis-à-vis de leur effort personnel quant à leur participation ;

- vis-à-vis de leur contribution au progrès thérapeutique ;

- vis-à-vis de leur investissement personnel découlant de ce principe de justice. Il en résulte le refus d'exploitation des personnes vulnérables, que ce soit au regard de leur classe sociale, de leur appartenance raciale, de leur situation économique ou de leur situation de santé (personnes placées en institution).

³⁸² « do not harm », in english.

Retenons l'hypothèse où il existe un mouvement associatif réunissant des malades souhaitant prendre part à une recherche (comme ce fût le cas pour le SIDA, par exemple). Ce mouvement associatif sera nécessairement consulté s'agissant des conditions du protocole.

L'évaluation des risques et des avantages n'est pas une simple compensation des uns par les autres. De l'estimation du risque et des contraintes découle la justification de la recherche³⁸³ :

- le traitement brutal ou inhumain de personnes à des fins de recherche n'est jamais justifié ;
- les risques doivent être réduits à la part nécessaire à la réalisation de l'objectif, la question demeurant de savoir s'il est indispensable, pour parvenir au progrès de la connaissance souhaitée, d'utiliser des sujets humains ;
- en cas de risques importants, il devrait appartenir au comité d'examen d'évaluer la hauteur du bénéfice attendu au regard de celui qui découlerait de techniques alternatives ;
- lorsque des populations vulnérables sont impliquées, l'opportunité de leur implication doit être évoquée, pour permettre à chaque personne de prendre une décision en connaissance de cause ;
- les risques et les bénéfices doivent être exposés de façon exhaustive dans les documents utilisés pour obtenir un consentement « informé ».

A la lecture de ce qui précède, apparaissent tour à tour l'intérêt individuel et l'intérêt collectif, d'un côté le sort d'un individu donné, de l'autre celui de la population incluse dans une recherche, puisque le rapport Belmont tente de concilier ces deux intérêts.

III. Les conséquences du « National Research Act »

A la différence de la Déclaration d'Helsinki, qui s'adresse au chercheur, le rapport Belmont est destiné, lui, à l'institution *DHEW*, ainsi qu'à la collectivité. L'éthique de la recherche n'est plus seulement la détermination individuelle « en conscience » d'un professionnel. Elle implique désormais que la société s'en saisisse, éventuellement par voie réglementaire ou législative. Un regard extérieur s'impose dans la relation sujet participant-investigateur : le comité institutionnel d'examen.

³⁸³ Il est possible d'évoquer ici les premiers essais du développement d'un futur médicament en oncologie, plus étude de toxicité que porteuse d'un éventuel bénéfice.

Il faut dès lors considérer que « la mise en place de ces comités représente le début de la fin de la croyance naïve dans l'intégrité des investigateurs. Et ceux qui persistent à reconnaître cette intégrité commencent-ils à comprendre le conflit d'intérêts inhérent aux différents rôles incombant à une même personne, le médecin comme thérapeute, le médecin comme chercheur »³⁸⁴. Ainsi réapparaît cette dualité déjà signalée lors des procès médicaux de Nuremberg, le médecin chercheur tout à la fois thérapeute et ingénieur en biologie humaine.

Du fait de l'intitulé des missions qui lui étaient confiées, la « *National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research* » n'avait pas vocation à produire des normes. Ce rôle, selon le *National Research Act*, incombait à l'Administration fédérale. Il a été rempli notamment par la production de règles annoncées dans le *Federal Register* le 16 janvier 1981 relatives à l'organisation des *Institutional Review Boards* (comités institutionnels d'examen), à la définition des conditions générales d'obtention du consentement informé, à celles des obligations des promoteurs et des investigateurs organisant des recherches. Il est intéressant de retenir que les firmes pharmaceutiques nord-américaines vont diffuser ces règles aux investigateurs européens sous la forme de petits livrets intitulés *Good Clinical Practices*, plus particulièrement aux investigateurs à qui était confiée la réalisation des essais destinés à enrichir la documentation clinique déposée à la *FDA*, s'agissant des spécialités qu'elles commercialisaient ou souhaitaient commercialiser.

Le rapport Belmont va devenir une source d'inspiration incontournable en termes d'éthique de la recherche clinique, et nombre de documents de référence³⁸⁵, qu'il s'agisse de recommandations ou de réglementations, vont en reprendre le triptyque « *respect for persons, beneficence, justice* ».

Mais il n'avait cependant pas comme destination de définir le bien et le mal, de distinguer le moral de l'immoral, et de questionner sur les considérations éthiques devant inspirer la conscience des médecins expérimentateurs. Sa finalité se bornait à permettre la mise en place d'une politique publique se traduisant par des réglementations fédérales. Avec la possibilité d'exceptions³⁸⁶.

³⁸⁴ A.R. JONSEN, *The ethics of research with human subjects: a short history*, In *Source book in bioethics : a documentary history*, Georgetown Univ. Press WDC 1998.

³⁸⁵ Par exemple, « *l'International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects* », (CIOMS/OMS 1993), ou les Bonnes Pratiques Cliniques recommandées par la DPhM en 1987.

³⁸⁶ Lors de la « guerre du Golfe » (Août 1990 - Février 1991) des essais de médicaments (vaccins contre gaz inervants, protection contre le gaz moutarde) ont été réalisés par le Département de la Défense sur des militaires

§4. L'influence de l'éthique de la recherche « à l'américaine » sur les pratiques des investigateurs français

I. La réglementation fédérale va franchir l'Atlantique

Les travaux de la commission mise en place par le *National Research Act* vont avoir des conséquences notables dans la réalisation de certaines recherches cliniques en France. Ils seront source de trois types d'embarras : d'une part l'attestation de l'existence d'un « consentement informé » des sujets participants, de l'autre la nécessité de l'avis préalable d'un « comité d'éthique »³⁸⁷, enfin une modification radicale de la façon de travailler des médecins investigateurs impliqués dans un essai clinique à l'initiative de la filiale d'une firme états-unienne. Avec sans doute, par surcroît, une évolution favorable de la nature des rapports entre partenaires promoteur et investigateurs.

Ces contraintes ne pèseront cependant sur les médecins investigateurs que lorsqu'ils pratiquent des essais cliniques en vue de l'obtention d'une AMM. Les recherches institutionnelles³⁸⁸ ne seront, à ce moment-là, pas concernées.

Au début des années 1970, en France, le médecin hospitalier reste un notable, et ce d'autant plus qu'il est issu de la filière du concours d'internat des Hôpitaux de Paris³⁸⁹.

Intéressé par l'idée de réaliser des essais cliniques à la demande des firmes pharmaceutiques, il a été, par cooptation, inscrit sur la liste des « experts agréés »³⁹⁰, dressée par le ministère de la Santé sur proposition de la commission d'agrément.

Celle-ci identifie, depuis le décret du 5 juillet 1960, les cliniciens habilités à effectuer les expérimentations préalables à l'AMM des spécialités pharmaceutiques, qui, « en principe, doivent être réalisées dans un établissement de soins »³⁹¹.

US, en l'absence d'information et de consentement. *Human guineapigs*, The consumer Affairs letter 1991, vol. II, 9 : 8.

³⁸⁷ Points qui seront traités postérieurement dans la Partie 2.

³⁸⁸ Recherches institutionnelles : travaux scientifiques réalisés par les médecins chercheurs au sein de l'établissement public. Elles se différencient de celles mises en œuvre par un même médecin chercheur à la demande et sous le contrôle d'une firme pharmaceutique dans le cadre dossier de demande d'AMM.

³⁸⁹ J.P. ESCANDE, *Les médecins*, Grasset 1975, p. 143.

³⁹⁰ Liste supprimée en 1988 car incompatible avec le droit communautaire.

³⁹¹ Arrêté du 16 décembre 1975.

Les patients inclus sont la plupart du temps les patients consultants ou hospitalisés à l'hôpital public. Il n'est d'expérimentation clinique, officiellement, que sur des malades pour la maladie dont ils souffrent.

Les spécialistes en « droit médical » se font un devoir de rappeler que le médecin ne peut porter atteinte au corps d'autrui sans encourir les sanctions prévues par le Code Pénal qu'à la condition d'agir dans l'intérêt thérapeutique de la personne concernée.

Certes, il se chuchote, dans les milieux spécialisés, que des essais de pharmacologie clinique seraient pratiqués sur des volontaires sains. Mais ces expérimentations sont jugées inconvenantes par les instances de l'Ordre des médecins. Pire, des expérimentations pourraient être mises en œuvre sur des malades, souvent placés en institution, avec des finalités n'ayant rien à voir avec leur pathologie. Et là, l'Ordre des médecins est formel : ceci est condamnable, du point de vue du Code de la déontologie médicale³⁹².

Les pharmaciens responsables des firmes pharmaceutiques mettent en avant, pour justifier leur employeur, la réglementation européenne prévoyant d'inclure de telles recherches dans les dossiers de demande d'AMM : études de pharmacocinétique humaine, de sécurité, de pharmacodynamie, en préalable à des essais cliniques de démonstration d'efficacité et de tolérance, sans que cette réglementation précise sur quels types de sujets ces études devaient être pratiquées. Les professionnels, eux, savent bien sur qui : ceux chez qui c'est interdit, c'est-à-dire les volontaires sains, ou les malades porteurs de pathologie influant sur le métabolisme des produits, insuffisants hépatiques ou rénaux, notamment, chez qui le médicament testé ne présente aucun intérêt thérapeutique. Mais les représentants de la médecine n'hésitent pas à le préciser : « Rien ne justifie moralement, pas même l'argument scientifique, l'utilisation de l'être humain au profit de la société »³⁹³. Alors, au profit des firmes pharmaceutiques ? Inconcevable !

La responsabilité d'accepter d'entreprendre un essai clinique incombe au médecin expert, au vu des informations que le fabricant a l'obligation de lui fournir et de compléter sur demande. Ces informations ont trait aux propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de la molécule, aux travaux réalisés chez l'animal préalablement, et aux essais cliniques déjà terminés. Les missions de l'expert comportent théoriquement l'élaboration du protocole de l'essai, la collecte des données, l'analyse des résultats et leur expression sous forme de rapport pour les autorités. Mais protocole, analyse et rédaction du rapport sont pris en charge par la firme. A cela deux raisons précises : d'une part « les résultats doivent être soumis à

³⁹² Art. 19 du Code de la déontologie médicale (1979) : « l'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après les études biologiques adéquates, et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct ».

³⁹³ H.P. KLOTZ, Du bon usage de la médecine, Presses de la renaissance 1983.

l'analyse statistique, chaque fois que celle-ci paraît utile »³⁹⁴. Si les étudiants en médecine font l'objet, depuis 1970, d'un enseignement des méthodes de base³⁹⁵ relatives à l'essai thérapeutique chez l'homme, les médecins hospitaliers, par la suite, ne sont que très rarement performants dans ce domaine, qui n'est d'ailleurs pas leur métier. D'autre part, les firmes pharmaceutiques utilisent très souvent le même protocole dans plusieurs centres, la filiale française le recevant souvent tout construit de sa maison mère nord-américaine, suisse, allemande ou japonaise. Il n'est pas question d'en changer un iota. Dans le cas où plusieurs experts collaborent à un essai multicentrique ils se bornent à relire et approuver collectivement le rapport (ou à en laisser le soin à un éminent spécialiste de la spécialité médicale concernée)³⁹⁶.

Le médecin « chercheur »³⁹⁷ se voit remettre par le représentant de la firme, des boîtes du médicament à tester « en ouvert », c'est-à-dire en sachant ce qu'il administre³⁹⁸, ou, dans les cas plus élaborés, des lots préparés pour un essai comparatif en double insu, versus produit de référence ou placebo. Le pharmacien de l'établissement hospitalier, nonobstant le principe du monopole de la dispensation pharmaceutique, n'est ni mis à contribution, ni même informé. Le directeur de l'hôpital est tenu à l'écart de l'opération.

« Les expérimentations sont très convenablement payées Il s'agit d'un appoint intéressant dans un revenu. Cependant, une expérimentation menée avec sérieux demande un travail considérable, et certains experts, rares heureusement, cédant à la tentation de truquer ou de bâcler leur bilan, soit assez puérilement, pour « faire plaisir » au laboratoire, soit par simple paresse, remplissent des fiches bidons. Rien de plus facile : le médecin est entièrement libre de ses faits et gestes »³⁹⁹.

II. Malade « cobaye » à l'hôpital

S'agissant du patient soumis à la situation d'essai clinique, « il est hors de question de le mettre au courant : sans même qu'il le veuille ou qu'il en soit conscient, cela déclencherait chez lui des réactions psychologiques qui fausseraient l'expérience ». Au reste, il n'est pas dans une relation de type contractuel, mais usager du service public de soins. Il est soumis à la réglementation de l'établissement, et aux mesures prises par l'administration ou le médecin

³⁹⁴ Arrêté du 16 décembre 1975 fixant le protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

³⁹⁵ D. SCHWARTZ – F. FLAMANT – J. LELLOUCH, *L'essai thérapeutique chez l'homme*, Flammarion 1970.

³⁹⁶ Une firme française, vis-à-vis d'investigateurs français, sollicite souvent un éminent spécialiste national pour valider le protocole proposé.

³⁹⁷ Chercheur ? : il ne s'agit pas ici de recherche, mais de développement industriel.

³⁹⁸ C'est-à-dire de distribuer les traitements expérimentaux en connaissance de cause (et non de façon anonyme) à certains des malades qui le consultent

³⁹⁹ J.P. ESCANDE, *Les médecins*, Grasset 1975, p. 260.

chef de service⁴⁰⁰. Ceci correspond à la pratique médicale de cette époque (antérieure à 1990) : les malades ne sont que vaguement informés de leur pathologie, des soins qui vont leur être prodigués, et des traitements qui leur sont administrés.

« Un certain sentiment de fatalité ou de résignation accompagne cet intérêt (porté par l'opinion publique à l'hôpital et à sa médecine) car le malade sait qu'il est sans moyen d'action face à une décision d'hospitalisation. Ce n'est jamais lui qui décide, mais un professionnel, de même qu'il ne peut le plus souvent choisir l'établissement ou le service dans lequel il sera hospitalisé. Une fois introduit, il n'a pas non plus la possibilité de juger les soins qui lui seront administrés. Et l'état de régression ou de dépendance dans lequel l'entraîne sa maladie lui ôte en outre toute capacité de refus ou d'exprimer quelque grief que ce soit »⁴⁰¹

⁴⁰²

La tradition médicale permet d'expliquer le peu de cas fait par les médecins hospitaliers, à cette époque, du consentement à la situation expérimentale, mais également du consentement aux soins. Les dépositaires de la morale médicale et des bons usages ont retenu et citent volontiers, de façon lapidaire, cette formule du professeur Louis Porte pour décrire la relation malade-médecin : « Une confiance qui s'adresse à une conscience⁴⁰³ », définissant ainsi un rapport nettement déséquilibré. Le malade, nécessairement ignorant des choses de la médecine, et mis par sa maladie dans un état émotionnel particulier, se confie au médecin qui, lui, sait les choses, et qui, fort des principes moraux gouvernant sa pratique, fera ce qui est juste, approprié et salutaire pour le malade. Une information trop brutale, et parfois trop exacte, ne pourrait qu'inquiéter le patient et constituer une agression psychologique préjudiciable⁴⁰⁴. Le médecin ayant en charge la santé de son patient, voire même son accompagnement vers la mort, possède ici un pouvoir sans partage et une autorité peu contestable. A ce propos, on a pu évoquer la *patria potestas* du père de famille dans

⁴⁰⁰ A l'hôpital, quoique agent public pour tout ce qui concerne son exercice, le médecin est indépendant de la hiérarchie administrative de l'établissement. C'est son droit, comme son devoir.

⁴⁰¹ On observe la persistance contemporaine de ce fait en dépit des avancées législatives.

⁴⁰² E. LEVY – M. BUNGENER – G. DUMEUIL – H. LAFARGE, Introduction à la gestion hospitalière, Dunod 1977, p. 184.

⁴⁰³ LOUIS PORTE, président du Conseil National de l'Ordre des Médecins de 1943 à 1944 ... puis de 1945 à 1949.

⁴⁰⁴ La position défendue par Louis Porte n'était pas dépourvue d'arguments moraux et pratiques, elle était considérée comme la moins mauvaise solution pour le patient (patient, de pati, celui qui souffre). D'éminents juristes ont admis les conséquences de cette position. Ainsi Jean Carbonnier : « Si le médecin devait expliquer toutes les complications dont est susceptible le traitement entrepris, il les dépouillerait inévitablement dans l'esprit du malade, de leur caractère exceptionnel. Le patient, par une légitime auto-suggestion, en majorerait aussitôt les dangers. Une telle information aboutirait à paralyser le médecin par la résistance du malade, et, au cas où celui-ci se soumettrait tout de même au traitement, à miner la confiance nécessaire au succès de l'opération ». Cité par J.M. ROUZIOUX, *Les risques prévisibles et l'information à donner au patient*, De l'information au consentement éclairé dans les essais cliniques, Séminaire du SNIP, Paris 1^{er} février 1990.

l'Ancienne Rome, à l'origine du qualificatif péjoratif de « paternalisme médical »⁴⁰⁵. Une confusion s'établit ainsi entre le fait de se comporter comme un père et le paternalisme.

Aux yeux de la société, dans cette période, le médecin hospitalier synthétise les trois visages successifs du thérapeute dans l'histoire de la médecine : le prêtre-médecin, le docteur laïque, et le technicien de santé. S'y ajoute officiellement depuis 1958, un rôle d'enseignant et de chercheur, par la création des centres hospitalo-universitaires (CHU).

Le vocabulaire dissertant de l'état de médecin persiste à utiliser des termes d'origine religieuse, tels « vocation », « sacerdoce ».

Conscient de son importance sociale, de son influence morale, détenteur de la connaissance, sûr de son pouvoir, volontiers enclin à l'argument d'autorité, d'autant plus qu'il accumule les titres et les fonctions, le médecin hospitalier à qui une société pharmaceutique vient proposer d'accepter de participer à un essai clinique, n'est pas naturellement porté à considérer son interlocuteur médecin salarié de l'industrie comme un pair. Une certaine condescendance, voire une condescendance certaine, est d'usage dans leur relation professionnelle. Il serait difficile au salarié de l'industrie de demander des comptes au médecin hospitalier, et de vérifier la prestation de ce dernier en termes de délais, de fréquence d'inclusion, de gestion des produits, de qualité des résultats, une fois signés le protocole de recherche et son annexe financière⁴⁰⁶.

Toute tentative de contrôle par le laboratoire pharmaceutique de la qualité du travail effectué serait considérée comme une immixtion incongrue dans la relation de l'investigateur avec le sujet d'expérience, qui est en même temps une relation médecin-malade, la situation expérimentale se fondant naturellement dans l'acte de soins. Le « secret médical » serait immédiatement opposé avec indignation.

Certains médecins hospitaliers, travaillant sur des essais internationaux avec des firmes d'outre Atlantique vont entendre parler, à l'orée des années 1980, de la Déclaration d'Helsinki, et se voir confronter aux embarras évoqués *supra* : l'attestation du consentement des sujets, l'avis d'un comité d'éthique.

S'agissant du consentement, les médecins, certifiant toutefois ce qu'on leur demande, soulèveront, entre collègues, des objections culturelles : à l'opposé des malades anglo-saxons,

⁴⁰⁵ La loi des Douze Tables donnait au *Pater Familias* le « *vitae necisque potestas* », le pouvoir de vie et de mort sur ses enfants, sa femme et ses esclaves, placés sous sa main (*sub manu*). Il s'agissait toutefois d'un droit occasionnel, pris la plupart du temps au sens figuré, concernant par exemple la vie politique, économique ou sociale.

⁴⁰⁶ A cette période, les honoraires versés au médecin pour sa participation à l'essai clinique constituent la contrepartie de son travail d'expert. Il est fréquent que les examens complémentaires rendus nécessaires par le protocole soient pris en charge, à l'insu de celle-ci, par l'Assurance maladie. Ce, jusqu'en 1990.

réputés favorables aux notions de consentement éclairé, d'effort collectif, de volontariat social, le malade français, individualiste par nature, serait hostile à l'essai clinique, à la méthodologie du tirage au sort et au placebo, si on lui en parlait. Le malade français est, lui, peu sensible à l'intérêt collectif, ce d'autant que la recherche de cet intérêt collectif pourrait lui paraître contraire à son intérêt particulier.

III. Les comités d'éthique, comités de pairs

En ce qui concerne les « comités d'éthique », une enquête réalisée en 1985 par le ministère de la Santé, en identifiera une vingtaine, actifs au sein des hôpitaux, tout particulièrement à Paris⁴⁰⁷.

Le plus grand nombre comporte une « majorité de membres médecins, scientifiques et infirmiers et une minorité de membres dits profanes ». Les médecins hospitaliers ont très bien su tirer parti de ces comités officieux, sans aucune existence administrative au sein des hôpitaux où ils se sont constitués, pour envisager d'en faire des outils de contrôle sur les essais proposés par l'industrie, parfois des outils de contrôle sur les collègues, et toujours des instruments de pouvoir.

La lecture de la réglementation fédérale va faire apparaître d'importantes discordances entre les obligations en matière de recherche clinique aux *USA* et les pratiques des investigateurs français.

Dans le courant de la décennie 1970, les directions médicales des firmes pharmaceutiques états-uniennes considéraient, sans nul doute, les médecins hospitaliers français comme des professionnels alliant un sens clinique certain, un brio intellectuel évident et une connaissance de leur discipline tout à fait honorable. Ces qualités s'avéraient très utiles lors du lancement sur le marché d'une spécialité nouvelle, opération nécessitant le concours de « leaders » d'opinion au sein de la communauté médicale.

Toutefois, leur participation à un programme d'essais cliniques internationaux visant à déboucher sur des AMM multi Etats n'était pas sans soulever des réticences d'ordre technique au niveau de la maison mère comme de la filiale française.

A cette époque comme de nos jours, outre Atlantique, la réalisation d'un essai clinique ne fait pas tant appel à la virtuosité intellectuelle ou aux talents de thérapeute, qu'à une observance proche de l'obsession des conventions méthodologico-opératoires, alliée à un respect pointilleux du contrat de recherche et du protocole. Une firme nord-américaine attend du médecin investigateur, en échange des honoraires convenus, la remise en temps voulu du

⁴⁰⁷ Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale, *Enquête sur les comités d'éthique*, mars 1985.

nombre d'observations prévu, dans la forme déterminée et convenablement documentées⁴⁰⁸. Force est de constater, à cette époque, chez les médecins investigateurs français, de grandes errances en termes de qualité comme de délais de livraison. Et, jusqu'en 1990, date à laquelle le recueil du consentement est devenu une obligation légale, des incertitudes relatives à son existence ou à son absence n'étaient pas de nature à laisser indifférent le service juridique d'une firme nord-américaine. Quatre décisions de justice formulées entre 1905 et 1914 aux *USA*, dans le cadre de la situation de soins, avaient permis de concrétiser le caractère essentiel du « consentement informé »⁴⁰⁹. Il découle d'un droit du malade à protéger, celui de recevoir toutes les informations lui permettant de donner un consentement en connaissance de cause (*knowing consent*), conséquence directe du principe de l'autonomie de la personne. « Nul n'est mieux en mesure d'assurer sa protection que soi-même ».

IV. Vers les Bonnes Pratiques Cliniques

A partir de 1975, en référence aux dispositions de la *FDA*, s'agissant de la Déclaration d'Helsinki, une firme consciente de ses intérêts doit s'assurer que les données cliniques incluses dans les dossiers présentés dans une demande d'AMM aux *USA* ne présentent pas d'écarts flagrants en ce domaine. Bien sûr, les études faites en France, à cette époque, sont considérées comme « *french datas* »⁴¹⁰, c'est-à-dire de second ordre, non pas « pivotales »⁴¹¹ mais d'accompagnement. Toutefois, le respect, au moins formel, de la Déclaration d'Helsinki doit être attesté par le médecin expert, attestation qui, établie et signée dans un service hospitalier parisien pour être déposée à la *FDA*, Rockville (Maryland), n'engageait pas son signataire à grand-chose.

« Les industries pharmaceutiques de notre pays, dont beaucoup sont déjà multinationales, ont voulu s'aligner sur les modalités du marché international et adopter les normes américaines. Comme cela ne pouvait être dit aussi crûment, on a mis en avant des prétextes soi-disant scientifiques », regrettait en 1983, une notabilité du monde hospitalier⁴¹². Effectivement, des raisons économiques importantes sont à l'origine de la prise en compte par les pharmacologues cliniciens, académiques et industriels, les représentants de l'industrie pharmaceutique, certains médecins et pharmaciens hospitaliers (siégeant éventuellement au

⁴⁰⁸ J.P. DEMAREZ, *Variations culturelles autour des Bonnes Pratiques Cliniques*, La lettre du pharmacologue 2007, 21 (1-2) : 11-16.

⁴⁰⁹ - 4 avril 1914 - Arrêt B. Cardozo : *Schloendorff v. Society of New-York hospital* « Every human being of adult years and sound mind has right to determine what shall be done with his own body, and a surgeon who performs an operation without his patient's consent commit's an assault for which he is liable in damages ».

- 20 juillet 1972 - *Canterbury v. Spence*, « The cases demonstrate that the physician is under an obligation to communicate specific information to the patient when the exigencies of reasonable care call for it ».

⁴¹⁰ Vis-à-vis des autorités françaises, les pharmacologues industriels utilisent à la même époque l'expression « études italiennes » pour évoquer les essais de qualité approximative.

⁴¹¹ Etude pivotale : étude établissant, de façon robuste, l'efficacité pharmacologique d'un candidat médicament.

⁴¹² H.P. KLOTZ, *Du bon usage de la médecine*, Presse de la Renaissance 1983, p. 103.

Parlement), et par les autorités françaises des obligations faites aux firmes pharmaceutiques souhaitant commercialiser un produit aux *USA* par la réglementation fédérale.

On peut raisonnablement considérer, comme cela va être démontré plus loin, que cette modification des comportements et des usages, si elle a été utile aux affaires, a également grandement favorisé la reconnaissance de la dignité et des droits des personnes exposées à une situation de recherche, en particulier d'un droit à une protection spécifique, comme à l'amélioration de la qualité des données issues des essais cliniques.

Cette orientation nouvelle a été initiée par l'industrie pharmaceutique en raison des enjeux de marché, sous la pression des autorités responsables, sensibles aux intérêts de santé publique.

CONCLUSION de la Partie 1, Titre 1

La tentative de conduire les médecins expérimentateurs à observer des règles particulières lorsqu'ils exposent les malades à une situation de recherche va donner naissance à des textes d'un grand intérêt intellectuel mais fort peu pris en considération en pratique.

Situé entre la réflexion éthique et la réglementation, le rapport Belmont a défini les trois principes à observer pour réaliser une expérimentation respectant la personne sujette de recherche. En sont issues les dispositions de la réglementation fédérale organisant les conditions acceptables d'un essai clinique : rôles de l'investigateur et du promoteur, « *informed consent* » de la personne, intervention du comité institutionnel d'examen.

Des motifs liés au marché du médicament vont conduire ces règles à traverser l'Atlantique, avec un succès modeste.

Parallèlement à ces préoccupations relatives au respect des personnes, vont se faire jour des inquiétudes s'agissant de la qualité des données produites lors des essais cliniques.

Titre 2. Deuxième forme de régulation, des normes consensuelles devenant opposables

Parallèlement à l'élaboration de recommandations d'ordre éthique visant à garantir le respect des personnes participant à des recherches cliniques, les autorités administratives des pays industrialisés se sont préoccupées de mettre en place des dispositifs visant à améliorer la qualité des données établissant l'intérêt des médicaments susceptibles d'être commercialisés sur leur territoire. La fiabilité des données issues de l'expérimentation clinique constitue, en effet, sa seule justification.

Il s'est avéré, en France, notamment, que les dossiers présentés par les firmes pharmaceutiques pour soutenir la demande d'autorisation de mise sur le marché de leurs spécialités étaient de qualité médiocre. Ce qui avait des conséquences préjudiciables en matière d'économie de santé, de santé publique et de positionnement du médicament issu de la production nationale dans la compétition mondiale. Devant le même constat, la *Food and Drug Administration (FDA)* avait déjà mis en place une réglementation destinée à remédier à de semblables carences. L'Administration française, en concertation avec les représentants des industriels, a entrepris un cheminement voisin, tandis que des initiatives similaires étaient engagées au niveau européen, comme à celui des trois principaux marchés, l'Europe, les *USA*, le Japon. Le but était de mettre en place des règles voisines, adoptées par les acteurs de ces trois entités géopolitiques, visant à diminuer le temps nécessaire à l'enregistrement des nouveaux médicaments, les budgets impliqués par la recherche et le développement et les effectifs de malades exposés à la situation expérimentale, tout en augmentant la qualité des données collectées. Ceci passait, notamment, par la mise en place de Bonnes Pratiques Cliniques.

Tout d'abord simple guide technique (Chapitre 1), les Bonnes Pratiques Cliniques ont pris un caractère normatif tant au niveau international que dans la réglementation française (Chapitre 2).

Chapitre 1. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), un référentiel devenant un règlement

La médiocre qualité des essais réalisés pour l'obtention des autorisations de mise sur le marché des médicaments, constatée de façon chronique, va conduire les autorités compétentes à la définition d'un système d'assurance de qualité (Section 1). Celui-ci doit garantir que le processus de recueil et d'analyse des données au cours des essais cliniques fait l'objet de contrôles réguliers dans un processus vérifiable.

La mise en place de ce système, en France, va découler d'un partenariat entre les parties concernées (Section 2), l'administration du médicament et les firmes pharmaceutiques, puisque les données en question sont celles justifiant les AMM.

Les Bonnes Pratiques Cliniques, expression dénommant le système, va comporter deux parties, l'une relative aux aspects techniques d'un essai, l'autre aux aspects dits « éthiques », en l'absence d'un cadre juridique propre à l'expérimentation clinique dans le droit national.

Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent à l'origine un avis émis par l'administration dont le respect est recommandé aux industriels, puisqu'il est question des essais qu'ils organisent.

Section 1. Les mauvaises pratiques, un fait d'observation dans les essais cliniques pré AMM

§1. Un constat de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPhM)

I. Les dossiers d'AMM : une grande médiocrité

Créée le 22 septembre 1977, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPhM)⁴¹³, a notamment pour mission l'évaluation des médicaments, le ministre de la Santé lui déléguant la prise des décisions relatives à l'AMM. En association avec l'INSERM⁴¹⁴, elle entreprend, à partir de 1980, une réflexion sur les bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation du médicament, « dans le cadre d'un dialogue constructif entre les instances chargées d'éclairer les décisions du ministre de la Santé, les experts conduisant les travaux d'évaluation et les entreprises responsables de leurs produits »⁴¹⁵.

Reprenant les rapports d'essais cliniques adressés par les entreprises pharmaceutiques à la commission d'AMM⁴¹⁶ pour soutenir une demande de commercialisation, elle charge l'unité de recherches statistiques de l'INSERM et le département de statistique médicale de l'Institut Gustave Roussy d'une analyse critique, portant sur l'ensemble des dossiers recensés entre le 1^{er} décembre 1979 et le 1^{er} mars 1980, concernant 41 produits différents développés par autant de firmes pharmaceutiques.

Cette analyse⁴¹⁷ met en évidence un nombre important de défauts méthodologiques affectant la recevabilité de la plupart des dossiers. La réunion de présentation de ces résultats

⁴¹³ Créée par décret n° 77-1070 du 22 septembre 1977, direction administrative dépendant du ministre de la santé, elle succède au Service Central de la Pharmacie et du Médicament. A partir de 1993, ses missions, en matière de médicaments, vont être assurées par l'Agence du Médicament, puis par l'AFSSAPS de 1999 à 2012, puis par l'ANSM.

⁴¹⁴ L'INSERM, établissement public à caractère scientifique, spécialisé dans la recherche médicale, est créé le 18 juillet 1964 (décret n° 64-627) faisant suite à l'Institut National d'Hygiène. Dans les années 1980, il s'intéresse à la recherche fondamentale plus qu'aux essais cliniques.

⁴¹⁵ Allocution de JACQUES BARROT, ministre de la Santé, le 4 novembre 1980, In colloque DPhM - INSERM 15-19 décembre 1980, p. 16-17.

⁴¹⁶ La commission d'AMM (décret n° 78-181 du 9 février 1978) a pour charge de « mener une politique active dans le domaine de l'autorisation des produits pharmaceutiques, chargée en particulier de vérifier l'intérêt thérapeutique des nouveaux produits et leur bonne condition d'utilisation ».

⁴¹⁷ R. FLAMMANT, - A. LAPLANCHE - C. L'HERITIER, *Bilan critique d'une série de dossiers cliniques adressés à la commission d'AMM*, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM -

conduit à des interventions mettant l'accent sur la nécessité d'un contrôle de qualité des essais thérapeutiques⁴¹⁸, d'une assurance de la qualité des données recueillies, et de la vérification des événements critiques émaillant le cours des essais⁴¹⁹. Les intervenants identifient les principaux défauts affectant les essais thérapeutiques comparatifs⁴²⁰. Les remarques relatives à la qualité des études se concluent par une évaluation des difficultés inhérentes à la réalisation des essais thérapeutiques contrôlés et une approche des solutions possibles. Son auteur, Robert Flammant, souligne le caractère lacunaire de la réglementation, en particulier en France⁴²¹. Cette analyse très critique est reprise par un observateur états-unien venu faire une visite d'étude à la DPhM⁴²².

II. Cette médiocrité va se confirmer

Un deuxième colloque INSERM-DPhM⁴²³ est organisé trois ans plus tard, consacré aux « Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament ». Il est l'occasion d'une nouvelle analyse des essais cliniques français soumis à l'avis de la commission d'AMM⁴²⁴.

56 dossiers, transmis entre le 24 septembre 1982 et le 25 mars 1983, sont étudiés. Des défauts majeurs apparaissent dans la quasi-totalité de ceux-ci :

- « le protocole est absent, imbriqué dans les résultats ou rédigé a posteriori dans la moitié des cas, ce qui rend impossible tout jugement sur la qualité de l'essai ... ». L'attitude à adopter vis-à-vis des écarts au protocole n'est prévue que dans 4 cas, ce qui entraîne des exclusions à tort au moment de l'analyse ;

INSERM 15-19 décembre 1980, p. 497-505. Il s'agit de défauts affectant la construction des protocoles, la méthodologie statistique, la qualité des données, l'analyse des résultats, ainsi que de l'absence chronique de preuves de l'existence d'un consentement des malades à participer à l'essai.

⁴¹⁸ J.P. BOISSEL – A. LEIZOROVICZ, *Contrôle de qualité des essais thérapeutiques*, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM – INSERM 15-19 décembre 1980, p. 507-524.

⁴¹⁹ On appelle ici « événements critiques » des manifestations cliniques non désirées observées au cours de l'expérimentation, qu'elles soient ou non susceptibles d'être des effets secondaires des traitements testés.

⁴²⁰ H. SANCHO-GARNIER, *Principaux problèmes posés lors de l'analyse des essais thérapeutiques comparatifs*, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM – INSERM 15-19 décembre 1980, p. 525-535.

⁴²¹ E. ESCHWEGE, Les essais thérapeutiques contrôlés des médicaments à usage prolongé. Evaluation des difficultés et approche des solutions, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM – INSERM 15-19 décembre 1980, p. 547-560.

⁴²² M. WEINTRAUB, *The french drug approval process*, J. Clin. Pharmacol. 1982, 22: 213-222.

⁴²³ Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, INSERM-DPhM 2^{ème} colloque 1983.

⁴²⁴ F. DOYON – A. LAPLANCHE – M.H. PEJOVIC, Bilan critique des essais cliniques français soumis à l'avis de la commission d'autorisation en vue d'une mise sur le marché, In Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, INSERM-DPhM 2^{ème} colloque 1983, p. 335-346.

- si le mode d'attribution des traitements est toujours un tirage au sort, ses modalités ne sont pas définies dans 6 cas, et la liste de tirage au sort n'est pas communiquée dans les 2/3 des cas, ce qui empêche tout contrôle ;

- le critère de jugement est mal défini dans 1/4 des cas, aussi est-il souvent modifié au moment de l'analyse. Ce qui est, méthodologiquement, de nature à fausser les résultats, la plupart du temps, dans un sens exagérément favorable ;

- le nombre de sujets nécessaires n'est pratiquement jamais calculé ni même défini à l'avance. « Dans la mesure où ce nombre dépend de la différence que l'on veut mettre en évidence, il faut déterminer la taille de la différence que l'on prétend atteindre, ce qui nécessite une définition préalable précise du but de l'essai et du critère de jugement, or ceci est loin d'être réalisé »⁴²⁵ ;

- l'analyse des résultats « présente des défauts majeurs pour la quasi-totalité des cas ... la stratégie de l'analyse [statistique] est incorrecte dans les 2/3 des cas ... [et] la conclusion est absente ou abusive dans 40 % des cas, portant souvent sur un critère de jugement redéfini *a posteriori* au vu des résultats, alors que la différence n'est manifestement pas significative ».

Relevant « qu'une demande d'AMM fait appel à trois niveaux d'intervention : les expérimentateurs cliniciens, l'industrie pharmaceutique et l'administration », les auteurs constatent que « chacun des acteurs a sa part de responsabilité dans la qualité déplorable des dossiers de demande (d'AMM) :

- les expérimentateurs cliniciens doivent être motivés et formés aux essais comparatifs, ces essais ayant pour but de mieux connaître un produit en vue d'une autorisation de mise sur le marché. Ils devraient prendre conscience de l'importance de ces essais, et, pour cela, prendre part à l'élaboration du protocole, s'engager à participer activement au déroulement de l'essai ... Tout expérimentateur clinicien devrait avoir conscience des règles du jeu nécessaires à la réussite d'un essai avant de décider d'y participer, ce qui suppose qu'il en ait connaissance ;

- l'industrie pharmaceutique devrait aider le clinicien à assurer le bon déroulement de l'expertise, l'infrastructure hospitalière ne procurant pas à celui-ci les moyens matériels indispensables à la bonne marche des essais et à la surveillance spécifique des malades qui en découle. De plus, il lui incombe de fournir et d'analyser correctement les données internationales et la bibliographie. Enfin, la note de synthèse accompagnant le dossier devrait être complète, c'est-à-dire, pour la partie clinique, comporter : le protocole de l'essai, les

⁴²⁵ Cf Titre Préliminaire (Chapitre 2, Section 1, §1 C).

données essentielles de l'analyse, la description de la population, la comparaison de l'efficacité des traitements et de leurs effets secondaires, ainsi que la conclusion » (exprimée en termes de bénéfice/risque).

Selon Françoise Doyon⁴²⁴, le nombre élevé d'avis favorables accordés par l'administration peut paraître surprenant compte-tenu de la médiocrité de la construction des dossiers cliniques. Mais ceux-ci sont analysés par la commission d'AMM selon un « consensus scientifique » et non sur une base méthodologique. Le travail des rapporteurs consiste à essayer de répondre à la question suivante : « le médicament, à la dose indiquée par le clinicien, a-t-il fait preuve de son efficacité et de sa sécurité pour l'indication et la population retenue ? Un tel système, s'il est souple et rapide, n'incite pas à l'amélioration des essais cliniques français, car aucune règle méthodologique n'est malheureusement rendue obligatoire ».

III. Une référence, les règles en usage aux USA

Rendant compte d'une expérience de contrôle de qualité d'un essai clinique en médecine de ville à l'initiative d'un industriel, d'autres intervenants remarquent⁴²⁶, au sujet de la justification du contrôle de qualité : « La FDA⁴²⁷ des Etats-Unis a édicté des règles dites de « *Good Clinical Practices* » précises, détaillées, et qui concernent les essais réalisés en médecine hospitalière ou ambulatoire, le promoteur de l'essai, l'investigateur, le moniteur. L'industriel qui souhaite demander une autorisation de commercialisation d'un nouveau médicament, ainsi que l'investigateur qui souhaite participer à ces programmes d'études, doivent appliquer rigoureusement les règles de bonnes pratiques, c'est-à-dire les règles de contrôle de qualité des essais ».

Il n'est, dans aucune de ces analyses critiques, fait état du consentement à l'essai exprimé par les sujets participants, celui-ci étant, la plupart du temps, absent pour des motifs exposés plus loin.

⁴²⁶ Y. CHAMPEY – A. LEIZOROVICZ – J.P. BOISSEL – J. ANKRI, *Contrôle de qualité des essais cliniques chez le praticien : justification, réalisation*, In Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, INSERM-DPhM 2^{ème} colloque 1983, p. 347-354.

⁴²⁷ La *Food and Drug Administration (FDA)* est l'administration fédérale des Etats-Unis contrôlant les denrées alimentaires, les produits cosmétiques et les produits de santé. Elle a le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments aux USA.

§2. Un constat similaire aux USA et ses conséquences

I. Aux USA, mise en place d'un contrôle de qualité

L'amendement Kefauver-Harris, modifiant en 1962 le *Food Drug and Cosmetic Act*, met à la charge du demandeur de l'autorisation d'exploiter un nouveau médicament la démonstration de son efficacité et de sa sécurité d'utilisation, notamment au moyen d'essais cliniques menés par des investigateurs qualifiés. La façon dont sont organisés et conduits ces essais est sous la responsabilité de la firme détentrice des droits d'exploitation du futur médicament.

Une série d'inspections menées par la *FDA*, à partir de 1967, permet d'établir que certains produits ont été mis sur le marché sur la base de dossiers contenant des données à l'authenticité douteuse, et que des personnes ont pu être exposées à des situations expérimentales sans en avoir été informées auparavant⁴²⁸. En outre, des programmes d'essais sur l'homme ont été mis en œuvre sans avoir été précédés d'études de pharmacologie animale.

Une structure dite *Scientific Investigation Staff (SIS)* est alors créée par l'administration fédérale. Elle est chargée de systématiser les inspections afin de dépister les essais contenant des données fausses ou conduits sans garantir aux personnes exposées la protection maximale. Une procédure de disqualification des expérimentateurs ne respectant pas ces exigences est prévue.

En 1976, la *FDA* rend public un rapport intitulé « *Federal control of new drug testing is not adequately protecting Human test subjects and the public* », qui conduit le Congrès et la Présidence de l'Union à la mise en place d'un programme intitulé *Biomedical monitoring program*, doté d'un budget important⁴²⁹. Le programme comporte la création de quatre unités spécialisées⁴³⁰, ayant notamment pour mission de concevoir une nouvelle réglementation concernant les essais cliniques destinés à l'AMM d'un médicament.

⁴²⁸ M.F. SHAPIRO – R.P. CHARROW, Scientific misconduct in investigational drug trials, *NEJM* 1985, 312, 11: 731-736.

⁴²⁹ A. LISOOK, *The history of FDA's bioresearch monitoring program*, 15th Annual meeting of associates of clinical pharmacology, San Diego California April 29 – May 1st 1991. O.F. KELSEY, *Biomedical monitoring*, 1st annual meeting of the associates of clinical pharmacology, Washington DC April 30 1977.

⁴³⁰ Unités spécialisées :

- Task force for toxicology laboratory monitoring ;
- Task force for institutional review committee monitoring ;
- Task force for investigator/sponsor monitoring ;
- Task force for administration.

II. Une réglementation contraignante

Le premier document, publié le 27 septembre 1977, a trait aux obligations des promoteurs et des moniteurs d'essais cliniques⁴³¹. Le promoteur doit en particulier :

- s'assurer que le protocole de l'essai a été soumis à l'approbation d'un comité institutionnel d'examen préalablement à sa mise en place ;

- désigner des professionnels qualifiés et entraînés pour assurer le contrôle de la réalisation de l'essai. Cette réalisation doit être conduite en observant des procédures écrites.

Des moniteurs ont la charge de visiter régulièrement les sites de réalisation de l'essai, après une réunion préalable permettant de sélectionner les expérimentateurs.

Préalablement à cette sélection, le promoteur s'assure de la motivation de l'expérimentateur, de sa compréhension du protocole, de l'adéquation des moyens dont il dispose au travail envisagé et de la compatibilité entre les effectifs de sujets qu'il est chargé de recruter pour l'essai et le nombre moyen de patients venant le consulter.

Dès lors qu'un expérimentateur commet des écarts au protocole ou à la réglementation, il peut être exclu du nombre des médecins participant à l'essai. Le promoteur doit réaliser des audits réguliers et signaler à la *FDA* les expérimentateurs n'ayant pas, de façon répétitive ou délibérée, une attitude adéquate.

En termes de qualité, le promoteur va vérifier la conformité des cahiers d'observation remplis pour l'essai avec les dossiers médicaux des sujets inclus (documents-source), tenir des classements complets contenant des documents validés, datés et signés, déclarer les événements critiques observés au cours de l'essai, selon des modalités et un calendrier très strict, comptabiliser les unités de prise de médicaments fournis pour l'essai au fur et à mesure de leur distribution.

III. Un système d'inspection en découle

Le deuxième texte⁴³², publié le 8 août 1978, dispose que les essais cliniques réalisés doivent faire l'objet de rapports détaillés tenus à la disposition des autorités.

Les derniers documents, publiés le 27 janvier 1981, concernent le consentement des sujets à participer à un essai⁴³³ et l'organisation des *IRB*⁴³⁴.

⁴³¹ Obligations of sponsors and monitors of clinical investigations, Fed. Reg. 1977 September 27, vol 42, n° 187: 49612-49629.

⁴³² Obligations of clinical investigators, Fed. Reg. 1978 August 8 vol. 43, n° 153: 35210-35236.

La réglementation fédérale détermine les conditions des inspections par des agents de la *FDA*, les obligations des expérimentateurs vis-à-vis des *IRB*, l'organisation du suivi administratif et de l'archivage des documents de l'essai, les modalités de conduite d'un essai, du recueil du consentement du premier sujet inclus jusqu'à la rédaction des résultats. Les motifs conduisant à l'exclusion d'un investigateur n'ayant pas respecté ses obligations sont particulièrement détaillées.

A partir de 1975, la *FDA* a décidé de prendre en considération⁴³⁵, sous certaines conditions⁴³⁶, les études cliniques réalisées en dehors des *USA* dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dans les textes relatifs à l'autorisation d'un nouveau médicament (*NDA*)⁴³⁷ (*IND*)⁴³⁸, le promoteur doit identifier à l'attention de la *FDA* chaque essai clinique mis en œuvre, avec la liste et l'identification des expérimentateurs. Au début des années 1980, les préconisations de la *FDA* figurant dans les quatre dispositifs ci-dessus définis sont reprises sous le nom de « *Good Clinical Practices (GCP)* » par les compagnies états-uniennes de l'industrie pharmaceutique, sous la forme de petits fascicules distribués aux expérimentateurs cliniciens. Ces documents sont utilisés comme schémas conducteurs pour la conduite des essais cliniques. Parallèlement, afin de garantir la qualité des études qu'elles réalisent, les firmes mettent en place des unités d'assurance de qualité pour l'introduction des procédures de *GCP* et le contrôle du respect de ces procédures par les médecins expérimentateurs. De cette façon, les *GCP* sont communiquées par ces firmes (de la maison-mère à la filiale locale) à certains expérimentateurs cliniciens européens retenus pour leur sérieux. Le but poursuivi par les firmes est de faire en sorte que certains des essais cliniques entrepris en Europe^{439 440} soient utilisables dans un dossier d'enregistrement présenté à la *FDA*, et, par conséquent, fassent preuve de la qualité requise pour être pris en considération. Le mieux, en la circonstance, était de conduire les médecins expérimentateurs européens à travailler, peu ou prou, selon les

⁴³³ Protection of human subjects, informed consent, standards for institutional review boards for clinical Investigations, Fed. Reg. 1981 January 27, vol. 46, n° 17: 8942-8981.

⁴³⁴ Les *IRB* (Institutional Review Board) sont expressément prévus par le National Research Act (12 juillet 1974) qui met également en place une commission dite National Commission for the protection of human subject of biomedical and behavioral research, plus spécialement chargée des « problèmes éthiques en médecine et en recherche clinique ». Ils répondent à la recommandation faite par la Déclaration d'Helsinki (1975) de l'examen préalable des protocoles de recherche par un comité indépendant.

⁴³⁵ Fed. Reg. 1975 40 FR 16053.

⁴³⁶ Notamment celles de respecter les dispositions prévues par la déclaration d'Helsinki version 1975

⁴³⁷ *NDA* (*New Drug Application*), dossier composé de l'ensemble des éléments scientifiques justifiant une demande d'AMM.

⁴³⁸ *IND* (*Investigational New Drug application*), autorisation de transporter et d'utiliser un produit non enregistré.

⁴³⁹ Etude pivotale : étude de référence pour la démonstration du rapport bénéfice-risque d'un médicament. Les essais réalisés en dehors des *USA* peuvent figurer dans ces dossiers, non comme « étude pivotale » mais comme étude supportive.

⁴⁴⁰ Etude supportive (ou étude complémentaire) : étude apportant des éléments destinés à enrichir un dossier d'évaluation de médicament, mais non déterminante.

dispositions fédérales. Ces études n'ayant, la plupart du temps, qu'un caractère accessoire pour la démonstration d'efficacité et d'innocuité de la spécialité nouvelle, la préoccupation principale n'était pas tant les écarts au protocole ou les déviations au regard des documents-source, que les anomalies concernant « *l'informed consent* »⁴⁴¹.

IV. Mauvaise réception de la notion des Bonnes Pratiques Cliniques

Le concept des Bonnes Pratiques Cliniques va entraîner, en Europe en général, en France en particulier, des problèmes économiques et techniques chez les industriels de la pharmacie, mis en avant par leurs instances représentatives (SNIP)⁴⁴² Il va se heurter chez les médecins expérimentateurs, à des oppositions psychologiques et culturelles. Les médecins hospitaliers français envisagent leur participation à un essai clinique d'une tout autre manière que les investigateurs états-uniens⁴⁴³.

Le contrôle de qualité pose la question du secret professionnel, et l'avis préalable d'un comité d'examen est tout simplement impossible, car une telle structure n'existe qu'exceptionnellement en France, en 1980.

§3. Le premier essai conduit en France avec un
contrôle de qualité systématique : plus de questions
que de réponses⁴⁴⁴

I. Les éléments du contrôle de qualité

Les données, dont le contrôle de qualité doit garantir la fiabilité et la robustesse sont définies par le protocole de l'essai et relèvent de différentes catégories :

⁴⁴¹ B.L. BARTON, FDA's inspections of US and non US clinical studies, DIJ A1990, 24: 463-468.

L'expression a donné naissance à un américanisme fort répandu dans le milieu médical "consentement informé", constituant un pléonasme au regard du Code Civil.

⁴⁴² SNIP (Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique), devenu en 2002 LeEM (Les Entreprises du Médicament).

⁴⁴³ J.P. DEMAREZ, Variations culturelles autour des Bonnes Pratiques Cliniques, Lettre du Pharmacologue 2007, 21, 1-2: 11-16.

⁴⁴⁴ J.P. BOISSEL – C.R. KLIMT, Essais contrôlés multicentres : principes et problèmes, INSERM 1977, p. 95-163.

- les unes permettront de valider ou de rejeter l'hypothèse à vérifier, et constituent le critère principal et les critères secondaires prévus pour l'appréciation des résultats chez chaque malade. Il s'agit le plus souvent de mesures, scores, appréciations conduisant à des informations objectives permettant d'évaluer l'efficacité du produit testé ;

- d'autres constituent des critères assurant l'éligibilité des personnes à inclure dans l'essai ;

- d'autres décrivent les événements critiques à identifier pour évaluer la sécurité d'usage du produit testé ;

- d'autres permettent de vérifier le respect, par la personne exposée à la situation expérimentale, de la fréquence de prise du produit (sa « compliance ») vis-à-vis de la prescription, et des contrôles médicaux prévus par le protocole.

Toutes ces données sont collectées dans un cahier d'observation individuel (*CRF* ou *Case Report Form*).

D'autres informations nominatives permettent, de façon directe ou indirecte, d'identifier la personne. Cette identification rend possible la confrontation du contenu du cahier d'observation avec le dossier médical décrivant la situation clinique de cette personne (dossier contenant les « documents-source »). Cette confrontation permet de valider les données exactes, d'identifier les données erronées, et, si possible, de les corriger de façon visible. Cette opération constitue le « contrôle de qualité ».

Le contrôle de qualité a pour fonction⁴⁴⁵ :

« 1. de s'assurer que les données qui vont être stockées et analysées sont justes et suffisantes, c'est-à-dire correctes au regard du protocole et complètes ;

2. de vérifier que les informations relatives aux événements critiques sont exhaustives et pertinentes ;

3. de mesurer, alors que progresse la réalisation de l'étude, l'écart entre ce qui était prévu par le protocole et la réalité de l'essai » ;

4. de fournir ... « les moyens d'apprécier la qualité de l'étude », à la communauté scientifique et aux organismes publics concernés (s'il s'agit d'une étude dont le promoteur est

⁴⁴⁵ J.P. BOISSEL – A. LEIZOROVICZ, *Contrôle de qualité des essais thérapeutiques*, INSERM 1983 vol. 96, 507-524.

un organisme public), aux autorités réglementaires lorsque l'essai clinique est destiné à figurer dans un dossier de demande d'AMM.

Ce souci de qualité des données n'est pas purement formel. Un mauvais contrôle peut avoir des conséquences importantes, en termes de stratégie thérapeutique, comme de valorisation économique d'une entreprise.

II. Un révélateur, l'UGDP study

Le cas d'école de l'*University Group Diabetes Programm (UGDP)* représente une étape décisive de l'émergence d'un tel impératif⁴⁴⁶. Une série d'erreurs commises tant par les concepteurs que les contrôleurs de cet essai a conduit à prendre conscience des conséquences fâcheuses des essais de mauvaise qualité.

Le protocole est imaginé en 1959 par un groupe de médecins internistes, avec le soutien matériel du *National Institute of Health (NIH)*. La question à résoudre est la suivante : « la baisse de la glycémie obtenue au moyen des thérapeutiques existantes réduit-elle le risque cardiovasculaire du diabète non insulino-dépendant ? ». Il s'agit là d'un objectif de santé publique.

Sont comparés à un placebo tous les traitements hypoglycémians disponibles à l'époque : insuline à dose fixe, insuline à dose adaptée, tolbutamide, phenformine⁴⁴⁷.

Dans les années 1960, le marché des antidiabétiques oraux est en pleine expansion, le tolbutamide représente la moitié des prescriptions (9 millions de boîtes aux *USA*, en 1968). Au cours de l'essai, la prédominance de décès d'origine cardiovasculaire observée dans le groupe tolbutamide, par rapport au groupe placebo (26/10) conduit le comité de surveillance à préconiser l'arrêt pour ce groupe. L'information provoque un mouvement hostile dans le corps médical, convaincu des qualités d'une spécialité largement prescrite. Elle motive des contre-attaques du laboratoire concerné, visant à décrédibiliser une étude dont les résultats nuisent à sa cotation boursière dès le lendemain de la diffusion des résultats, et sur laquelle il n'a aucun contrôle.

Une enquête révèle que certaines des informations figurant dans la base de données de l'essai sont erronées : des chiffres de pression artérielle relevés sur le cahier d'observation de l'essai diffèrent de ceux enregistrés dans la base. Certes, les erreurs relevées ne concernent

⁴⁴⁶ J. CORNFELD, The university Group Diabetes Program: a further statistical analysis of the mortality findings, *JAMA* 1971, 217, 12: 1676-1687.

⁴⁴⁷ Insuline, tolbutamide, phenformine sont trois produits utilisés dans le traitement du diabète de la maturité. L'insuline est l'hormone assurant la régulation naturelle de la glycémie. Le tolbutamide et la phenformine agissent en améliorant l'utilisation de l'insuline endogène par l'organisme.

pas le critère principal destiné à répondre à la question posée (nombre de décès). Mais l'existence de ces imperfections suffit au public médical pour rejeter les conclusions de l'étude.

D'autre part, la manière dont les causes des décès ont été validées est discutée. Comme il s'agit de très petits effectifs, et que la méthode retenue est l'analyse séquentielle⁴⁴⁸, toute erreur sur la cause d'un décès rapporté est de nature à invalider la différence constatée entre le groupe tolbutamide et le groupe placebo. Dès lors, les conclusions portées par le comité de surveillance ne seraient plus pertinentes. Or, 9 des 26 décès observés dans le groupe tolbutamide soulèvent des difficultés d'interprétation. Bien que la mort survienne avant la date limite de réception des dossiers, ces décès ont été enregistrés dans la base à une date postérieure. En outre, si la moitié des patients décédés par cause cardiovasculaire a été autopsiée, ce nombre tombe au tiers de l'effectif dans le groupe placebo. La validation des causes de décès est donc inégalement répartie.

Visant initialement à répondre à une question de santé publique, l'étude, du fait de ses défauts de contrôle, non seulement n'atteindra pas son but, mais entraînera de grandes incertitudes dans la communauté médicale en matière de traitement du diabète.

III. Comment réaliser un essai de qualité

Les enseignements relatifs aux stratégies thérapeutiques découlant de certaines grandes études mises en place aux *USA* par le *NIH* vont conduire les pouvoirs publics français à encourager des initiatives. Ceci, tout à la fois, pour obtenir des informations utilisables en termes de santé publique et pour tenter de définir les fondamentaux de la qualité d'un essai, les marqueurs permettant de vérifier qu'un essai a été conduit selon de bonnes pratiques. Il est initialement question de contrôles de qualité visant les données au moment de leur enregistrement, la survenue et le diagnostic des événements critiques, les perdus de vue⁴⁴⁹. Mais il n'existe pas d'accord sur les indicateurs standards, ni de règle considérée comme traçant clairement la frontière entre ce qu'il faut impérativement faire, et ce qui est accessoire, le jugement relatif à la qualité d'un essai, l'*UDPG Study* l'ayant démontré, pouvant reposer sur des critères non pertinents.

Dans le milieu, assez étroit à l'époque, des scientifiques français compétents en méthodologie des essais cliniques, naît, en 1974, l'idée d'une étude visant cette double

⁴⁴⁸ Analyse séquentielle : méthode statistique consistant à évaluer les données au fur et à mesure qu'elles sont recueillies, le recrutement de patients étant stoppé selon une règle pré définie, dès que des résultats significatifs sont observés.

⁴⁴⁹ Perdus de vue : patients inclus dans un essai, disparaissant au cours de son déroulement sans pouvoir être retrouvés. Ils peuvent avoir déménagé sans en informer l'expérimentateur, mais aussi être décédés sans que l'expérimentateur puisse le savoir. Décédés pourquoi pas des suites du traitement testé, ce que l'on ne saura pas ?

ambition : d'une part répondre à une question de santé publique, d'autre part constituer un modèle de qualité. Car les apports les plus importants de ces grands essais concernent la méthodologie et la réalisation pratique du contrôle de qualité, la gestion des données et l'analyse statistique. Le projet retenu concerne la cardiologie, spécialité où la plupart des grands essais multicentriques ont été réalisés.

Le protocole compare, dans une étude multicentrique à long terme réalisée en double insu avec randomisation chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde, les effets préventifs de l'aspirine (1,5 g/j en 3 prises), ou d'un anticoagulant oral (antivitamine K ou AVK) vis-à-vis d'un groupe recevant placebo⁴⁵⁰. Le critère principal est constitué par la survenue d'une récurrence de l'infarctus.

L'étude est donc intitulée « Enquête de Prévention Secondaire de l'Infarctus du Myocarde (EPSIM) »⁴⁵¹.

14 centres de cardiologie français vont prendre part à cet essai, incluant des patients d'octobre 1975 à octobre 1979, les résultats étant analysés à partir d'avril 1980.

S'agissant des aspects relatifs à l'assurance de qualité, cinq comités sont constitués :

- un centre coordinateur et de contrôle de qualité, chargé de guider l'inclusion des malades dans l'essai par la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, l'attribution d'un numéro de traitement et du calendrier des visites. Il collecte, contrôle, valide et analyse les données. Il utilise un programme informatique dédié utilisant la traçabilité de toutes les opérations effectuées. Il est en relation directe avec les expérimentateurs. Des procédures décrivent les moyens destinés à prévenir les erreurs, à assurer un enregistrement rigoureux des faits observés, à unifier les prescriptions thérapeutiques, celles testées et les éventuels traitements adjuvants. Le centre doit garantir un déroulement de la surveillance conforme au protocole, des procédures de contrôle de qualité permettant la vérification, la correction et la validation des données. Est ainsi réalisée une évaluation en temps réel de la qualité de l'essai grâce à différents indices. Des visites sur sites sont effectuées avec confrontations des données collectées pour l'essai avec le dossier clinique personnel du patient concerné ;

⁴⁵⁰ A cette époque, l'aspirine est l'un des trois modificateurs de l'agrégation plaquettaire les mieux connus. Les anticoagulants oraux sont les plus utilisés en post infarctus. Mais, si leur efficacité ne fait aucun doute, celle-ci est grevée par un nombre important d'effets indésirables graves. Aucune donnée solide ne soutient leur usage courant en termes de rapport bénéfice-risques. Il n'est donc pas illégitime d'envisager un groupe placebo dans la comparaison

⁴⁵¹ L'étude fait l'objet d'un financement public par l'INSERM et la CNAM, sous le contrôle de la DGRST (Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique, située près le 1^{er} Ministre et chargée de 1961 à 1981, de coordonner les actions décidées par le gouvernement, l'université, l'INSERM ou le CNRS dans ces deux domaines). Participent également au budget, le financement public étant chichement mesuré, les laboratoires Specia et Oberval.

- un comité exécutif assurant les soutiens scientifique, technique et opérationnel nécessaires à la réalisation de l'essai ;

- un comité chargé d'analyser les événements critiques survenant tout au long de l'administration des traitements testés ;

- un comité éditorial assurant l'information scientifique des personnels participants sur l'avancement de l'étude et son environnement médical ;

- un comité d'examen et d'évaluation « éthique ». Il convient de relever ici que ce comité, conformément aux pratiques de l'époque, est constitué de 5 membres, tous issus du milieu de la pharmacologie clinique et de l'INSERM, sans le moindre participant « profane ». Ce qui le différencie de la vision américaine de ce type de structure.

Postérieurement à cette étude⁴⁵², afin d'en tirer les leçons en termes de contrôle de qualité, un colloque sera organisé, consacré aux essais contrôlés multicentriques⁴⁵³. Les organisateurs associeront aux intervenants français des cliniciens venant d'instituts de recherche états-uniens.

Ceux-ci apporteront leur expérience des essais contrôlés coopératifs, tant sur le plan de la méthodologie, du contrôle de qualité que des problèmes juridiques et éthiques posés par les essais cliniques aux USA⁴⁵⁴.

Les organisateurs⁴⁵⁵ passeront sous silence certaines des difficultés rencontrées, car, selon J.P. Boissel : « l'organisateur principal de l'étude EPSIM, s'est heurté dès le départ (il fallait s'y attendre !) aux conceptions surannées des cliniciens français qui ont rendu si difficile l'implantation de l'évaluation rigoureuse des médicaments dans notre pays. Le projet initial comparait deux approches anti-thrombotiques, l'aspirine et les AVK, à un groupe contrôle sans prévention de thrombose. Bien qu'aucune donnée solide ne valide alors la pratique courante du traitement AVK dans le post infarctus, les cardiologues ont refusé le groupe contrôle qui aurait comporté un placebo ».

« Ce projet fut aussi l'occasion de promouvoir ou d'éprouver :

⁴⁵² Les résultats de cette étude seront publiés en 1982 dans le *New England Journal of Medicine*. 1303 patients ont été exposés à la situation expérimentale, 652 dans le groupe anticoagulant oral, 651 dans le groupe aspirine. Il y a davantage de décès dans le groupe aspirine (72/65) mais la différence n'est pas statistiquement significative. On observe dans le groupe aspirine des troubles digestifs chez un patient sur 2, et dans le groupe anticoagulant 4 fois plus d'accidents hémorragiques.

⁴⁵³ J.P. BOISSEL – C.R. KLIMT, Essais contrôlés multicentriques : principes et problèmes, INSERM 1977, p. 274.

⁴⁵⁴ C.R. KLIMT, Legal and ethical problems inherent in clinical trials particularly in the United States, In multicenter controlled trials, INSERM 1977, 76: 247-251.

⁴⁵⁵ J. DANGOUMAU, *Origines de la pharmacologie clinique en France*, Thérapie 2002, 57, 1 : 6-26.

- le consentement informé des patients (je pourrais raconter les difficultés que nous avons rencontrées et que vous pouvez imaginer)⁴⁵⁶ ;

- la notion de qualité, qui nous conduisit à établir les bases des règles de bonnes pratiques des essais cliniques ... ;

- le rôle de l'informatique, et plus généralement des nouvelles technologies de communication appliquées aux études multicentriques ».

Les contrôles de qualité sont apparus aux médecins expérimentateurs comme un procédé tatillon, chronophage et un peu « policier ». Attitude conforme à la réticence, dans ces années-là, du corps médical aux contrôles de qualité des soins, au nom d'un individualisme revendiqué, et de l'absence d'intégration de la nécessité des évaluations extérieures⁴⁵⁷.

Section 2. L'élaboration des Bonnes Pratiques Cliniques : un partenariat Administration-Industrie pharmaceutique

§1. Une initiative positive de certaines firmes françaises

I. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un intérêt bien compris

Parallèlement aux analyses menées par quelques chercheurs académiques motivés par les essais cliniques, évoquées ci-dessus, certains laboratoires pharmaceutiques français, en liaison avec leur instance représentative, le SNIP, ont conduit une réflexion sur le processus de contrôle de qualité et son corollaire, les Bonnes Pratiques Cliniques⁴⁵⁸.

⁴⁵⁶ La manifestation du consentement ne faisait pas l'objet d'une preuve écrite, toutefois les expérimentateurs devaient certifier qu'ils l'avaient obtenu, donc demandé. Cette information était enregistrée dans la base de données informatique, une première en France.

⁴⁵⁷ L. SAUZE, *La transition thérapeutique, une révolution culturelle*, Les Tribunes de la Santé 2010, 1, (26) : 152.

⁴⁵⁸ J. BLANCHARD, Coût de la mauvaise qualité d'un essai clinique évalué par l'industriel, In contrôle de qualité des essais cliniques, Droit et Pharmacie, Paris 1985, 19-20-21 mars, p. 1-5.

A vrai dire, la mise en œuvre d'un contrôle de qualité des essais cliniques n'est plus, à ce moment, une simple option. Les pays industrialisés vont de plus en plus se préoccuper des conditions de sa réalisation, et le respect de Bonnes Pratiques Cliniques, quelle qu'en soit la formulation, deviendra, à court terme, une exigence des autorités d'enregistrement.

L'imminence d'une telle obligation va entraîner chez les industriels deux réactions opposées⁴⁵⁹ :

- soit être considérée comme une contrainte supplémentaire dont il convient de retarder l'instauration. Ceci peut conduire l'industriel à des choix erronés en matière de développement, faits au regard des résultats peu fiables des essais cliniques disponibles. La mauvaise volonté de certains industriels risque également de conduire à la promulgation, par les autorités, de textes émis sans concertation avec les professionnels, et, par conséquent, susceptibles d'être tout à la fois lourds et inadaptés au regard des pratiques ;

- ou alors être intégrée comme un outil optimisant la fiabilité des résultats d'essais. Le motif est la justification de bons choix en matière de stratégie d'entreprise, en particulier lorsqu'il est question d'arrêter ou de poursuivre le développement d'un produit dont le rapport bénéfice/risque semble discutable. Le contrôle de qualité constitue une dépense nouvelle qui peut cependant être optimisée en termes d'efficacité et de prix de revient.

Dans une entreprise pharmaceutique, l'organisation d'un système d'assurance de qualité dépend d'une décision prise au niveau de la Direction générale, elle nécessite une modification des structures et des mentalités, de nouvelles fonctions et responsabilités, des formations complémentaires, des procédures de suivi, de contrôle, de comptage, de traçabilité, l'acceptation d'audits internes et externes susceptibles de faire naître des situations conflictuelles, que ce soit en interne ou avec les médecins expérimentateurs, moins familiers de ce type de contrôle que les ingénieurs ou les pharmaciens⁴⁶⁰.

Le coût d'acquisition des données issues des essais cliniques n'en sera que plus élevé. Mais la contrepartie est l'acceptabilité par les autorités d'enregistrement ayant déjà mis en place ce type de vérification des résultats, des essais réalisés pour l'obtention de l'AMM d'un nouveau médicament, et la « reconnaissance internationale » des équipes et des essais thérapeutiques réalisés en France, devenant susceptible d'ouvrir le marché nord-américain.

⁴⁵⁹ B. AVOUAC – C. LIM – E. BROUTIN, Bonnes Pratiques Cliniques : principes généraux, expérience d'une firme pharmaceutique, *Thérapie* 1988, 43 : 457-460

⁴⁶⁰ Y. CHAMPEY, Mise en œuvre du contrôle de qualité des essais cliniques par l'industriel, *Droit et Pharmacie*, Paris 1985, 19-20-21 mars, p. 1-5.

II. La qualité, une préoccupation de l'Administration

La Direction de la Pharmacie et du Médicament⁴⁶¹ s'était déjà saisie de cette problématique de « bonnes pratiques » concernant le développement industriel des spécialités pharmaceutiques. Ont été mises en place, en 1983, les « Bonnes Pratiques de Laboratoires »⁴⁶² au moyen d'une instruction. Elles viennent à la suite de « Bonnes Pratiques de Fabrication »⁴⁶³ datant, quant à elles, de 1978. Vont venir les « Bonnes Pratiques Cliniques ». Une commission est constituée fin 1985, composée d'hospitalo-universitaires, de pharmacologues industriels, de représentants du SNIP, de membres de l'administration du médicament et de l'administration hospitalière.

Le sujet est estimé d'actualité : « les Etats-Unis ont proposé un texte et le Japon est très attentif à cette question ». Il apparaît souhaitable, puisque le principe des Bonnes Pratiques Cliniques est appelé à se développer, qu'une « réflexion soit conduite en France sur une base française (tout en se situant dans une optique européenne) ». « Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent un sujet difficile, délicat, mais aussi bien l'Administration que les firmes et les experts ont intérêt ... à être en avance dans le domaine de la qualité »⁴⁶⁴.

Se prononçant sur le caractère normatif d'un tel dispositif, le directeur de la DPhM souhaite se placer « dans une optique de bonnes pratiques impliquant un certain pragmatisme plutôt que dans le cadre d'une réglementation. Cette démarche a, du reste, été adoptée pour les Bonnes Pratiques de Laboratoire et les Bonnes Pratiques de Fabrication »⁴⁶⁴. « Il faut éviter un cadre trop rigide, de multiplier les contraintes, mais dans un souci de faisabilité, conserver une certaine souplesse ».

Les systèmes de bonnes pratiques « impliquent un contrôle et donc une inspection ». Le texte des BPC auquel il convient de parvenir « doit pouvoir servir de base à un projet européen et il faut éviter une compilation de textes ». « Il s'agit de donner des définitions claires » des buts à atteindre :

- « savoir si les conditions de réalisation et les résultats de l'essai sont fiables, c'est-à-dire établir la véracité des études cliniques ;

- s'assurer que le promoteur, le moniteur, l'investigateur, le comité d'éthique, chacun pour ce qui le concerne, ont rempli leurs obligations ».

⁴⁶¹ Compte-rendu de la réunion du 9 décembre 1985, Direction de la Pharmacie et du Médicament.

⁴⁶² Bonnes Pratiques de Laboratoire, Instruction du 31 mai 1983, BO SNS 83/25 du 16 juillet 1983.

⁴⁶³ Bonnes Pratiques de Fabrication, Instruction du 30 Octobre 1978, Bull. Ordre Pharma. 1979 p. 57 et s, puis octobre 1985 et arrêté du 1^{er} octobre 1985.

⁴⁶⁴ J. DANGOUMAU, *La politique de réglementation du médicament*, INSERM 1983, vol 112 : 21-26.

« La qualification des investigateurs⁴⁶⁵ est perçue comme un problème essentiel », concernant les points ci-après :

- la formation et l'information des investigateurs s'avèrent nécessaires ;
- les problèmes particuliers posés par l'expérimentation en médecine de ville doivent être étudiés ;
- les rapports entre professionnels de l'industrie et investigateurs méritent d'être améliorés dans le sens d'une meilleure coopération.

De même que le marché du médicament conduit les firmes à une concurrence très rude, l'Europe est le lieu d'une compétition non moins vive des Etats membres, les poussant à se doter de dispositifs nationaux leur permettant, dans les procédures d'AMM européennes, de revendiquer le rôle d'Etat membre de référence⁴⁶⁶.

Depuis que, grâce au développement de la pharmacologie clinique, à l'utilisation de l'essai contrôlé, à l'application au médicament de la médecine expérimentale, l'évaluation des thérapeutiques se base sur des éléments scientifiques, il s'est créé entre Etats membres une course à l'excellence. La maîtrise de l'évaluation devient un enjeu, la compétence en matière d'évaluation une ressource. Les autorités compétentes, dans chaque Etat membre, s'efforcent de gagner en qualité, en rapidité, en connaissance de la réglementation internationale pour être choisies par tel industriel souhaitant déposer une demande d'AMM pour un nouveau produit en tant que « *reference member state* » appelé à se coordonner avec les autres autorités mais de façon prépondérante.

Jadis, les autorités se motivaient pour la défense de leur industrie pharmaceutique nationale, aujourd'hui leur but est d'amener les grandes multinationales à s'installer sur leur territoire. La capacité à évaluer convenablement dans les délais attendus un dossier d'AMM est alors une marque de qualité.

Quant à « l'opportunité d'examiner également l'aspect éthique » de la démarche expérimentale, le directeur de la DPhM émet un avis positif : « bien que les textes relatifs notamment au volontaire sain et au consentement éclairé du malade n'aient pas été arrêtés à ce jour, il n'est pas bon de faire une impasse totale sur la question. Sans rentrer dans une

⁴⁶⁵ A partir de ce moment, dans les documents administratifs, le terme « investigateur » remplacera « expérimentateur clinicien », ou « expert clinicien ».

⁴⁶⁶ B. HAURAY – P. URFALINO, Expertise scientifique et intérêts nationaux : l'évaluation européenne des médicaments 1965-2000, Annales, Histoire, Sciences sociales 2007, 12 (62) : 273-298.

discussion de détails examinés par ailleurs, il y a lieu de préciser s'il y a un besoin dans le domaine des BPC et de définir ce besoin »⁴⁶⁷.

III. Les Bonnes Pratiques Cliniques : une concertation

Administration-Industrie pharmaceutique

Cinq sous-groupes sont composés au sein de la commission, chargés respectivement « des investigateurs et des essais en ville », « des marqueurs permettant de vérifier les BPC », « des modalités de contrôle et de leur faisabilité », « des obligations des industriels », « du comité d'éthique ».

Les participants reçoivent, à titre d'information, une documentation, comportant les textes de la *FDA* dits « *Good Clinical Practices* », la documentation interne d'une maison-mère française sur les bonnes pratiques de recherche clinique⁴⁶⁰, le projet canadien relatif aux BPC, le rapport du congrès Droit et Pharmacie sur ce thème (mars 1985), l'avis n° 2 du Comité National d'Éthique⁴⁶⁸, les articles cités plus haut issus du colloque INSERM/DPhM de 1983, les textes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et de Bonnes Pratiques de Fabrication.

Car les Bonnes Pratiques Cliniques sont destinées à s'insérer dans un « système d'assurance de qualité du médicament français ... »⁴⁶⁹. Des textes sont préparés par les sous-groupes réunissant des experts venus de chacune des parties prenantes (administration, université, industrie pharmaceutique). Ceux-ci tiennent compte, lorsqu'ils existent, des textes internationaux dans le but d'une harmonisation.

Ces textes sont ensuite soumis aux différents organismes professionnels. La France prend ainsi sa place dans un mouvement international. Le but de la démarche est de permettre des accords de réciprocité reconnaissant les études réalisées avec des équipes françaises (par exemple avec les *USA* et le Japon pour les BPL).

Il est ainsi possible de débattre, à la CEE, par exemple, à partir des textes et des pratiques françaises, sans se laisser imposer passivement ceux des autres Etats membres car la France coopère au sein de l'Europe avec les autres Etats membres pour établir un consensus. L'administration vise ainsi l'objectif de faire figurer la France parmi les pays qui mettent en place les conditions de l'internationalisation du médicament de demain.

⁴⁶⁷ Compte-rendu de la réunion du 9 décembre 1985, Direction de la Pharmacie et du Médicament.

⁴⁶⁸ CCNE. Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, N° 2, 9 octobre 1984.

⁴⁶⁹ J. DANGOUMAU, *Développement et évaluation du médicament*, 3^{ème} colloque INSERM/DPhM, INSERM 1987, vol 157 : 19-24.

« L'avantage du système des bonnes pratiques est sa souplesse. Il constitue des objectifs à atteindre et non une série de recettes réglementaires étroites, laissant ainsi le maximum d'autonomie et de responsabilité aux acteurs eux-mêmes » ...⁴⁶⁹

« Conformément à la tradition administrative française, la DPhM occupe une place importante dans le concert du médicament français, si elle n'a pas [dans un pays de libre entreprise] à en être le chef d'orchestre ... Elle a deux ambitions :

- en premier lieu c'est elle qui est responsable de l'évaluation des médicaments. Pour que celle-ci soit indiscutable, elle ne saurait être purement administrative ». La DPhM peut donc se préoccuper des aspects techniques que comporte cette évaluation ;

- d'autre part, elle doit avoir une action incitative pour « déceler les points faibles, identifier les menaces qui pèsent sur l'avenir, en avertir les intéressés, créant dans la mesure de ses attributions les conditions favorables pour parer les risques, rassembler les personnes compétentes, utiliser ses moyens pour amorcer les mouvements ». La DPhM a donc ici un rôle moteur.

IV. Une concertation très large

Le projet définitif du texte des Bonnes Pratiques Cliniques est alors soumis à divers experts pharmacologues cliniciens, à certains centres de recherche et aux instances officielles.

L'avis de l'INSERM est très favorable⁴⁷⁰, l'Ordre des médecins⁴⁷¹, les Académies de médecine⁴⁷² et de pharmacie⁴⁷³ s'interrogent sur la portée juridique du texte, le rôle et les responsabilités des « comités d'éthique ». Le contrôle de qualité consistant « en la confrontation des données collectées pour l'essai avec le dossier médical du patient » soulève des objections. Cette irruption d'un tiers dans la relation médecin-malade dans le cas d'un essai à visée thérapeutique, se heurte à l'obligation du respect du secret professionnel. Ainsi, un salarié d'une firme pharmaceutique serait susceptible d'accéder à des informations « couvertes par le secret médical »⁴⁷⁴.

⁴⁷⁰ INSERM lettre du 6 février 1987.

⁴⁷¹ ONM lettre du 2 février 1987.

⁴⁷² Académie de médecine, lettre du 9 février 1987.

⁴⁷³ Académie de pharmacie, lettre du 24 mars 1987.

⁴⁷⁴ Cette question ne sera résolue que par la modification apportée par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 dite *Informatique et Libertés*. Antérieurement, l'Ordre des médecins aura manifesté un avis favorable à cette procédure destinée à garantir l'authenticité des données sous la réserve que le malade concerné en soit informé et y consente : « Les procédures d'audit contribuent à la qualité des essais cliniques et à la fiabilité de leurs conclusions. Elles constituent également un moyen essentiel de lutte contre la fraude. Pour des raisons qui tiennent à la déontologie médicale et à la protection des intérêts des patients, l'Ordre ne peut qu'approuver ces procédures qui doivent cependant s'entourer d'un ensemble de dispositions propres à garantir

Le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP)⁴⁷⁵ souhaite que le document « réponde aux objectifs fixés initialement : permettre une reconnaissance internationale des essais cliniques pratiqués en France, sans entraîner de contraintes déraisonnables qui rendraient impossible la réalisation de ces essais », la mise en place de ces recommandations devant se faire à l'échelon européen en concertation avec les partenaires. A terme, « le document devrait être accepté à l'échelon international permettant d'envisager une procédure de reconnaissance mutuelle proche de celle ayant eu lieu avec le Japon et les Etats-Unis pour les Bonnes Pratiques de Laboratoire ».

Il considère, d'autre part, « ni souhaitable, ni acceptable que le comité d'éthique, dont ce n'est pas la compétence, puisse être érigé en juge du choix de l'expert et de la pertinence du protocole. Il convient de rappeler que les Bonnes Pratiques Cliniques ont pour finalité l'assurance de qualité et non la valeur scientifique intrinsèque du travail proposé ». Le SNIP entend ainsi marquer que la responsabilité de la conception scientifique d'un projet d'étude appartient à l'industriel détenteur du produit testé.

Cette préoccupation rencontre celle d'un médecin investigateur consulté, qui « ne voit pas qu'on puisse attribuer (aux comités d'éthique) un droit d'avis sur la qualification de l'investigateur »⁴⁷⁶. Mais, dans toutes les étapes relatives à l'élaboration du texte des BPC, les acteurs concernés ont été les autorités compétentes (en France, la DPhM), les industriels de la pharmacie (à charge pour eux de former et de contrôler les investigateurs), et les experts pharmacologues cliniciens et thérapeutes, intervenant, eux, dans l'évaluation externe des dossiers d'AMM. Il n'a pas été question des études institutionnelles⁴⁷⁷, celles-ci n'entrant pas dans une logique commerciale, ne représentant qu'un faible nombre par rapport à celles réalisées sous promotion industrielle, et n'étant pas soumises au contrôle de l'Administration. Ce partenariat n'étant pas encore dans l'air du temps, les associations de patients n'ont pas été associées à l'élaboration des BPC.

la confidentialité des données concernant les patients » - Bulletin de l'Ordre national des médecins, octobre 1994.

⁴⁷⁵ SNIP, lettre du 9 mars 1987.

⁴⁷⁶ A. BAUMELOU, Lettre du 5 mars 1987.

⁴⁷⁷ Etudes académiques ou études institutionnelles : il s'agit de deux expressions nord-américaines qui auraient, en français, le sens de « recherches publiques ».

§2. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un guide technique

I. Le contenu des BPC

Le texte des « Bonnes Pratiques Cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments » est publié par la DPhM, en 1987, sous la forme d'un fascicule, comportant une version en français et sa traduction anglaise⁴⁷⁸. Les BPC sont définies par « l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques, d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part ».

« Les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament ... (et) visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais réalisés en France sur le médicament », ce qui, par définition, concerne tout à la fois les essais industriels (également dénommés commerciaux) et les essais institutionnels. Mais ces derniers ne sont impliqués que par principe et non dans les réflexions ayant présidé à la rédaction du texte.

Débutant par un glossaire fournissant une définition des termes utilisés par les professionnels, le fascicule comporte 5 parties : responsabilités du promoteur⁴⁷⁹, responsabilités de l'investigateur, aspects spécifiques à certains essais, responsabilités du « comité d'éthique »⁴⁸⁰, contrôle de la qualité.

Se trouve ainsi formalisé, pour la première fois dans un texte émanant de l'Administration, un mélange de genres issus de l'aphorisme de Jean Bernard⁴⁸¹ : « ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ». Ce postulat, dont nous discuterons postérieurement le caractère absolu (Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 2, Section 1), permet aux comités d'éthique de revendiquer un contrôle scientifique des protocoles qui leur sont soumis pour avis.

⁴⁷⁸ Bonnes Pratiques Cliniques : Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments, Ministère chargé de la santé et de la famille, septembre 1987

⁴⁷⁹ Chapitre où sont individualisés l'essai multicentrique, l'essai en cabinet médical, l'essai sans objectif thérapeutique.

⁴⁸⁰ Les guillemets manifestent une certaine distance vis-à-vis de cette expression, une note de bas de page la renforce : « Le terme « comité d'éthique » a été retenu en raison de son emploi dans le langage courant et dans la littérature : il ne saurait préjuger de leur nature administrative ni de l'étendue de leurs compétences ».

⁴⁸¹ JEAN BERNARD, médecin (1907-2006), spécialiste d'hématologie et de cancérologie. Premier président du Comité Consultatif National d'Éthique.

Un essai clinique se déroule sous la responsabilité de deux acteurs, le promoteur et l'investigateur :

- le promoteur (individu ou organisme) prenant l'initiative de la réalisation d'un essai clinique, choisit le (ou les) investigateur(s) qu'il va charger de la conduite de l'essai ;

- l'investigateur est « responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur, et de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport ». En matière de qualité, il doit s'assurer « de la qualité du travail de l'équipe, notamment en ce qui concerne le respect du protocole et de ses annexes, le recueil des données, la gestion des produits étudiés ».

Un moniteur « choisi et mandaté par le promoteur » doit « s'assurer pour ce dernier du suivi de l'essai. Il sert de lien entre le promoteur et l'investigateur, et rend compte de son activité au promoteur ».

Les relations entre promoteur et investigateur sont organisées par un contrat comportant, outre des dispositions financières (sortant du cadre des BPC bien que certains considèrent que celles-ci devraient être soumises à l'avis du comité d'éthique), des dispositions générales visant à préciser la répartition des tâches, la durée de l'essai, les conditions de publication de ses résultats, ainsi que des « dispositions couvrant l'essai sur le plan de la responsabilité civile et de la confidentialité ». L'une et l'autre des parties s'engagent par écrit à respecter les BPC.

Il incombe au promoteur de s'assurer dans le détail de la qualification de l'investigateur, des moyens dont il dispose, des procédures à observer en cas d'événements critiques⁴⁸², de la notification des effets indésirables, de la qualité et de la traçabilité des produits étudiés, et des conditions de suivi de l'essai.

Le promoteur a la charge de fournir à l'investigateur les prérequis scientifiques pertinents justifiant l'essai. Il archivera pour une période de 10 ans après la fin de l'essai, ces prérequis, le protocole et ses annexes, les données individuelles, les documents établissant le suivi, le rapport final et les analyses statistiques. L'investigateur, de son côté, conservera pendant ces mêmes dix ans « les données brutes », ou « documents-source » c'est-à-dire les dossiers cliniques des malades inclus dans l'essai. Ceci, afin de permettre des contrôles *a posteriori*.

⁴⁸² L'investigateur informe le plus rapidement possible le promoteur de tout événement critique. Le promoteur « notifie au Système National de Pharmacovigilance les effets indésirables dont il a connaissance dans le cadre de l'essai » et les effets graves constatés lors d'autres essais simultanés.

En matière de qualité, le promoteur, ou toute personne à qui il a délégué ce rôle, doit vérifier, à une fréquence définie avec l'investigateur, les moyens et conditions de réalisation de l'essai, la qualité et la fiabilité des données et des informations transmises. Ces visites font l'objet de comptes rendus conservés dans les archives de l'essai. « Une attestation de conformité aux BPC est incluse dans le rapport final ».

L'investigateur doit être qualifié dans la spécialité médicale dont relève la pathologie cible de l'essai, connaître les produits étudiés, le protocole et ses annexes, protocole qu'il devra respecter à la lettre. Il doit également s'organiser pour répondre aux exigences d'un essai de qualité, et organiser son équipe aux fins de garantir la sécurité des personnes participantes et l'éventuelle continuité du service de soins.

Il « s'engage à recueillir le consentement des sujets⁴⁸³. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités de recueil de leur consentement ». Ce point clé va soulever de nombreuses difficultés d'application, le « consentement d'un malade » n'entrant pas dans les usages des médecins hospitaliers français⁴⁸⁴. « En cas d'essai sans objectif thérapeutique direct pour le sujet, le consentement est normalement recueilli par écrit ».

II. Prise en compte des essais purement cognitifs

Alors que la situation de ces essais est encore juridiquement incertaine, dès septembre 1987, le ministère de la Santé intègre dans un texte qu'il publie le principe de l'essai sans finalité thérapeutique.

L'essai « sans objectif thérapeutique » est ainsi défini : « tout essai destiné à améliorer la connaissance du produit sans qu'un objectif thérapeutique direct soit recherché pour le sujet participant ». De tels essais imposent une attention particulière sur les points suivants :

- « nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur ;
- conditions d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants ;
- modalités et procédures de recrutement des sujets participants et, notamment évaluation de la qualité de « volontaire sain » ;

⁴⁸³ L'absence de garantie d'un consentement explicite de participation à un essai clinique suffit à en empêcher l'éventuelle inclusion dans un dossier de demande d'AMM présenté à la FDA pour les essais menés hors de la législation états-unienne. (Pour ceux conduits aux USA, la présentation des documents écrits de consentement est de règle). Les revues scientifiques anglo-saxonnes refusent de leur côté d'en publier les résultats.

⁴⁸⁴ M. GALLERT – M. LOPEZ – J. MANCHON – J.P. BOISSEL, La signature d'un consentement informé avant l'essai thérapeutique est-elle réalisable en France ?, Presse Méd. 1983, 12, 4 : 204-205.

- conditions d'indemnisation des sujets (NDA, c'est-à-dire la somme remise à une personne en échange de sa participation à l'essai, pour en compenser les contraintes) ;

- consentement des sujets, normalement par écrit ».

Les Bonnes Pratiques Cliniques précisent les « responsabilités du comité d'éthique » saisi par l'investigateur. Le comité a un rôle consultatif. L'essai ne peut débuter sans qu'il ait rendu un avis portant sur :

- « l'appréciation de la qualification de l'investigateur pour l'essai projeté et l'adéquation des moyens dont il dispose » ;

- la pertinence générale du protocole ;

- l'adéquation entre l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et les désagréments liés aux modalités prévues par le protocole ;

- l'information destinée aux sujets ;

- l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur.

Si, en cours d'essai, des éléments nouveaux significatifs sont observés, le « comité d'éthique » est saisi, notamment si ces éléments sont susceptibles de remettre en cause l'avis donné initialement.

Ainsi que le titre du fascicule le précise, les BPC sont un « avis ». Toutefois les « autorités de tutelle »⁴⁸⁵ sont habilitées à assurer « le contrôle de la conformité aux BPC, effectué par des médecins et des pharmaciens inspecteurs de la santé ». Ce contrôle « peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même ».

⁴⁸⁵ Autorités de tutelle : expression courante dans les écrits et les propos des pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques pour désigner certaines administrations en charge de la santé, bien qu'ils soient, pour la plupart, des salariés de sociétés de droit privé, et donc ne dépendant pas d'une « tutelle administrative ».

§3. Les règles applicables à la recherche biomédicale en France, au moment de la parution des Bonnes Pratiques Cliniques

I. Seuls les essais préalables à l'AMM sont pris en considération

En 1987, moment de la publication des BPC, il n'existe pas, à proprement parler, de qualification juridique d'une « recherche biomédicale », ni de dispositions spécifiques organisant la situation des personnes exposées à une situation expérimentale. Mais quelques textes sont susceptibles d'être pris en considération à propos de tel ou tel aspect de cette situation :

A) La situation des médecins investigateurs

L'arrêté du 16 décembre 1975 indiquait « en principe, les essais cliniques doivent être effectués dans un établissement de soins », ce qui, *de facto*, orientait leur réalisation vers les établissements hospitaliers publics. Cette orientation laissait toutefois la possibilité d'avoir recours à un médecin exerçant dans un établissement privé, mais cette faculté était très peu utilisée.

Il s'agissait, bien entendu, des seuls essais réalisés dans le cadre de l'AMM⁴⁸⁶, les essais entrepris pour des raisons purement cognitives⁴⁸⁷ étant réputés illicites, et les essais post-AMM ne semblant pas entrer dans la réflexion. Parallèlement, l'existence d'une liste des experts habilités auxquels les organisateurs d'essais cliniques devaient obligatoirement avoir recours renforçait la participation des médecins hospitaliers aux essais cliniques.

Cette exigence ne s'opposait réglementairement pas à la participation de médecins libéraux à la réalisation d'essais cliniques. Encore eut-il fallu qu'ils soient présents sur la liste établie par le ministre de la santé. Ce qui n'était pas chose fréquente.

Mais la médecine générale pouvait fort bien être la « discipline médicale » revendiquée, ce d'autant que les essais dans un tel cadre permettaient d'inclure des patients

⁴⁸⁶ Décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'article L.601 CSP.

⁴⁸⁷ Essais cognitifs, c'est-à-dire sans intention de traiter la personne concernée.

plus proches de ceux rencontrés dans l'exercice médical courant que les essais hospitaliers⁴⁸⁸, où étaient recrutés des patients porteurs de formes plus sévères de la maladie étudiée.

La suppression, en juillet 1987, de la liste des experts et de l'agrément préalable⁴⁸⁹, incompatibles avec la législation pharmaceutique européenne, va permettre aux médecins dits « de ville » de devenir investigateurs cliniciens.

B) Le promoteur d'essais cliniques

La réglementation en vigueur en 1978⁴⁹⁰ a substitué au mot « le fabricant », terme générique désignant une firme pharmaceutique, soit l'expression « responsable de la mise sur le marché », soit celle de « titulaire de l'AMM ». La qualité de « promoteur d'essai clinique » n'entre encore pas dans les définitions propres à l'industrie pharmaceutique.

C) La relation entre promoteur et investigateur

Les Bonnes Pratiques Cliniques de Septembre 1987 font état d'une relation contractuelle, établissant la répartition des tâches entre les deux parties, et, « éventuellement des dispositions autres, notamment financières ». Dans un tel cas, un médecin libéral est libre de contracter ainsi, de même qu'un médecin hospitalier.

L'un comme l'autre sont toutefois tenus de communiquer pour avis⁴⁹¹ la convention de droit privé organisant la relation médecin-firme pharmaceutique dans le cadre d'un essai clinique au conseil départemental de l'Ordre des médecins dont ils dépendent avant mise en application.

Le Code de déontologie en vigueur, celui de 1979, précise également (art. 19) « l'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après les études biologiques adéquates, sous une surveillance stricte et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct ».

⁴⁸⁸ Dans les années 1980, les essais de médicaments en médecine de ville étaient souhaités par les professionnels et les firmes. Mais la méthodologie de l'essai comparatif les rendait difficile à réaliser. De tels essais étaient d'autre part susceptibles de favoriser l'achat de prescription, si les médicaments étudiés n'étaient pas fournis par le promoteur. A. SPRIET, Essais thérapeutiques en ville : le point de vue d'un industriel du médicament, MCV 22-10-1987 : 2-5.

⁴⁸⁹ Loi n° 87-588 du 30 juillet 1987 (art 44) portant diverses mesures d'ordre social.

⁴⁹⁰ Décret du 20 septembre 1978. Jusqu'en 1967, seul le fabricant pouvait présenter une demande d'AMM.

⁴⁹¹ Selon l'article 77 du Code de déontologie médicale du 28 juin 1979, et l'article L462 CSP « Les médecins doivent communiquer au conseil départemental de l'Ordre les contrats et avenants ayant pour objet l'exercice de leur profession ».

II. Une réticence de l'Ordre des médecins vis-à-vis des honoraires d'investigateurs

S'il n'exclut pas la participation de médecins à des essais cliniques, l'Ordre, dans ses commentaires du Code, précise : « l'habitude assez répandue de l'attribution d'une somme d'argent aux expérimentateurs par les laboratoires est moralement condamnable ... on a proposé que les « rémunérations » des essais thérapeutiques soient versées à des caisses de recherche médicale »⁴⁹².

III. Compatibilité entre les rôles d'agent public et d'expert ?

La situation du médecin hospitalier présente à cet égard des particularités. Statutairement, il exerce sa fonction à temps plein, perçoit après service fait un traitement mensuel et ne peut recevoir d'autre revenu pour d'autres activités. Cette interdiction ne s'applique cependant pas à la production d'œuvres scientifiques, aux expertises ou consultations, que les médecins peuvent être autorisés à réaliser à la demande d'organismes privés⁴⁹³.

Consulté par le ministère de la santé, en 1962, sur la question de savoir à qui incomberait, le cas échéant, la responsabilité, à l'égard des malades qui en seraient victimes, des accidents provoqués par des médicaments expérimentaux lorsque cette expérimentation a lieu dans un établissement hospitalier public, le Conseil d'Etat⁴⁹⁴ a considéré, d'une part que les expérimentations de nouveaux médicaments n'entraient pas dans les missions confiées à l'hôpital comme un élément de fonctionnement du service public de soins, de l'autre que l'activité d'expert dans un essai clinique mis en place par un laboratoire était, pour le médecin, une activité de caractère privé, indépendante de ses fonctions hospitalières.

Il résulte de cette analyse que le praticien hospitalier participant à un essai clinique va au préalable établir une convention de droit privé avec la firme organisatrice⁴⁹⁵, convention

⁴⁹² Commentaires du Code de déontologie médicale de 1979, publiés en 1987.

En 1987, la loi n° 93-121 du 30 janvier 1993 prohibant les avantages délivrés aux médecins par les entreprises commercialisant des produits remboursés par l'Assurance maladie n'est évidemment pas encore votée ...

⁴⁹³ Décret n° 84-135 du 24 février 1984 portant statut des praticiens hospitaliers (art 28). On peut également évoquer le décret-loi du 29 octobre 1936, précisant les conditions dans lesquelles il peut être dérogé à l'interdiction de cumul, pour un agent de l'Etat, de son activité avec une activité privée, notamment pour des expertises.

⁴⁹⁴ Avis n° 284-581 du 10 avril 1962, Section sociale du Conseil d'Etat, In Sciences de la vie, de l'éthique au droit, Doc. Française 1988, n° 4855, p. 190-192.

⁴⁹⁵ En 1987, les BPC ne font aucune mention du directeur de l'établissement hospitalier et de sa place dans la réalisation d'un essai. L'opacité de la réalisation de l'essai dans l'établissement hospitalier vis-à-vis de son directeur peut conduire le coût des examens biologiques nécessités par le protocole à être inclus dans celui des soins pratiqués, coût pris en charge par l'Assurance maladie. Celle-ci à son insu participera de cette façon au financement de beaucoup d'essais cliniques organisés par l'industrie pharmaceutique jusqu'en 1990.

qu'il devra soumettre pour avis au conseil départemental de l'Ordre des médecins dont il dépend, et percevra un honoraire⁴⁹⁶ en contrepartie de sa prestation.

IV. Les produits expérimentaux

S'ils peuvent être remis directement par la firme à un médecin libéral participant à un essai, à l'hôpital, les produits expérimentaux devraient normalement être gérés et dispensés par la pharmacie interne de l'établissement.

Toutefois, la plupart du temps, cette application du monopole pharmaceutique⁴⁹⁷ n'est pas respectée, le médecin investigateur recevant directement les produits, et en assurant la distribution aux personnes incluses dans l'essai.

Les BPC prévoient, dans les responsabilités de l'investigateur : « l'investigateur gère le stock de produits, éventuellement⁴⁹⁸ en relation avec le pharmacien de l'établissement si l'essai se déroule dans un établissement de soins ».

En miroir, les responsabilités du promoteur comportent celle « lorsque le pharmacien de l'établissement de soins est associé à la mise en place de l'essai », de lui donner les informations suffisantes.

V. L'essai « sans objectif thérapeutique »

En 1987, les essais « sans objectif thérapeutique »⁴⁹⁹ constituent un sujet de débats chez les professionnels de la pharmacologie clinique et de l'industrie pharmaceutique. Figurant nécessairement parmi les études prises en considération pour l'Autorisation de Mise sur le Marché, ces études se heurtent à des oppositions d'ordre juridique et déontologique.

⁴⁹⁶ Honoraire : rétribution versée aux personnes qui exercent des professions libérales. Profession libérale : profession dépendant d'un ordre et dont la rémunération ne revêt aucun caractère commercial.

⁴⁹⁷ L'article L.512 CSP réserve aux pharmaciens le monopole de la préparation et de la dispensation au public des médicaments.

⁴⁹⁸ Cet « éventuellement » est en contrariété avec la législation pharmaceutique.

⁴⁹⁹ « Thérapeutique : qui concerne l'ensemble des actions et pratiques destinées à guérir, à traiter les maladies. Partie de la médecine qui étudie et met en application les moyens propres à guérir et à soulager les malades ». (Dictionnaire Robert 2004). L'acceptation du mot est par conséquent très large. Les essais cliniques, quelle qu'en soit la nature, ont toujours été motivés par une finalité thérapeutique. Mais, en application de la directive de 1965 relative à l'AMM de nouvelles spécialités pharmaceutiques, est apparue la nécessité d'essais cliniques visant non à traiter des personnes, mais à recueillir des informations sur le devenir d'un candidat médicament dans un organisme humain normal, c'est-à-dire celui d'une personne n'étant pas affectée par une pathologie. Ces essais ont également une finalité thérapeutique. Celle-ci n'est cependant pas directe, et vise les malades qui, dans le futur, utiliseront le nouveau médicament, à la condition qu'il fasse l'objet d'une AMM.

Leur identification explicite dans le texte des BPC, publié sous forme de bulletin officiel par le ministère de la Santé, va être une étape importante dans le processus de leur reconnaissance.

Le texte des BPC prévoit des conditions très restrictives à leur mise en œuvre :

- « nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur ;
- conditions nécessaires et suffisantes d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants ;
- modalités et procédures de recrutement des sujets participants et notamment évaluation de l'état clinique de « volontaire sain » ;
- conditions de versement d'une indemnité aux sujets ;
- consentement des sujets, normalement par écrit ».

VI. Bonnes Pratiques Cliniques et secret médical

En application des BPC, tout essai doit faire l'objet de contrôles de qualité en début, en cours et en fin d'essai. Il s'agit d'assurer « la qualité et l'authenticité de ses données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part »⁵⁰⁰.

Le glossaire des BPC définit le contrôle de qualité comme « une vérification de conformité à des données préétablies suivies d'un jugement⁵⁰¹. La vérification de la conformité d'un essai clinique aux BPC est appelée contrôle de qualité ». Le contrôle de qualité des données a pour but de déceler d'éventuelles valeurs douteuses dans les paramètres cliniques et para cliniques que le protocole a prévu de collecter, d'identifier les violations de protocole, concernant, par exemple, les critères de sélection des personnes incluses dans l'essai, les séquences de surveillance, les données manquantes, et de mettre en évidence l'existence d'erreurs, voire de fraudes.

Le contrôle de qualité s'effectue en comparant les données relevées dans le cahier d'observation, « document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole », avec le « dossier du malade », qui « doit exister pour chaque sujet inclus dans l'essai. Il permet notamment, dans le respect des dispositions réglementant la consultation de ce type de document, de vérifier l'authenticité des

⁵⁰⁰ Ministère des Affaires sociales et de l'Emploi. Ministère chargé de la Santé et de la Famille. Bonnes Pratiques Cliniques, avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments, 1987.

⁵⁰¹ Définition issue de l'Association Française de Normalisation (AFNOR).

informations figurant dans le cahier d'observation et au besoin de les compléter ou de les corriger ».

Le contrôle de qualité met en relation deux acteurs, le médecin investigateur d'une part, le contrôleur de qualité, agent mandaté par le promoteur, appartenant à des métiers découlant de la mise en place des BPC, assistants de recherche clinique (ARC), ou techniciens spécialisés, dans la grande majorité des cas non-médecins. Ils auront à confronter le « cahier d'observation » identifié par un numéro de code, avec le « dossier clinique », ensemble de documents décrivant la « vie médicale » du malade concerné, et comportant des observations cliniques, des comptes rendus d'examens, des résultats d'analyses, des notes diverses, et.

Les BPC se gardent bien de définir « les dispositions réglementant la consultation » du cahier d'observation et du dossier clinique auxquelles elles font référence. Mais la mise en place du contrôle de qualité s'est heurtée à différentes interprétations faites du droit pénal et de la déontologie⁵⁰² par les représentants des médecins ou par des médecins investigateurs eux-mêmes, de même que par les organisateurs des essais cliniques au sein des filiales de firmes nord-américaines, important à cette occasion la conception de la confidentialité faite par leur service juridique⁵⁰³.

Le Code Pénal antérieur à 1994, par son article 378, sanctionne « les médecins, chirurgiens et toutes autres personnes dépositaires, par état ou profession, ou par fonctions temporaires ou permanentes, des secrets qu'on leur confie qui, hors les cas où la loi les oblige ou les autorise⁵⁰⁴ à se porter dénonciateurs, auront révélé ces secrets ».

Ce n'est toutefois pas dans cet article du Code Pénal⁵⁰⁵ qu'il convient de trouver « les dispositions réglementaires » avancées par les BPC, mais dans le Code de la déontologie médicale (dans sa version du 28 juin 1979, en vigueur lors de la publication des BPC). Trois articles doivent être pris en considération :

⁵⁰² Bien que certains considèrent droit pénal et droit disciplinaire comme ayant une nature identique et des fonctions équivalentes, l'une apparaissant comme générale, l'autre spéciale à une profession, retenons, avec Dominique Thouvenin (in *Secret médical et l'information du malade*, Presse Universitaire de Lyon 1982, p. 51), que « le droit pénal n'a nullement pour objectif d'assurer la rectitude des comportements sous la menace d'une peine ... [mais] se borne à indiquer, à quelle condition une personne peut être déclarée responsable », tandis que le droit disciplinaire conduisant « à la soumission aux règles communes à une profession, vise à assurer le respect de certains devoirs jugés essentiels par la menace de sanctions ».

⁵⁰³ Selon cette lecture, la firme pharmaceutique ne saurait avoir connaissance de l'identité et de l'adresse d'une personne participant à un essai clinique. Au moins de façon directe, un codage anonymisant est de règle.

⁵⁰⁴ Les cas où la loi autorise sont les avortements (décret-loi n° 178 du 29 juillet 1939), les sévices et privations sur la personne de mineurs (loi n° 71-446 du 15 juillet 1971) et présomptions de viol ou attentats à la pudeur (loi n° 80-1041 du 23 décembre 1980). Sont obligatoires les déclarations de maladie contagieuse, du nom du malade sur les certificats d'internement des alcooliques dangereux pour autrui.

⁵⁰⁵ Devenus, dans le nouveau Code Pénal de 1994, les articles 226-13 et 226-14.

- l'article 11 : « Le secret professionnel institué dans l'intérêt des malades s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi » ;

- l'article 12 : « Le médecin doit veiller à ce que les personnes qui l'assistent dans son travail soient instruites de leurs obligations en matière de secret professionnel et s'y conforment » ;

- l'article 13 : « Le médecin doit veiller à la protection contre toute indiscretion de ses fiches cliniques et des documents qu'il peut détenir concernant ses malades. Lorsqu'ils se sert, pour des publications scientifiques, de ses observations médicales, il doit faire en sorte que l'identification des malades ne soit pas possible ».

La lecture des commentaires du Code de déontologie⁵⁰⁶, contemporains de la publication des BPC, ne donne pas d'éléments en faveur de la réalisation du contrôle de qualité.

Le « respect des dispositions réglementant la consultation de ce type de document » mentionnées dans les BPC, semble en réalité s'opposer à l'opération de contrôle de qualité.

Les commentaires du Code de déontologie précisent en effet :

- « rien n'autorise donc en principe le médecin à livrer des renseignements, hors les dérogations légales. On attend du médecin une discrétion totale ... Seuls les médecins qui participent au traitement du malade peuvent échanger des renseignements » (p. 39) ;

- « l'inviolabilité des dossiers médicaux est un principe général » (p. 49)

- « personne en dehors des médecins du service ne doit avoir accès aux dossiers médicaux ». Une consultation d'un dossier par une personne extérieure au service n'est envisageable que si celle-ci est médecin, avec l'autorisation du chef de service (p. 50) ;

- « l'anonymat des observations est une règle absolue » (p. 52). « De nos jours les choses sont claires : l'anonymat s'impose, dans tous les cas » (p. 53).

Mais dans les BPC, le chapitre « responsabilités du promoteur » n'en précise pas moins qu'au cours de ses visites périodiques sur le site investigateur, le moniteur va s'assurer de « la conformité des données du cahier d'observation avec le dossier du malade ».

⁵⁰⁶ Ordre national des médecins : commentaires du Code de déontologie médicale 1987.

Beaucoup de médecins investigateurs, en alléguant leurs obligations au regard du secret professionnel, vont refuser ce type de contrôle.

Au sens de la réglementation⁵⁰⁷, l'expert clinicien doit remettre à la firme qui l'a chargé de participer à la construction du dossier de demande d'AMM, un rapport « d'expertise clinique » résumant les essais et leurs résultats, présenté conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique avec des conclusions générales où il se prononce sur l'absence de nocivité du produit, sa tolérance, son effet thérapeutique et l'appréciation statistique des résultats. Sont joints en annexe des résumés des observations cliniques individuelles, toutefois rendues anonymes.

La pratique va retentir sur l'interprétation de ces textes : d'une part, les essais regroupent de plus en plus souvent plusieurs experts, impliqués dans un même rapport, de l'autre la collecte et l'analyse des observations sont centralisées par les firmes qui effectuent également les analyses statistiques, enfin l'habitude comptable des firmes pharmaceutiques les conduit à calculer l'honoraire global versé au médecin non plus en échange du travail intellectuel de rédaction d'un rapport d'expertise mais, plus simplement, en fonction du nombre d'observations cliniques effectuées et livrées, le rapport étant rédigé par la firme.

La contrepartie des honoraires devient un nombre de cahiers renseignés et non plus la rédaction d'un rapport, ce qui dénature le sens même et la raison du versement de la rémunération de l'expert.

Prenant en considération l'intérêt général, et le fait qu'en matière de contrôle de qualité, le secret professionnel peut être invoqué par un médecin tricheur pour empêcher le moniteur d'identifier des falsifications, l'Ordre des médecins⁵⁰⁸ se prononcera en faveur du contrôle de qualité « moyen essentiel de lutte contre la fraude ... ». « Pour des raisons qui tiennent à la déontologie médicale et à la protection des intérêts des patients, l'Ordre ne peut qu'approuver ces procédures qui doivent cependant s'entourer d'un ensemble de dispositions ... » :

La difficulté sera définitivement tranchée par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement de données de recherches dans le domaine de la santé. Son article 55 dispose : « Nonobstant les règles relatives au secret professionnel, les membres des professions de santé peuvent transmettre les données à caractère personnel qu'ils détiennent dans le cadre d'un traitement de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé ». Ceci permet aux contrôleurs de qualité de pratiquer leur métier, étant eux-mêmes

⁵⁰⁷ Décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972, arrêté du 16 décembre 1975.

⁵⁰⁸ Bulletin national de l'Ordre des médecins, octobre 1994.

astreints à un secret professionnel. Le contrôle nécessite au préalable que le malade concerné soit informé de son existence et de sa finalité, et qu'il y consente.

VII. Consentement du « sujet »

Les BPC évoquent par deux fois le « consentement des sujets » :

- d'une part, s'agissant des obligations de l'investigateur : « l'investigateur s'engage à recueillir le consentement des sujets. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités du recueil de leur consentement. En cas d'essai sans objectif thérapeutique direct pour le sujet, le consentement est normalement recueilli par écrit » ;

- de l'autre, dans le cadre de la responsabilité du « comité d'éthique » celui doit avoir connaissance de « l'information destinée aux sujets ou à leurs parents ou tuteurs, ainsi que les modalités de recueil du consentement. Dans les cas exceptionnels où le consentement ne peut être obtenu, les raisons doivent en être fournies ».

Pour les malades participant à un essai clinique, il s'avère qu'en 1987 le consentement explicite à une situation expérimentale reste l'exception. Mais d'ores et déjà, apparaissant dans un document d'ordre technique comme les BPC, le « recueil du consentement » prend l'aspect d'une formalité à remplir, et non celui de la condition *sine qua non* de la participation d'une personne à une recherche. La personne exposée n'apparaît nulle part en tant que telle dans l'ensemble du texte et les droits dont elle est titulaire ne sont pas évoqués.

VIII. Réparation d'éventuels dommages résultant de l'essai

De façon cursive, dans le chapitre « Responsabilités du comité d'éthique », les BPC évoquent « l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur ».

Réputés susceptibles de faire l'objet de la qualification d'infraction pénale, les essais « sans objectif thérapeutique » ne peuvent apparemment pas faire l'objet d'une assurance destinée à en garantir les conséquences dommageables. S'agissant d'un médecin libéral, se pose, vis-à-vis de son assureur, la question de son exercice : peut-on considérer la réalisation d'un essai clinique dans un cabinet de ville comme une modalité de la pratique médicale, au sens de la garantie de ses conséquences dommageables, par un contrat concernant la responsabilité professionnelle ?

La plupart du temps, cette difficulté est contournée. L'assurance des essais cliniques prend la forme d'une garantie prise par le promoteur. « Le souscripteur se préoccupe de garantir sa propre responsabilité ... en ajoutant une stipulation au profit de la chaîne des acteurs, l'expérimentateur, l'hôpital ou la clinique, chacun d'eux pouvant également s'assurer à titre accessoire de son activité professionnelle... Les exclusions de garantie portent

essentiellement sur le non-respect de la déontologie visant, entre autres, les actes commis délibérément et contraires à la réglementation professionnelle »⁵⁰⁹, ce qui soulève l'existence d'une preuve du consentement du malade à la situation d'essai, et des éléments d'information qu'il a pu recevoir.

Dans un essai réalisé en exercice libéral, le médecin et le malade se trouvent dans la situation du « contrat de soins » ... et la recherche à finalité thérapeutique directe est confondue avec l'exercice médical courant. Toutefois, le contrat de soins comporte pour le médecin l'obligation, sauf circonstances exceptionnelles, de délivrer des soins « conformes aux données acquises de la science ». Ce qui n'est pas le cas d'un traitement expérimental, puisque l'essai a pour but d'acquérir ces données.

Dans un avis évoqué *supra*⁵¹⁰, le Conseil d'Etat a pu estimer, en 1962 : « qu'on ne pourrait reprocher à un médecin hospitalier expert agréé d'effectuer un essai clinique sur des malades dont il est responsable », à condition :

- qu'il soit convaincu de l'intérêt du médicament testé ;

- qu'il ait obtenu le consentement des malades ;

- qu'il ait informé l'administration hospitalière de la mise en place de l'essai, et ait obtenu son accord, « le manquement à ces règles élémentaires pouvant constituer une faute professionnelle »⁵¹¹. Si, selon le même avis, « les expérimentations de nouveaux médicaments n'entrent pas dans les missions confiées à l'hôpital comme un élément de fonctionnement du service public de soins », (l'activité d'expert dans un essai mis en place par un laboratoire étant une activité de caractère privé, indépendante de ses fonctions hospitalières) ... mais « considérant que les établissements hospitaliers publics sont responsables envers les malades soignés dans leurs services des dommages corporels résultant d'une faute médicale ou d'une faute de fonctionnement du service (...), il résulte que la situation expérimentale est, à l'égard du malade, inséparable du fonctionnement du service public de soins dont celui-ci est l'utilisateur (...). Une faute commise par l'expert ayant le caractère de faute détachable du service ne serait pas de nature à exonérer l'hôpital de sa responsabilité, mais l'autoriserait à exercer contre le praticien une action récursoire (...). La responsabilité de l'hôpital n'exclut pas l'éventualité d'une responsabilité civile du laboratoire ayant fabriqué le médicament ».

⁵⁰⁹ H. MARGEAT, *Expérimentations et assurance*, In *Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*, Masson 1986, n° 133 : 133-149.

⁵¹⁰ Avis n° 284-581 du 10 avril 1962, section sociale du Conseil d'Etat.

⁵¹¹ A l'époque où cet avis fut rendu, l'établissement de soins n'était tenu de répondre des conséquences dommageables de l'activité d'un médecin qu'en cas de faute lourde. L'absence de consentement du malade à participer à une expérimentation, ou le fait de ne pas avoir informé l'administration hospitalière, n'aurait probablement pas été considérée comme ayant ce caractère.

Car, en dernier ressort, le Conseil d'Etat n'exclut pas que ce soit au fabricant (ou au laboratoire pharmaceutique mettant en place l'essai clinique) de répondre des conséquences dommageables de l'utilisation du produit expérimenté.

La responsabilité du laboratoire, en 1987, ne peut être engagée que sur le plan délictuel ou quasi délictuel. La victime ou présumée telle devra prouver l'existence d'une faute commise par le laboratoire, fourniture d'un produit non conforme à celui prévu pour l'essai, mise à disposition de l'expert d'une information erronée, étant entendu qu'il ne s'agit pas d'un médicament disposant d'une AMM, la plupart du temps.

Chapitre 2. La reconnaissance progressive du caractère normatif des Bonnes Pratiques Cliniques

La démarche suivie en France, s'agissant de la qualité des essais, l'est également en Europe, avec la participation de l'ensemble des Etats membres, et au niveau international par l'organisation d'une Conférence dite *ICH (International Conference on Harmonisation)*. Parmi les éléments considérés par cette Conférence figurent l'élaboration de Bonnes Pratiques Cliniques (Section 1).

Les conséquences directes du processus *ICH* sont, d'une part, l'attribution aux BPC qui en résultent d'un caractère normatif par les industriels, bien qu'elles n'en soient pas dotées, de l'autre (Section 2), au niveau de la France, elles vont passer de la nature de recommandation au caractère d'une décision s'imposant aux industriels, mais pas aux investigateurs institutionnels, du fait de l'absence de caractère commercial de leurs travaux.

Section 1. Un processus normatif supra national : la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (*ICH*)⁵¹²

§1. Des dispositions partagées : une nécessité commerciale USA-Europe-Japon

I. Le souhait d'une unification réglementaire en matière d'AMM

Parallèlement aux mesures prises dans la Communauté Européenne pour rapprocher les dispositions nationales relatives à l'AMM des médicaments, s'est développé le processus *ICH*, visant le même objectif au niveau international, s'agissant des réglementations états-uniennes, japonaises et européennes, ces trois entités constituant les plus gros marchés et les plus importants pôles de développement de l'industrie pharmaceutique.

⁵¹² International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

L'initiative vient de la Fédération Internationale des Industries du Médicament (IFPMA)⁵¹³ ayant pris la mesure de l'augmentation croissante des coûts de recherche et de développement des produits pharmaceutiques, coûts encore augmentés par la nécessité de la duplication d'études de pharmacologie animale ou humaine résultant des exigences différentes⁵¹⁴ des différentes autorités compétentes en matière de médicaments.

Une harmonisation de ces exigences au niveau du marché mondial permettrait un usage plus économique des ressources budgétaires, animales et humaines, ainsi qu'une mise à disposition aux malades plus précoce des nouveaux médicaments, sans pour autant que soient sacrifiés les impératifs de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité de nouvelles spécialités pharmaceutiques, et les nécessités de protection de la santé publique⁵¹⁵.

Les coûts et les délais de mise au point rejaillissent également sur la compétitivité des firmes dans un marché très concurrentiel au niveau international, ces firmes étant organisées pour la plupart sur le mode transcontinental, maison mère et filiales.

Les sociétés pharmaceutiques ressentent comme des incohérences pénalisantes les particularités législatives et réglementaires existant dans les Etats où elles présentent des demandes d'Autorisations de Mise sur le Marché, leur penchant naturel étant que le droit préférable est celui de leur maison mère, particulièrement si celle-ci siège aux Etats-Unis d'Amérique.

Un monde idéal ne connaîtrait, en la circonstance, qu'une réglementation unique conduisant à un dossier de demande d'AMM identique d'un pays à l'autre, tant du point de vue des normes techniques à respecter que du contenu scientifique qu'il doit rassembler, et une reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection réalisés par telle ou telle autorité.

II. Autorités et industriels : une perspective commune

A partir de 1990, les associations représentant les industriels européens, japonais et états-uniens se réunissent avec des membres des autorités d'enregistrement des médicaments de ces trois entités dans une Conférence Internationale sur l'Harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain⁵¹⁶. Les membres des autorités compétentes et les représentants de l'industrie pharmaceutique, avec le concours

⁵¹³ IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association).

⁵¹⁴ Ces différences d'exigence peuvent découler de différences « ethniques », les résultats des études de pharmacocinétique réalisées sur un caucasien ne sont pas superposables à un japonais, du fait de la différence de stature existant entre les deux.

⁵¹⁵ Les coûts de recherche et développement influent directement sur le prix de revient d'une spécialité pharmaceutique, et par conséquent sur l'économie de santé.

⁵¹⁶ The first International Conference on Harmonisation (ICH), Press release, 5-7 novembre 1991, Palais des Congrès, Brussels.

d'experts académiques⁵¹⁷ ou industriels, vont travailler de concert afin, par l'établissement d'un consensus, de déterminer les exigences scientifiques, techniques et administratives permettant de garantir l'efficacité, la qualité et la sécurité d'utilisation d'un nouveau médicament. La démarche vise à permettre une commercialisation mondiale plus précoce, donc un retour sur investissement plus rapide et plus intéressant.

Parallèlement, l'adoption de ces dispositions permettra des développements moins coûteux, donc des économies pour les industriels, éventuellement destinées au développement de nouvelles molécules.

Les textes issus de la Conférence *ICH* sont des « *guidelines* », susceptibles de conduire à une modification des réglementations en vigueur dans les trois régions⁵¹⁸.

Le processus d'élaboration est le suivant : après établissement d'un consensus scientifique par une concertation très large entre experts, un document approuvé est produit, soumis à la lecture critique, puis à l'approbation des parties autorisées, ceci aboutissant à la signature d'un document final que les Etats concernés s'engagent à introduire dans leur réglementation.

La technique utilisée est la recherche d'un accord, un document n'étant pas adopté, à quelque étape que ce soit, s'il ne fait pas l'unanimité. Si le consensus prélude obligatoirement à l'adoption d'un texte par la Conférence, les autorités compétentes européennes, états-uniennes ou japonaises conservent la maîtrise de la mise en application de celui-ci dans leur réglementation.

En Europe, les « *guidelines* » sont soumis au comité des spécialités pharmaceutiques dès qu'elles sont arrivées à l'étape 4⁵¹⁹ de la maturation (signature du document final par les trois autorités). Elles sont ensuite recommandées, ou incorporées dans un texte ayant une portée en droit communautaire⁵²⁰.

⁵¹⁷ L'expression « recherche institutionnelle » sera utilisée préférentiellement à « recherche académique » dans ce travail.

⁵¹⁸ La conférence *ICH* accueille également des observateurs, l'OMS, le Canada, l'Association européenne de libre-échange ...

⁵¹⁹ Etape 1 : version préliminaire établie par le groupe d'experts.

Etape 2 : adoption du texte par le comité directeur et transmission aux autorités réglementaires.

Etape 3 : recueil des commentaires des autorités consultées et inclusion dans une version révisée.

Etape 4 : signature du document final par les trois autorités.

Etape 5 : possible transposition en droit interne.

⁵²⁰ Aux *USA*, les « *guidelines* » sont, dès l'étape 2, publiées au *Federal register*, de même que les textes finalisés. Au Japon, de l'étape 2 à l'étape 4, traduction puis consultation interne avant publication et mise en application.

Le droit communautaire, en effet, dispose d'outils dont le caractère réglementaire va croissant, et qui seront tour à tour utilisés s'agissant du médicament.

Les « *guidelines* » sont, *stricto sensu*, des notes explicatives adoptées par le comité des ministres, adressées aux gouvernements des Etats membres. Ce type de texte définit des lignes directrices, n'ayant pas de caractère contraignant, mais le comité des ministres peut inviter les Etats destinataires à l'informer des suites données⁵²¹. Cependant, l'absence de caractère juridiquement applicable des « *guidelines* » ne signifie pas qu'elles n'ont aucune portée. Il est, en pratique, fortement recommandé aux industriels de s'y conformer, l'absence de prise en compte des recommandations les conduisant à devoir en justifier la raison. En cas d'inspection, cet irrespect peut conduire à des remarques des inspecteurs, certes non disqualifiantes, mais néanmoins figurant dans le rapport d'inspection, et entraînant des justifications. Car l'éventuelle procédure alternative mise en place en remplacement des *guidelines* va devoir être commentée, justifiée, puis validée (ou pas), par l'autorité réglementaire. Il en résultera nécessairement des retards dans la progression du dossier de demande d'AMM, retards considérés, à l'intérieur des firmes, comme un accroissement du délai de mise sur le marché, lui-même synonyme de manque à gagner, et interprétés par conséquent, comme la conséquence d'une faute commise par les responsables du développement. Bien que sans effet juridiquement obligatoire, ces recommandations ont, en réalité, un caractère contraignant pour les professionnels, dans la mesure où les industriels du médicament les considèrent comme des références à respecter, pour les raisons exposées ci-dessus.

Le respect des *guidelines* marque l'adhésion de l'industriel aux exigences techniques élaborées, de façon consensuelle, par les participants à l'*ICH*.

§2. La Conférence Internationale sur l'Harmonisation et ses objectifs

I. Un consensus portant sur l'ensemble d'un dossier de demande d'AMM

Le processus *ICH* va prendre en considération tous les aspects relatifs à la qualité pharmaceutique d'un produit (stabilité, validation analytique, impuretés, harmonisation des pharmacopées, produits issus des biotechnologies, sécurité virale, substances chimiques

⁵²¹ Art. 15b du statut du Conseil de l'Europe.

retenues, Bonnes Pratiques de Fabrication), à sa sécurité d'usage (carcinogénécité, génotoxicité, cinétique, toxicologie, toxicité chronique chez les animaux, toxicités sur la reproduction, pharmacologie, sécurité chez l'homme), et enfin à son efficacité clinique et à sa sécurité d'utilisation.

Cette dernière rubrique relative à l'expérimentation humaine réalisée par l'industriel, va considérer :

- les populations incluses dans les essais ;
- la sécurité clinique ;
- les modalités de transmission des informations relatives aux événements indésirables survenant lors des essais (*ADR* pour *Adverse Drug Reaction*), et des rapports périodiques de sécurité (*PSUR* pour *Periodic Safety Update Report*) issus de l'exploitation commerciale ;
- la structure et le contenu des rapports d'études cliniques ;
- les études dose-réponse ;
- les facteurs ethniques relatifs à l'acceptabilité des études cliniques d'origine étrangère, tenant compte notamment des différences morphologiques et génétiques existant entre, par exemple, les japonais et les nord-américains ;
- les essais cliniques en gériatrie, en pédiatrie, en gynécologie ... ;
- les considérations relatives aux études cliniques, notamment le choix des groupes contrôle, les principes statistiques à observer ;
- les classes thérapeutiques ;
- certains protocoles concernant des pathologies particulières ;
- enfin les Bonnes Pratiques Cliniques⁵²².

⁵²² Les Bonnes Pratiques Cliniques seront présentées en étape 2 en 1995. Elles atteignent l'étape 5 le 1^{er} mai 1996, c'est-à-dire qu'à cette date, le document disponible est en état d'être transposé dans le droit interne de la région concernée. Ce sera fait sous forme de « guidelines » par la *FDA* en avril 1996, sous forme de directive* en Europe en avril 2001. Postérieurement, en avril 2014, cette directive sera remplacée par un règlement** (Voir Partie 2, Titre 2, Chapitre 1).

* Directive n° 2001/20 CE du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

II. La mise en place d'éléments annexes communs

Parallèlement sont définis des aspects multidisciplinaires, tels que la terminologie médicale et son dictionnaire, les standards électroniques de transmission, le « document technique commun », constituant le plan type d'un dossier d'AMM, etc. Le dictionnaire des termes médicaux utilisé est dit « dictionnaire *MedDRA* », ou *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Il est utilisé pour l'enregistrement, la documentation et le suivi d'un produit médical tout au long de son exploitation.

Section 2. Un processus normatif interne : de la recommandation de la Direction de la Pharmacie et du Médicament à la décision du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

§1. Les Bonnes Pratiques Cliniques, complément des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Laboratoire

I. Les Bonnes Pratiques de Fabrication, premier élément d'un triptyque

La valeur juridique des BPC, en 1987, doit s'apprécier à l'aune de deux dispositifs similaires les ayant précédé, dont le texte a fait l'objet du même type de concertation entre des membres de l'Administration, des experts académiques et des professionnels de l'industrie : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)⁵²³ puis les Bonnes Pratiques de Laboratoires

** Règlement n° 536/2014 du Parlement et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, et abrogeant la directive n° 2001/20 CE.

⁵²³ Les Bonnes Pratiques de Fabrication visent à garantir que le produit mis à disposition des malades sera conforme aux spécifications définies dans l'AMM. Initialement, elles comportaient 4 chapitres : personnel, locaux et matériel, organisation générale de la fabrication, système d'assurance de qualité.

(BPL)⁵²⁴, deux textes étant spécifiquement destinés à l'industrie pharmaceutique pour organiser les étapes destinées au dossier de demande d'AMM.

Les BPF (à la suite des *Good Manufacturing Practices* anglo-saxonnes)⁵²⁵ sont consécutives à l'adhésion de la France au « système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international » en 1976. Rédigées sous l'autorité de la Commission nationale de la pharmacopée par un groupe de travail composé de représentants de l'Administration, d'experts académiques et de spécialistes de l'industrie pharmaceutique, elles sont publiées, le 3 octobre 1978, sous la forme d'une instruction ayant une valeur indicative⁵²⁶.

L'introduction de ce texte précise : « les domaines scientifique, technique et technologique ne pouvant par nature et en raison de leur évolution constante faire l'objet de règles rigides et absolues, ce document ne doit pas être considéré comme un texte réglementaire ».

Les BPL ont, à ce moment-là, le caractère « d'une circulaire visant à expliciter à l'intention des fonctionnaires intéressés l'application des dispositions réglementant les conditions du bon fonctionnement des établissements de fabrication », et à informer les professionnels concernés du point de vue de l'Administration.

Mais ce caractère incitatif trouve un appui réglementaire dans l'arrêté du 20 octobre 1980⁵²⁷ disposant (art. 1-5) que, dans le dossier de demande d'ouverture d'un établissement pharmaceutique, doivent figurer avec le plan des locaux et la liste des équipements « les conditions prévues pour l'application du système international de certification de la qualité des produits pharmaceutiques », c'est-à-dire les BPF.

Une instruction du ministre de la Santé du 3 septembre 1984 précise « tous ceux qui, à tous les échelons, sont responsables de la qualité des médicaments, pourront désormais se référer à ce document ». L'instruction confirme le caractère incitatif et non obligatoire de ce texte « de référence ».

⁵²⁴ Les Bonnes Pratiques de Laboratoire concernent les essais de toxicologie expérimentale. Elles constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement des laboratoires réalisant des essais de sécurité « non clinique » sur les produits destinés à devenir des médicaments.

⁵²⁵ Le principe des Bonnes Pratiques de Fabrication a été l'objet en 1969, d'une résolution de l'Assemblée mondiale de la santé.

⁵²⁶ C. MAURAIN – G. VIALA, Les bonnes pratiques dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, In *Droit Pharmaceutique*, Litec 1992, 7, p. 1-14

⁵²⁷ Arrêté du 20 octobre 1980, demande d'autorisation d'ouverture des établissements de préparation, de vente en gros ou de distribution en gros de produits.

Le décret du 6 mai 1988⁵²⁸ introduit dans le Code de la Santé Publique un article R5115-9⁵²⁹ obligeant les établissements impliqués dans une demande d'AMM à se doter de Bonnes Pratiques de Fabrication, tout en précisant que celles-ci constituent des « recommandations » énoncées par arrêté du ministre de la Santé. Un arrêté du 5 septembre 1985 a précisé que « les recommandations mentionnées à l'article R5115-9 CSP sont publiées au B.O. du ministère de la Santé sous forme d'instructions »⁵³⁰. Aucune instruction n'ayant suivi, les professionnels ont continué à prendre en considération le texte précédent, simplement incitatif.

La directive du 13 juin 1991⁵³¹ dispose que « les fabricants veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments soient menées dans le respect des BPF et en conformité avec leur autorisation de fabrication » (art. 4). « L'entrepreneur doit respecter les principes et lignes directrices des BPF qui le concernent et se soumettre aux inspections des autorités compétentes ».

L'arrêté du 20 janvier 1992⁵³² comporte en annexe le nouveau texte des BPF, texte qui sera à nouveau amendé suite à la loi du 8 décembre 1992⁵³³ modifiant ainsi l'article L.600 du CSP : « la fabrication, l'importation et la distribution en gros de médicaments doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre de la santé ».

L'arrêté du 10 mai 1995 comporte en annexe ces BPF « auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques ».

Ainsi que le précise le préambule de ces BPF « la portée juridique de ces bonnes pratiques s'est ainsi renforcée, passant du stade de l'instruction ministérielle (1978) à l'assise législative ».

⁵²⁸ Décret n° 88-661 du 6 mai 1988.

⁵²⁹ Art. 5115-9 : « les établissements visés à l'article L596 doivent se doter de Bonnes Pratiques de Fabrication. A cette fin, des recommandations sont énoncées par arrêté du ministre chargé de la Santé ».

⁵³⁰ La publication au seul Bulletin Officiel du ministère ne suffit pas à rendre un texte opposable aux administrés.

⁵³¹ Directive n° 91/356/CEE du 13 juin 1991, établissant les principes et lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain (art. 4).

⁵³² Arrêté du 20 janvier 1992 relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

⁵³³ Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du CSP relative à la pharmacie et au médicament.

II. Des Bonnes Pratiques de Laboratoire viennent ensuite

Les BPL vont connaître un parcours semblable. Elles sont la conséquence d'une instruction du 31 mai 1983⁵³⁴, émanant du secrétariat d'Etat chargé de la Santé, à la suite d'un guide des BPL publié par l'OCDE⁵³⁵ en 1981.

Le texte des BPL est rédigé par un groupe de travail associant, selon l'usage, les représentants de l'Administration, les experts académiques et professionnels de l'industrie pharmaceutique. Il s'agit d'un document auquel pourront se référer « tous ceux qui se préoccupent de la qualité du médicament en France », étant précisé que l'inspection de la pharmacie « veillera à l'application des principes » ainsi définis. Une instruction destinée aux pharmaciens inspecteurs leur permettra de « vérifier qu'un laboratoire ou une étude toxicologique sont bien conformes aux BPL »⁵³⁶.

Les termes utilisés diffèrent. Pour les industriels il s'agit d'un texte de référence se présentant « comme un ensemble de recommandations sur la façon de procéder pour réaliser une étude de toxicologie en conformité avec les conditions fixées par l'expérimentateur ». Il a « pour but de faire prendre conscience des problèmes et de responsabiliser à tous les niveaux, les personnes impliquées dans l'étude ».

Mais les inspecteurs, « chargés de contrôler l'application des BPL », disposent ainsi d'un document « appelant leur attention sur les points qu'ils doivent contrôler afin d'être en mesure de se prononcer sur la conformité d'une étude aux BPL ».

L'arrêté du 20 janvier 1986⁵³⁷ précise, au sujet de cet apparent double langage : ces BPL « font l'objet de recommandations du ministre de la Santé » « publiées sous forme d'instructions, précisant les objectifs à atteindre dans l'organisation, l'exécution et le contrôle des études de toxicologie expérimentale ». Les BPL ne sont donc initialement pas contraignantes. Elles vont le devenir sous l'influence du droit communautaire, dont le but est la reconnaissance mutuelle entre Etats membres des rapports d'essais de toxicologie expérimentale d'une part, des inspections réalisées sur ces essais de l'autre.

⁵³⁴ Instruction du 31 mai 1983 relative aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) dans le domaine de la toxicologie expérimentale (non parue au J.O.).

⁵³⁵ OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique) : décision du Conseil en date du 12 mai 1981 relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques, suivie d'une décision de recommandation du Conseil en date du 20 octobre 1989 sur le respect des BPL.

⁵³⁶ L'instruction relative aux BPL s'accompagne d'une instruction du 3 septembre 1984 relative à la conduite d'une inspection dans le domaine de la toxicologie expérimentale (BPL).

⁵³⁷ Arrêté du 20 janvier 1986 relatif aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

La directive n° 87-19 du 22 décembre 1986⁵³⁸ rappelle : « les Etats membres veillent à ce que les essais de sécurité soient exécutés en conformité avec les principes des BPL reconnus par le droit communautaire, ou à défaut avec ceux recommandés par l'OCDE ».

Le contenu des BPL est précisé par la directive n° 88/320 du 9 juin 1988⁵³⁹ qui se réfère elle-même à un texte annexé à une directive précédente (87-18)⁵⁴⁰, où il avait le caractère de guide pour les systèmes de vérification de la mise en conformité aux BPL.

Cette directive n° 88/320 est transposée en droit français en 1991⁵⁴¹ par la création dans le Code de la Santé Publique d'un article L513-1 disposant : « les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain doivent être conformes aux BPL ».

Antérieurement, le décret du 6 mai 1988⁵⁴², inspiré par la directive n° 87-19, avait modifié l'article R5118 CSP, donnant un caractère réglementaire aux BPL : « ces expertises doivent être exécutées en conformité avec les BPL dont les principes sont fixés par arrêté du ministre ». Elles trouvent désormais une assise légale et un caractère obligatoire. Au moins pour les inspecteurs de l'autorité compétente.

« Les BPL doivent garantir la qualité et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés, rapportés ».⁵⁴³

III. La recommandation, un caractère trop incertain pour l'Administration

Dans les deux cas, celui des BPF et celui des BPL, on peut constater une élaboration réalisée en concertation avec les trois entités concernées, administration du médicament, industrie pharmaceutique, experts académiques du domaine.

Les bonnes pratiques sont ensuite publiées par l'administration responsable (Direction de la Pharmacie et du Médicament) sous forme de fascicules référencés au Bulletin Officiel.

⁵³⁸ Directive n° 87-19 CEE du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la directive 75/318 CEE relative aux rapprochements des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

⁵³⁹ Directive n° 88/320 CEE du Conseil du 9 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des BPL.

⁵⁴⁰ Directive n° 87/18 CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes BPL.

⁵⁴¹ Loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant diverses mesures relatives à la santé publique et aux assurances sociales.

⁵⁴² Décret n° 88-661 du 6 mai 1988 modifiant certaines dispositions du livre V CSP.

⁵⁴³ Décret n° 93-982 du 5 août 1993 pris en application de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de médicament, modifiant le livre V CSP.

Cette façon de procéder est conforme aux objectifs définis par la Direction de la Pharmacie et du Médicament, « un ensemble de recommandations ... visant à garantir la validité et l'intégrité des données recueillies au cours des études effectuées en vue de la constitution d'un dossier d'AMM »⁵⁴⁴ cette démarche n'a pas pour but d'apprécier la valeur scientifique intrinsèque des études.

Ceci afin « d'apporter une assurance officielle de la qualité du médicament français [et] d'instaurer une reconnaissance mutuelle des données entre pays, basée sur une reconnaissance des systèmes d'inspection »⁵⁴⁵.

Ainsi que le relève le directeur de la Pharmacie et du Médicament : « l'avantage du système des bonnes pratiques, c'est sa souplesse, c'est de constituer des objectifs à atteindre et non une série de recettes réglementaires étroites, laissant ainsi le maximum d'autonomie et de responsabilité aux acteurs eux-mêmes ».

Il ajoute, s'agissant de l'inspection : « elle voit son rôle renouvelé, non seulement elle est là pour s'assurer du respect des textes, mais elle devient aussi un conseil technique. C'est dans cette perspective qu'est orientée progressivement la formation initiale et continue de l'inspection de la pharmacie ».

« Les bonnes pratiques, un état d'esprit avant toute chose »⁵⁴⁶ constate un auteur, parallèlement pharmacien inspecteur divisionnaire, remarquant à ce propos : « élément incitateur d'une recherche sans cesse renouvelée de la qualité, l'inspection doit dorénavant intervenir positivement ». Las, ce maximum d'autonomie et de responsabilité laissés aux acteurs eux-mêmes va se heurter à l'épreuve des faits : même si les professionnels en charge de ces opérations au sein des firmes sont convaincus du bien-fondé des dispositions énoncées par les textes de référence BPF et BPL, et envisagent de les mettre en pratique, ils n'en travaillent pas moins au sein d'entreprises où ils ne disposent pas de l'autonomie budgétaire. Or, la mise en place d'un système de qualité se traduit par des surcoûts notables en termes de structures, d'équipements et de personnel auxquels les directions générales doivent consentir. Le seul retour sur investissement à en attendre est l'acceptation internationale d'études qui n'auront pas à être dupliquées, d'une demande d'AMM faite dans un pays à celle formulée dans un autre, acceptation assortie de la reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection.

⁵⁴⁴ F. LACOMBE, *Le point de la situation administrative*, In Développement et évaluation du médicament, INSERM 1987, 157 : 217-220.

⁵⁴⁵ J. DANGOUMAU, *Allocution au 3^{ème} colloque INSERM/DPhM*, INSERM 1987, 157 : 513-522

Compte-tenu d'une préoccupation internationale et de l'existence de textes similaires existants, soit dans un autre Etat membre, soit élaboré par un organisme international (OCDE, OMS ...). Un protocole d'entente a été signé en avril 1986 entre la DPhM et la FDA dans le but de l'organisation de la reconnaissance mutuelle France-USA.

⁵⁴⁶ M.P. MORIN, *Inspection et règles de bonnes pratiques : l'exemple des BPL*, In l'Europe du médicament : Réalités et Ambitions, 4^{ème} colloque INSERM-DPhM 1990, p. 59-66.

Lorsqu'on laisse à des dirigeants d'entreprise le soin de déterminer leur degré d'implication dans un tel système, ils ont tendance à le calculer au moindre coût.

En outre, la confiance mise par l'administration française dans les acteurs sociaux chargés de mettre en place le système de qualité, initialement par la concertation présidant à la formulation des textes, ensuite dans le principe du volontariat organisant sa mise en œuvre, constituait une position originale comportant un risque important d'échecs⁵⁴⁷. Le risque ne fut pas couru.

Cette position originale n'est pas parvenue à résister à l'épreuve du temps. Les BPF et les BPL ont franchi, une fois passée cette période où elles n'étaient qu'un référentiel, ou une recommandation, l'étape du caractère réglementaire, puis de la consécration législative. L'influence du droit communautaire a largement contribué à cette évolution, les autres Etats membres étant directement passé à l'étape réglementaire.

Les inspections ont évolué de façon semblable, réalisées d'abord à la demande de firmes volontaires, puis au fur et à mesure de la formation de nouveaux inspecteurs, à l'initiative des autorités de santé, pour reprendre leur caractère habituel de recherche des défauts de conformité en référence à un texte réglementairement opposable, défauts appréciés selon le niveau d'écart représenté, les écarts critiques mettant en cause l'acceptation d'une étude, les écarts majeurs conduisant nécessairement à des mesures correctives, les autres défauts étant relevés pour information, mais nécessitant des initiatives de l'entreprise, avant l'inspection suivante.

⁵⁴⁷ Il existait une manœuvre dilatoire consistant à attendre le constat des défauts à l'occasion d'une inspection. A ce moment-là, la décision de mettre en place l'organisation attendue résultera d'une injonction administrative.

§2. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un avis à destination des promoteurs industriels et des investigateurs

I. Les Bonnes Pratiques Cliniques, fruit d'une concertation entre industriels et administration du médicament

Les BPC ont connu une évolution similaire : d'abord recommandations, puis dotées d'un caractère réglementaire, et enfin de nature législative. Une évolution similaire, mais une plus grande complexité.

En 1987, le premier texte est une recommandation, un simple avis s'adressant aux promoteurs industriels et aux investigateurs, et comportant deux parties : l'une vise à l'obtention de données fiables, l'autre a pour but de pallier l'absence de dispositions spécifiques concernant les recherches sur l'homme dans le droit français. Il a été précisé *supra* que la *FDA*, depuis 1975, ne prenait en considération les résultats d'essais cliniques réalisés en dehors des *USA* qu'à la condition que les organisateurs prennent en considération la déclaration d'Helsinki. Celle-ci recommande en particulier un consentement exprès à la situation expérimentale et l'avis préalable d'un comité indépendant. Quoique simple recommandation d'une société savante, la déclaration d'Helsinki s'est imposée comme une règle en matière d'expérimentation sur l'homme. Rien d'étonnant à ce que les rédacteurs des BPC s'en inspirent.

A la différence des BPL et des BPF, documents purement techniques, les BPC, outre cet aspect technique assurant ... « la qualité et l'authenticité des données scientifiques », ont pour finalité parallèle « le respect de l'éthique ».

Nonobstant l'adoption de la loi du 20 décembre 1988 destinée à organiser la protection des personnes dans la recherche biomédicale⁵⁴⁸, les BPC vont conserver ces deux volets distincts, quitte à paraphraser cette loi et ses décrets d'application.

En 1990, paraît un document relatif aux BPC⁵⁴⁹ émanant du Comité des spécialités pharmaceutiques européen. Intitulé « BPC pour les essais de médicaments dans la

⁵⁴⁸ Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

communauté européenne », il « concerne essentiellement l'industrie pharmaceutique, mais aussi toutes les parties qui contribuent à produire des données cliniques en vue de l'enregistrement de médicaments » ... ainsi, également, « plus largement, toute personne entreprenant des études expérimentales chez l'homme ».

Il comporte une partie visant le « recueil et la gestion des données statistiques » très détaillée, étant précisé « qu'un projet rigoureux sur le plan statistique est essentiel ; il est d'ailleurs contraire à l'éthique de faire participer des êtres humains à des essais qui sont mal conçus et qui seraient mal conduits ».

La finalité des BPC est ici de « garantir les droits et la protection des personnes qui se prêtent à des essais, d'établir la crédibilité des données et d'améliorer la qualité éthique, scientifique et technique des essais »⁵⁵⁰, ce à quoi s'engagent « toutes les parties intervenant dans l'évaluation des médicaments ».

L'article R.5118 CSP est, par conséquent, modifié par l'introduction de l'obligation des BPC : « les essais doivent être réalisés en conformité avec les BPL et les BPC dont les principes sont fixés par arrêtés du ministre de la Santé »⁵⁵¹. Ces arrêtés vont se faire attendre ... le temps que passent cinq ministres de la Santé⁵⁵². La directive du 19 juillet 1991⁵⁵³, en ce qui concerne les renseignements et documents joints à une demande d'AMM, impose aux Etats membres que la conduite des essais cliniques présentés dans un dossier s'effectue en référence aux BPC.

Une nouvelle version du texte des BPC 1987 est préparée à l'Agence du Médicament⁵⁵⁴, prenant en considération l'article R.5118 CSP, le guide européen et la directive n° 91-507 du 19 juillet 1991⁵⁵⁵.

La finalité est ainsi modifiée : « les BPC sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et l'expression des résultats d'un essai clinique afin de garantir :

⁵⁴⁹ In Réglementation des médicaments dans la communauté européenne. Addendum juillet 1990. « Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain ».

⁵⁵⁰ Toutes choses qui, à ce moment-là, en France, relèvent non des BPC mais des lois existantes, celle relative à la protection des personnes, celle dite Informatique et Liberté modifiée en 1994.

⁵⁵¹ Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

⁵⁵² BRUNO DURIEUX, BERNARD KOUCHNER, PHILIPPE DOUSTE-BLAZY, ELISABETH HUBERT, HERVÉ GAYMARD.

⁵⁵³ Directive n° 91-507 de la commission du 19 juillet 1991 modifiant l'annexe de la directive n° 75-318 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments.

⁵⁵⁴ Qui deviendra l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, avec transfert des compétences dévolues à l'Agence du Médicament, notamment en ce qui concerne les inspections et les bonnes pratiques - Décret n° 99-144 du 4 mars 1999.

⁵⁵⁵ Bonnes Pratiques Cliniques, Projet, 24 avril 1996, Agence du Médicament.

- que les données sont intègres, authentiques et vérifiables ;
- que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent sont protégés ».

II. Une concurrence de textes

Ce texte restera à l'état de projet dans l'inventaire des normes relatives aux essais cliniques. En 1997, sont prises en compte les BPC issues du processus *ICH*⁵⁵⁶.

Il s'agit là d'une ligne « directrice », adoptée par le comité directeur de l'*ICH* qui en recommande l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union Européenne, du Japon et des *USA*. Ce caractère international va conduire les acteurs de l'industrie pharmaceutique à la considérer comme un dispositif normatif quasi réglementaire.

III. Les BPC françaises vont devenir officielles

Mais à ce moment-là, au bout de 6 ans d'attente, l'arrêté d'application du décret du 27 septembre 1990 relatif aux BPC⁵⁵⁷ est publié. Il remplace celui du 16 décembre 1975 fixant le protocole applicable à l'expertise clinique réalisée pour les dossiers de demande d'AMM.

Il précise, dans sa 4^{ème} partie, « conduite des essais » :

« 1 – BPC

1.1 Toutes les phases des essais cliniques, y compris les essais de biodisponibilité et de bioéquivalence doivent être planifiées, mises en œuvre, et faire l'objet de rapport conformément aux BPC mentionnées à l'article R.5118 CSP⁵⁵⁸ ;

1.2 Tous les essais cliniques doivent être réalisés conformément aux principes éthiques prévus dans la version en vigueur de la Déclaration d'Helsinki ».

Le texte des BPC reste, en France, celui publié en 1987, passant du stade de l'avis à celui de la disposition réglementaire. Il coexiste d'une part, avec la recommandation du comité des spécialités pharmaceutiques européen, de l'autre, avec la ligne directrice *ICH*, ce

⁵⁵⁶ *ICH* Directive consolidée BPC, 19 septembre 1997.

⁵⁵⁷ Arrêté du 9 décembre 1996 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, aux essais toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments et produits mentionnés à l'article L601 CSP.

⁵⁵⁸ En application de l'article L.601 CSP : il s'agit des spécialités pharmaceutiques, de tout médicament fabriqué industriellement, et des produits devant faire l'objet d'une AMM.

qui conduit les industriels à négliger tout à la fois les BPC France et les BPC Europe en faveur des BPC *ICH*, plus « internationales ».

Toutefois, la directive de 2001 relative aux BPC⁵⁵⁹ va venir orienter différemment le dispositif.

« Les BPC constituent un ensemble d'exigence de qualité dans les domaine éthique et scientifique » dont le respect « garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité de leurs résultats ».

Les BPC ne s'appliquent pas aux « essais non interventionnels », mais à ceux réalisés dans le cadre d'une demande d'AMM.

Cette directive est transposée en droit français par la loi du 9 août 2004⁵⁶⁰, laquelle dispose (art. L.1121-3 CSP) : « les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisés dans le respect des règles ⁵⁶¹ de BPC fixées par arrêté du ministre de la santé sur proposition de l'AFSSAPS ».

Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques⁵⁶² sont fixées par arrêté du ministre sur proposition de l'AFSSAPS pour les produits mentionnés à l'article L.5311-1 CSP.

Il convient de relever, après l'adoption de la loi de 2004, que ces dispositions ne s'appliqueront pas (art. L.1121-1 CSP) « aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance⁵⁶³, aux recherches visant à évaluer des soins courants, autres que celles portant sur les produits mentionnés à l'article L.5311⁵⁶⁴, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières sont prévues par un protocole ».

Les BPC deviennent des règles imposées par la loi avec une différence notable : elles sont obligatoires pour les essais relatifs à un dossier d'AMM, mais simplement

⁵⁵⁹ Directive n° 2001/20 CE du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

⁵⁶⁰ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

⁵⁶¹ Souligné par nous.

⁵⁶² Souligné par nous..

⁵⁶³ Définition des « essais non interventionnels ».

⁵⁶⁴ Article L.5311-1 CSP, il s'agit de tous les produits à finalité sanitaire et cosmétiques pour lesquels l'Agence dispose d'un pouvoir de police.

recommandées pour les autres, à l'exception des essais ci-dessus définis, qui en sont dispensés.

La directive du 8 avril 2005⁵⁶⁵ va retenir des exemptions voisines de celles évoquées ici : « lorsqu'ils appliquent les principales lignes directrices détaillées et les exigences visées au paragraphe 1 à des essais cliniques non commerciaux menés par des chercheurs sans la participation de l'industrie pharmaceutique, les Etats membres peuvent introduire des modalités spécifiques » s'agissant des autorisations de fabrication ou d'importation et du dossier de l'essai et de l'archivage⁵⁶⁶.

Les exemptions prévues par la législation française n'entrent pas dans ces modalités. Apparaît ici l'expression « essais non commerciaux » qui sera reprise postérieurement dans la législation française.

Le décret du 26 avril 2006⁵⁶⁷ apporte des informations complémentaires sur ces différentes catégories de recherches, les unes soumises aux BPC, les autres exemptées de celles-ci.

§3. Les Bonnes Pratiques Cliniques, une décision du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

I. Un changement de caractère : de la recommandation à la décision

Les BPC consécutives à la loi du 9 août 2004 remplaçant le texte de 1987 devenu obsolète résultent de la décision du directeur général de l'AFSSAPS⁵⁶⁸. Elles s'imposent en référence tant aux directives européennes 2001/20 et 2005/28, à la loi dite Informatique et

⁵⁶⁵ Directive n° 2005/28 CE de la commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques.

⁵⁶⁶ Des modalités particulières sont détaillées in « *specific modalities for non commercial clinical trials* ».

⁵⁶⁷ Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre I du titre II du livre 1^{er} de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales.

⁵⁶⁸ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

Liberté du 6 janvier 1978, à l'arrêté du 23 avril 2004⁵⁶⁹, et à l'article L.1121-3 CSP concernant les « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques et médicales », à l'exception de celles évoquées plus haut (recherches non interventionnelles et recherches visant à évaluer les soins courants).

La présentation du texte permet de constater qu'il ne s'agit plus de « lignes directrices », ou de « principes » mais d'instructions très détaillées⁵⁷⁰. Elles se donnent pour but « de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches », finalité devenant une « exigence de qualité dans le domaine éthique », et à « la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches⁵⁷¹. On entend par crédibilité, l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier » les informations exprimant les résultats des recherches en référence au dossier clinique de la personne exposée à la recherche.

La décision s'efforce de compiler tous les textes législatifs et réglementaires relatifs aux recherches biomédicales portant sur des médicaments.

Deux points doivent être soulignés :

- la définition du « suivi de la recherche (monitoring ou monitoring) : activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche biomédicale et à s'assurer qu'elle est conduite, et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux Procédures Opératoires Standardisées⁵⁷², aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur » ;

- l'absence de définition de ce qu'il conviendrait de comprendre s'agissant des « risques liés à la recherche ».

Car les Bonnes Pratiques Cliniques vont connaître une évolution quant à leur contenu et leur caractère par l'intervention de cette notion de « risques liée à la recherche ».

⁵⁶⁹ Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L.5121-8 CSP.

⁵⁷⁰ Voir excessivement descriptives allant parfois jusqu'au détail, ainsi en 4.14.2 la précision « ces enveloppes devront être conçues de telle sorte qu'elles ne puissent être refermées et scellées à nouveau après ouverture ».

⁵⁷¹ La confidentialité doit donc concerner le résultat des recherches.

⁵⁷² Procédures Opératoires Standardisées : instructions détaillées, écrites, pré établies visant à uniformiser la manière d'effectuer une activité. Elles servent de référence lors des audits ou des inspections pour identifier les défauts en matière de contrôle de qualité.

II. Avantage des recommandations sur les règlements : la souplesse

Les activités des professionnels de la santé font l'objet, de nos jours, d'un nombre important de textes qualifiés de bonnes pratiques, soit émanant d'organismes publics, soit de sociétés savantes, ayant un caractère national, ou prétendant à l'international. Etienne Caniard⁵⁷³, l'auteur du rapport cité ci-dessous considérerait que ces bonnes pratiques constituaient des recommandations, ne devant pas être conçues dans un but de régulation mais comme un outil de dialogue, de responsabilisation et de diffusion de données nouvelles. C'est dans cet esprit que furent publiées les Bonnes Pratiques Cliniques, en 1987, le directeur de la pharmacie et du médicament ayant relevé, à ce moment-là : « l'avantage du système des bonnes pratiques, c'est sa souplesse, c'est de constituer des objectifs à atteindre et non une série de recettes réglementaires étroites, laissant ainsi le maximum d'autonomie et de responsabilité aux acteurs eux-mêmes ». Elles s'intitulaient par conséquent : « Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments ».

III. Le mot « clinique », facteur de confusions

Il importe, avant d'aller plus loin, de relever que les bonnes pratiques dont il est question dans cette analyse se différencient de celles visant l'exercice de la médecine ou de la prescription thérapeutique⁵⁷⁴, l'activité ainsi considérée comme recherche biomédicale n'étant pas la pratique du soin. L'usage fait ici du mot « clinique »⁵⁷⁴ ne signifie pas qu'il est question de l'intérêt du malade. Ces « bonnes pratiques » visent la qualité et l'authenticité des données scientifiques collectées lors « d'essais cliniques », et non pas les pratiques de soins dans le cadre de l'exercice médical.

Une différenciation peut être soulignée entre « normes techniques » et « règles de l'art ». (Même si pour certains auteurs les normes techniques constituent l'expression écrite des règles de l'art)⁵⁷⁵.

La définition de la « norme technique » « donnée de référence résultant d'un choix raisonné en vue de servir de base à la solution de problèmes répétitifs », trouve une application pertinente à l'assurance de qualité des essais cliniques. Il s'agit de mettre en place

⁵⁷³ E. CANIARD, Les recommandations de bonnes pratiques : un outil de dialogue, de responsabilité et de diffusion de l'innovation, Rapport au ministre de la Santé, avril 2002. E. CANIARD, ancien président de la Fédération Nationale de la Mutualité Française et membre de la Haute Autorité de Santé.

⁵⁷⁴ Bonnes pratiques de prescription, de bon usage du médicament, de dispensation du médicament en milieu hospitalier, etc. A. PENNEAU, *Règles de l'art et normes techniques*, Thèse de doctorat droit Paris I, mars 1988.

⁵⁷⁵ De *Klinein*, être couché, le mot « clinique » concerne le malade alité, et ce qu'on peut observer sur lui. Enseignement clinique : enseignement donné au chevet du malade. Il était prévu d'utiliser l'expression *Good Clinical Research Practice*, finalement non retenue.

un système référencé permettant le contrôle de chacune des étapes de l'essai. Ce système référencé étant conçu *a priori*.

Le concept de « règle de l'art » en médecine s'applique, lui, *a posteriori*. Dans le cadre du contrat de soins, le médecin prend l'engagement de délivrer des soins « conformes aux données acquises de la science ». Dès lors, si sa responsabilité est recherchée, il conviendra d'apprécier si son comportement technique était approprié, tenait compte des éléments accessibles à l'ensemble du corps professionnel, et correspondait à l'état de la technique au moment de la réalisation de l'acte, en comparaison à l'attitude d'un praticien normalement diligent.

Les Bonnes Pratiques Cliniques n'ont pas pour but de servir de référentiel pour savoir comment aurait dû être soigné un patient, mais doivent conduire investigateurs et promoteur à recueillir des données « fiables et robustes » par la mise en place d'un système de qualité. Le contrôle de qualité sera basé sur le respect de ce système dans la réalisation de l'essai, mais les BPC ne visent pas à apprécier la valeur clinique intrinsèque d'une étude. Il y a là une différenciation très nette entre recherche et soins, suffisamment rare pour être relevée.

Parallèlement à l'assurance de qualité et de l'authenticité des données scientifiques, les BPC prennent en compte le « respect de l'éthique ». Elles reprennent implicitement la plupart des recommandations de la Déclaration d'Helsinki, laquelle ne conçoit pas la réalisation d'un essai clinique sur une personne sans qu'elle y ait expressément consenti, et sans que le protocole de l'essai ait fait l'objet de l'avis préalable d'un comité indépendant.

Cette Déclaration d'Helsinki constitue des « règles rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays »⁵⁷⁶.

Il est patent, en 1987, en France, que l'expression du consentement explicite des malades à l'expérimentation qui pourrait être pratiquée sur eux est négligée par les médecins investigateurs de façon systématique⁵⁷⁷. Il n'existe pas, autrement que de façon officieuse, de comités indépendants susceptibles d'exprimer un avis sur un protocole d'essai clinique. La mention du consentement et de l'avis est un rappel fait tant aux promoteurs qu'aux investigateurs. Elle signale que les autorités françaises les prennent en compte comme une « bonne pratique ». Cette mention constitue également la condition *sine qua non* de l'acceptation de l'essai réalisé en France dans un dossier de demande d'AMM déposé aux USA.

⁵⁷⁶ Introduction à la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale.

⁵⁷⁷ Lorsqu'ils s'apprentent à réaliser une expérimentation sur l'être humain.

Car, depuis les années 1970, il est devenu évident, aux Etats-Unis, que la réalisation d'essais cliniques de médicaments s'accompagne souvent d'entorses aux droits des sujets participants, et peuvent être l'occasion de mauvaises pratiques, voire de fraudes. Les autorités fédérales ont donc mis en place une réglementation avec possibilité de contrôles et de poursuites pénales.

La démarche des autorités européennes est, elle, centrée sur des recommandations⁵⁷⁸. Leur objectif est de conduire les Etats membres à émettre des textes de portée similaire conduisant les organisateurs d'essais cliniques à élever le niveau scientifique des recherches cliniques relatives aux médicaments, à assurer que les données collectées pour l'analyse des résultats seront fiables, correctes, crédibles et pertinentes⁵⁷⁹, et que les plus hauts standards éthiques seront respectés⁵⁸⁰.

Les Bonnes Pratiques Cliniques émises par le comité des spécialités pharmaceutiques européen en 1990 n'ont pas de portée juridique, mais sont destinées à faire l'objet d'une disposition de nature juridique⁵⁸¹ au niveau communautaire.

IV. Les Bonnes Pratiques Cliniques, normes consensuelles

Parallèlement, l'éventail des dispositions visant les essais cliniques s'enrichit des Bonnes Pratiques Cliniques *ICH*, de nature purement conventionnelle, mais que les firmes pharmaceutiques ayant une activité internationale vont mettre en pratique sans attendre qu'elles acquièrent un caractère réglementaire. Il est quasiment acquis, au moment de la publication de ces Bonnes Pratiques Cliniques dans les procédures issues de la 3^{ème} réunion plénière *ICH*⁵⁸², qu'elles deviendront à terme des obligations en Europe, aux *USA* et au Japon (entités géopolitiques parties à la conférence *ICH*), et que leur prise en compte par les industriels aura pour contrepartie, d'une part la reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection des essais par les autorités, de l'autre l'acceptation des essais figurant dans les dossiers de demande d'AMM « conformes » d'une entité à l'autre, et dans les pays voisins (Canada en particulier). Elles ont une valeur de référence, mais sont considérées comme incontournables par les acteurs du développement pharmaceutique industriel.

Cette acceptation de normes techniques comme ayant un caractère obligatoire, bien que dépourvue de force juridique, s'effectue du fait des réciprocités dont elles sont porteuses. Les autorités compétentes y trouvent des garanties en termes de validité des études présentées

⁵⁷⁸ Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community, 29 décembre 1988.

⁵⁷⁹ « Dependable, correct, credible and relevant ».

⁵⁸⁰ E.F. HVIDBERG, An historical overview and actual status of clinical practices, *Drug Inf. Journal* 1994, 28 : 1089-1092, E.F. HVIDBERG, *Good Clinical Practice : The EC document 1990* in *l'Europe du médicament : réalités et ambitions*, INSERM 1990, 213 : 201-205.

⁵⁸¹ « No legal power but will become legally binding ».

⁵⁸² Proceedings of the third International Conference on Harmonisation, Yokohama 1995.

et de prise en compte des recommandations éthiques concernant les personnes participantes. Les industriels, en échange de ces garanties, peuvent espérer une AMM à moindre coût, obtenue plus rapidement dans les territoires concernés.

Ces BPC conventionnelles constituent un bon exemple de ces « normes techniques » évoquées par Benoit Frydman⁵⁸³. Elles ne sont pas le produit d'un processus de type parlementaire émanant d'une institution publique représentative mais émergent plutôt de la pratique comme une moyenne souhaitable constatée par les experts, sur laquelle s'accordent par consensus les acteurs du secteur et les porteurs d'enjeu.

Elles ne comportent pas de sanctions directes (la sanction indirecte étant le rejet d'une étude lors d'une inspection) et ne sont pas imposées aux acteurs par un caractère obligatoire. Il s'agit, de la part des acteurs industriels, d'une adhésion « volontaire, mais non spontanée ou de manière désintéressée ». La violation de ces normes ne peut donner lieu à des actions en justice, mais elles font l'objet d'une mise en pratique progressive, grâce à des audits, validés par des inspections « labellisantes ».

Elles « ressemblent à des instruments juridiques de par la fonction de régulation qui leur est assignée et qu'elles remplissent plus ou moins efficacement, mais en diffèrent radicalement par les formes et les moyens qu'elles empruntent ».

V. *Un caractère international variable*

Il est intéressant de réaliser un inventaire de la nature des Bonnes Pratiques Cliniques dans différents pays dans la décennie 1990.

Aux *USA*, la réglementation fédérale comporte déjà des dispositions relatives à la protection et au consentement des participants, à la responsabilité des promoteurs et des investigateurs, aux « *Institutionnal Review Boards* » (comités indépendants), aux conditions d'acceptabilité des données d'essais cliniques réalisés en dehors des Etats-Unis dans le cadre d'une *NDA* (*New Drug Application*) ou des obligations pesant sur les essais conduits en dehors d'un *IND* (*Investigational New Drug*). Les Bonnes Pratiques Cliniques ne font que constituer un rappel synthétique de ces dispositions, celles-ci ayant force et vigueur de façon réglementaire avec l'hypothèse de sanctions en cas d'irrespect⁵⁸⁴.

⁵⁸³ B. FRYDMAN, *Comment penser le droit global*, Conférence à l'université Paul Cézanne, Aix Marseille III, 19 janvier 2010.

⁵⁸⁴ M.E. ALLEN – M.J. VANDENBURG, *Good clinical Practice: rules, regulations and their impact on the investigator*, Br. J. Clin. Pharmac. 1991, 32: 463-465.

Au Japon⁵⁸⁵, en 1996, les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent au système de l'AMM (proche de la *NDA* américaine). Les résultats d'essais cliniques réalisés à l'étranger ne sont pris en considération qu'à la condition :

- d'être compatibles avec la pratique médicale japonaise ;
- d'avoir été réalisés par un investigateur qualifié ;
- d'avoir été conduits dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques⁵⁸⁶ et des recommandations de la Déclaration d'Helsinki ;
- d'être susceptibles d'une inspection.

Le promoteur doit garantir pour sa part qu'il dispose des données pré cliniques pertinentes, qu'il a eu recours à des investigateurs compétents exerçant sur des sites appropriés, et que les éventuels dommages susceptibles de résulter de l'essai font l'objet d'une assurance de responsabilité.

Toutefois, en avril 1997, le ministère japonais de la santé révisera la loi sur les affaires pharmaceutiques pour inclure ces Bonnes Pratiques Cliniques dans les obligations administratives juridiquement contraignantes, résultant de l'application de la loi⁵⁸⁷, et non une simple recommandation administrative.

En Europe, ainsi que précisé *supra*, il s'agit d'une recommandation du comité des spécialités pharmaceutiques. Celle-ci est différemment prise en considération par les Etats membres. Ainsi, au Royaume-Uni, les BPC constituent un engagement⁵⁸⁸ pris par l'Association des Industriels de la Pharmacie⁵⁸⁹, en relation, s'agissant des investigateurs et des questions relevant de l'éthique⁵⁹⁰, avec le *Royal College of Physicians*. Elles s'appliquent aux essais industriels (phases 1, 2, 3, 4), non à la surveillance post AMM. Mais dès lors qu'un

⁵⁸⁵ Health Policy Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare, Implementation of ethical guidelines for *clinical research*, Notif 07 30 009, 30 July 2003. T. TOMINAGA, Current status of clinical trials and good clinical practice in Japan, *Drug Inf. J.* 1997, 31: 1071-1078.

⁵⁸⁶ Les BPC issues d'*ICH* pour les études non japonaises, les BPC japonaises pour les études réalisées au Japon.

⁵⁸⁷ Legally binding, legally enforceable.

⁵⁸⁸ Souligné par nous.

⁵⁸⁹ ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry), Guidelines on Good Clinical Research Practice, 1990.

⁵⁹⁰ Voir également les guidelines: On the practice of Ethic Committees in medical research on Royal College of Physicians of London, 1990. Deux autres textes de l'*ABPI* sont à prendre en considération, les *guidelines : For medical experiments in* on patient human volunteers, 1988, et les guidelines : On compensation for drug induced injury, 1983.

essai clinique post AMM vise à tester un médicament innovant, il est recommandé⁵⁹¹ de les prendre en considération.

VI. A partir de 1988, une redondance certaine entre la loi et les Bonnes Pratiques Cliniques

En France, les Bonnes Pratiques Cliniques sont un avis publié au Bulletin Officiel, beaucoup plus sommaire que cette recommandation de l'ABPI⁵⁸⁹, mais, en décembre 1988, une loi intervient pour mettre en place un dispositif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale. Dès lors, la partie des BPC françaises destinée à « assurer le respect de l'éthique » n'a plus lieu d'être. Tout ce qui concerne le consentement à la recherche, les comités indépendants, la réparation d'éventuels dommages, relève de la loi. Toutefois, en raison des disparités existantes entre les Etats membres sur ces dispositions juridiques, mais également du fait de la structuration des BPC-ICH, la composition en deux volets va demeurer, qualité des données d'une part, éthique de la recherche de l'autre. Le caractère de simple recommandation donné aux Bonnes Pratiques Cliniques ne va pas apparaître suffisant. La Communauté Européenne se préoccupe de produire une directive relative à « l'application de Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ». S'il est constaté que « les normes de BPC sont appliquées par l'industrie pharmaceutique Elles ne sont pas appliquées de façon homogène dans les différents Etats membres qui restent compétents en matière de réglementation législative » (sic), étant entendu qu'elles ont exclusivement valeur de référence. « Il convient de transformer les principes⁵⁹² et les lignes directrices communautaires en un acte législatif communautaire à caractère contraignant⁵⁹³ », les activités de recherche clinique se déroulant de plus en plus sous forme d'études multicentriques regroupant des investigateurs relevant de différents Etats membres.

Il est parallèlement constaté que les demandes d'autorisation de mise sur le marché s'effectuent très rarement selon les procédures nationales, mais de plus en plus par l'une des procédures européennes⁵⁹⁴.

La directive du 4 avril 2001⁵⁹⁵ vise à résoudre ces questions et dispose : « les Bonnes Pratiques Cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines

⁵⁹¹ Souligné par nous.

⁵⁹² Principes : règles d'action s'appuyant sur un jugement de valeur et constituant un modèle, une règle ou un but, Dictionnaire Robert 2004.

⁵⁹³ Avis du Comité économique et social sur la « Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain », 30 mars 1998.

⁵⁹⁴ Procédure centralisée, procédure décentralisée, procédure de reconnaissance mutuelle (cf Titre Préliminaire, Chapitre 2, Section 2, Sous-section 2).

éthiques et scientifiques, reconnues au plan international qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect des bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, ainsi que la crédibilité des résultats ».

Les Etats membres « destinataires de la présente directive » sont priés d'adopter avant le 1^{er} mai 2003 « les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires ».

Le décret du 27 septembre 1990 (561), portant application de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes dans les recherches biomédicales, inclut dans le Code de la Santé Publique l'article R.5117 CSP précisant que les essais réalisés en vue de l'obtention de l'AMM comme après cette autorisation « doivent être réalisés avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire et les Bonnes Pratiques Cliniques dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé ».

Les Bonnes Pratiques Cliniques font donc l'objet, à ce moment-là, d'une disposition de nature réglementaire. L'arrêté est daté du 9 décembre 1996. S'il fait référence aux Bonnes Pratiques Cliniques dans « les normes et protocoles applicables aux essais toxicologiques et pharmacologiques, à la documentation clinique en matière d'essais des médicaments », ainsi qu'à l'article R.5118 CSP, il ne propose pas de texte définissant les principes. Le texte de référence demeure celui de 1987, ayant un caractère d'avis.

La loi du 9 août 2004⁵⁹⁶ présentée comme constituant, pour une part, la transposition en droit interne de la directive 2001/20 CE, introduit dans le Code de la Santé Publique une nouvelle rédaction de l'article L.1121-3 CSP. Cet article dispose : « Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques fixées par arrêté du ministre de la Santé sur proposition de l'AFSSAPS ». Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre chargé de la Santé, sur proposition de l'AFSSAPS. Il ne s'agit plus des « principes » de Bonnes Pratiques Cliniques mais des « règles »⁵⁹⁷ de Bonnes Pratiques Cliniques.

L'utilisation de l'indicatif présent « sont réalisées » et l'utilisation du mot « respect » tendent à donner un caractère réglementaire aux Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments⁵⁹⁸.

⁵⁹⁵ Directive n° 2001/20 du 4 avril 2001.

⁵⁹⁶ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

⁵⁹⁷ Règle : toute norme autre que juridique dont l'irrespect n'entraîne aucune sanction en dehors de la réprobation, Dictionnaire Vocabulaire juridique, G. CORNU 1996.

⁵⁹⁸ En référence à l'arrêté du 16 décembre 1975 relatif aux demandes d'AMM.

Une différence doit être faite ici entre les recherches portant sur⁵⁹⁹ des médicaments et permettant d'en évaluer le ratio risque-bénéfice, et celles utilisant des⁶⁰⁰ médicaments mais dont le but est de définir soit une stratégie thérapeutique préférable à une autre, soit une évaluation de l'intérêt d'un dispositif médical vecteur ou porteur d'un médicament. Les règles de bonnes pratiques ne seraient de toute façon obligatoires que pour les recherches portant sur des médicaments, ne constituant que des recommandations pour les autres.

Toutefois, en l'absence d'arrêté, en 2004, le texte des Bonnes Pratiques Cliniques reste toujours l'avis publié en 1987, devenu obsolète pour les professionnels du domaine. Ils se réfèrent au texte *ICH*, qui a pris le caractère de « norme »⁶⁰¹.

L'article L.1121-3 CSP est à nouveau modifié par l'ordonnance du 1^{er} septembre 2005⁶⁰² : « Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de Bonnes Pratiques Cliniques fixées par décision de l'AFSSAPS. Pour les autres recherches, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre de la santé, et par décision de l'AFSSAPS pour les produits mentionnés à l'article L.5311-1 CSP ». Il semble apparaître à la lecture de cet article trois catégories de recherches biomédicales :

- les unes portent sur le médicament et sont réalisées dans le respect des règles de Bonnes Pratiques Cliniques fixées par décision de l'Agence. Son directeur général bénéficie pour ce faire d'un transfert de compétence en matière d'élaboration de ces bonnes pratiques, dépendant initialement d'un arrêté du ministre de la Santé ;

- ce transfert de compétence opère également pour les recherches portant sur les produits mentionnés à l'article L.5311-1 CSP⁶⁰³. Il dispose que « l'Agence participe à l'application des lois et règlements », « et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation⁶⁰⁴, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique » ;

⁵⁹⁹ Souligné par nous.

⁶⁰⁰ Souligné par nous.

⁶⁰¹ Norme : le terme évoque la valeur obligatoire attachée à une règle de conduite visant d'une manière générale toutes les règles présentant ce caractère, quel que soit la source ou l'objet, Dictionnaire Vocabulaire juridique, G. CORNU 1996.

⁶⁰² Ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine.

⁶⁰³ Produits à finalité sanitaire autres que les médicaments, produits à finalité cosmétique.

⁶⁰⁴ Exploitation : tandis que les dispositions communautaires en matière de médicaments considèrent le titulaire de l'AMM, la législation pharmaceutique française vise, elle, préférentiellement, l'exploitant. « L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession gratuite, etc. ».

- les autres recherches, identifiées par élimination de celles mentionnées *supra*, relèvent, pour les Bonnes Pratiques Cliniques, d'un arrêté du ministre de la Santé, non retrouvé dans la réglementation.

On peut dès lors s'interroger sur la valeur juridique des Bonnes Pratiques Cliniques résultant de la décision de l'Agence, et portant sur les médicaments, les autres ayant une valeur de recommandation.

La décision du directeur général de l'AFSSAPS, conformément aux pouvoirs qu'il tire de l'article L.5311-1 CSP, a un caractère réglementaire⁶⁰⁵. Elle émane d'une autorité administrative agissant en vertu de la puissance publique aux fins de réaliser une tâche administrative, et constitue une déclaration unilatérale de volonté.

Le directeur général indique (art. 1) que les Bonnes Pratiques Cliniques prévues à l'article L.1121-3 CSP sont décrites en annexe, et que les dispositions de l'avis aux promoteurs et aux investigateurs publié au BO 87-32 bis sont abrogées.

§4. Place des Bonnes Pratiques Cliniques dans l'ordonnancement juridique

I. Normes techniques, normes juridiques

En dépit de l'accroissement constant des processus de normalisation, « les normes techniques sont toujours présentées par la grande majorité des juristes comme radicalement différentes des normes juridiques »⁶⁰⁶.

Les normes techniques se caractérisent avant tout comme des référentiels résultant d'un consensus auquel l'adhésion est volontaire, et seraient, par là même, dépourvues de caractère contraignant. Et c'est effectivement dans cet esprit qu'ont été publiées au Bulletin Officiel, en 1987, par la DPhM, les « Bonnes Pratiques Cliniques – Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments ». Le caractère « contraignant » découlerait des aspects contractuels de la relation promoteur-investigateur, ce dernier s'engageant à respecter les BPC.

⁶⁰⁵ Décision réglementaire : édicte une norme générale s'adressant à plusieurs personnes désignées de façon abstraite (ici, tous ceux qui présents et à venir réalisent des essais cliniques). In R. CHAPUIS, *Droit administratif général*, Montchrestien 2001, 699, p. 526.

⁶⁰⁶ L. BOYL, *Normes techniques et normes juridiques*, Dossier : la normativité, Cahiers du Conseil Constit. Janvier 2007.

Deux remarques s'imposent. D'une part, ces normes techniques comportent initialement deux parties : l'une relative aux modalités destinées à garantir la qualité des données recueillies lors des essais, l'autre concernant « l'éthique » de l'essai, visant à pallier l'absence, à ce moment-là dans la législation française, de mentions explicites relatives au consentement à l'essai des participants et à l'examen du protocole par un comité indépendant. Mais en décembre 1988, la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales est promulguée, laquelle sera rapidement accompagnée d'un important dispositif réglementaire fixant ses conditions d'application. Dès lors, la partie relative à ces deux aspects, qui va cependant demeurer dans les textes des Bonnes Pratiques Cliniques postérieurs, peut être considérée comme rendue caduque par cette disposition législative.

Dans sa décision de 2006, le directeur général de l'AFSSAPS fait référence à « l'exigence de qualité dans le domaine éthique » comme but des BPC, pour évoquer les droits, la sécurité et la protection des personnes, relevant à ce moment-là de dispositions législatives. Il participe ainsi à la confusion récurrente faite par la plupart entre normes juridiques et normes éthiques.

Ne sera considérée dans l'analyse ci-après que la seule partie ayant pour finalité « la qualité et l'authenticité des données scientifiques recueillies ».

II. Nature des Bonnes Pratiques Cliniques

Les recommandations de bonnes pratiques dans le domaine de la santé ont fait et font l'objet de maintes analyses reprenant certaines décisions des juridictions administratives.

Ces analyses ne sont pas toujours pertinentes, dès lors qu'il est question des Bonnes Pratiques Cliniques, parce qu'elles concernent, la plupart du temps, des recommandations destinées à encadrer les activités de soins (par exemple les RMO⁶⁰⁷, s'opposant aux soins et prescriptions dangereuses).

En application de la loi de décembre 1988, le décret du 27 septembre 1990 introduit dans le Code de la Santé Publique un article R.5117, renvoyant à un arrêté du ministre de la santé les principes de Bonnes Pratiques Cliniques.

Cet arrêté, pris le 9 décembre 1996 ne s'accompagne pas, en annexe, d'un document remplaçant celui de 1987. En principe, les ministres ne peuvent prendre des mesures générales par voie d'arrêté réglementaire que lorsque la loi les y autorise expressément. Ce

⁶⁰⁷ Ces Références Médicales Opposables, construites sur le mode « dans telles conditions, il n'y a pas lieu de ... » étaient des prescriptions d'abstention pesant sur les médecins conventionnés.

qui est le cas dans la présente situation. Toutefois, le texte des BPC lui-même demeurant un avis, on peut s'interroger sur son véritable caractère impératif.

Mais, parallèlement, le ministre de la Santé dispose de pouvoirs de police administrative spéciale lui permettant de prendre toute décision relative à un essai clinique dont les inspecteurs de la DPhM identifieraient le caractère de danger pour la santé publique : pouvoir de sanction à l'encontre d'opérateurs ayant méconnu leurs obligations, pouvoir de suspension ou d'interdiction de l'essai, pouvoir d'injonction.

Cet avis peut être considéré comme une circulaire, catégorie générale, « pavillon qui peut recouvrir toutes sortes de marchandises : ordres du jour, conseils, recommandations, directives d'organisation et de fonctionnement, règles de droit »⁶⁰⁸. Le juge était alors contraint d'effectuer, en cas de recours pour excès de pouvoir, une distinction entre les circulaires purement interprétatives, insusceptibles de recours et les circulaires réglementaires contre lesquelles un recours est possible. Etaient, par exemple, considérées comme des circulaires réglementaires celles soumettant la mise en œuvre des droits des administrés à des sujétions, ou l'entourant, au contraire, de garanties⁶⁰⁹.

Cette distinction circulaire interprétative/circulaire réglementaire a été reconsidérée. Un nouveau critère de recevabilité du recours pour excès de pouvoir contre une circulaire réside dans le caractère impératif ou non de la circulaire, une circulaire interprétative pouvant faire grief⁶¹⁰. « Désormais, lorsque l'interprétation que l'autorité administrative donne par voie de circulaire ou d'instruction des lois et règlements qu'elle a pour mission de mettre en œuvre présente un caractère impératif, elle est considérée comme faisant grief ». En revanche, les dispositions dénuées de caractère impératif d'une circulaire ou d'une instruction ne font pas grief.

Ce caractère impératif se traduit par l'édiction de prescriptions auxquelles les destinataires doivent se conformer.

Les BPC font l'objet, par la directive de 2001, d'une introduction dans le droit communautaire, directive transposée par la loi du 9 août 2004, l'article L.1121-3 CSP qu'elle modifie renvoyant les BPC à un arrêté du ministre de la santé, disposition n'entraînant pas un autre texte que celui publié en 1987.

⁶⁰⁸ M. LONG – P. WEIL – G. BRAIBANT – P. DELVOLVE – B. GENEVOIS, *Grands arrêts de la jurisprudence Administrative*, Sirey 1990, p. 513-523.

⁶⁰⁹ CE Ass 29 janvier 1954 – Institution Notre Dame du Kreisker Rec 64, Concl. Tricot.

⁶¹⁰ CE 18 décembre 2002 Mme Duvignères, n° 233618.

III. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un référentiel de nature réglementaire

La décision du directeur général de l'AFSSAPS du 24 novembre 2006 permet de poser la question du caractère juridique des Bonnes Pratiques Cliniques de façon plus consistante⁶¹¹. Elle s'accompagne d'une annexe, constituant un texte remplaçant celui de 1987. Ce texte affecte-t-il l'ordonnancement juridique en le modifiant par la création d'obligations supplémentaires et en entendant imposer une interprétation ? A-t-il ce caractère contraignant par lequel se caractérise la règle de droit⁶¹² ? Le directeur général de l'AFSSAPS (et aujourd'hui de l'ANSM) en produisant ce texte des BPC, détermine la conduite et l'organisation de l'assurance de qualité des données collectées lors d'un essai clinique, en « normalise »⁶¹³ les modalités, fournit un référentiel aux inspecteurs de l'Agence. L'article 3 de la décision du 24 novembre 2006 dispose, à cet égard, « le directeur de l'inspection et des établissements est chargé de l'exécution de la présente décision ».

En matière d'essais cliniques, les inspecteurs de l'agence sont compétents pour agir tant en ce qui concerne la protection des personnes que la qualité des données. Ils peuvent réaliser deux types d'inspection, soit à la requête des services de l'ANSM ayant autorisé ces recherches dans le cadre d'une demande d'AMM, soit sur toute recherche biomédicale réalisée en France⁶¹⁴. Ils ont notamment accès aux locaux (art. L.1421-2 CSP), aux données (art. L.1421-3 CSP), aux informations relatives aux essais (art. R.5121-13 CSP).

Les promoteurs et les investigateurs n'ont aucune liberté d'appréciation de ce référentiel. Les Bonnes Pratiques Cliniques affectent la réalisation des recherches et peuvent retentir sur une demande d'AMM.

L'obligation du respect des bonnes pratiques est assurée par une construction préalable : le promoteur industriel doit disposer, en sa direction générale, d'un pharmacien responsable⁶¹⁵. Celui-ci est inscrit à l'ordre des pharmaciens⁶¹⁶, à la section B, il est soumis à l'autorité disciplinaire de cette instance⁶¹⁷. Il a pour mission générale de veiller au respect de

⁶¹¹ Art. L.5322-2 « Le directeur général de l'ANSM prend au nom de l'Etat, en ce qui concerne les produits, les décisions et les mesures réglementaires prises pour l'application de ces décisions ». Ces décisions ne sont pas susceptibles d'un recours hiérarchique mais d'un recours en Conseil d'Etat.

⁶¹² Règle de droit : toute norme juridiquement obligatoire normalement assortie de la contrainte étatique, quels que soient sa source, son degré de généralité, sa portée, G. CORNU, Vocabulaire Juridique PUF 1987.

⁶¹³ J. CHEVALLIER, *Dossier : la normativité*, Cahiers du Conseil Constitutionnel, Janvier 2007 n° 21.

⁶¹⁴ Réalisés sur des médicaments, mais également « hors produit de santé », l'ANSM a compétence (circulaire du 1^{er} juin 2008 ...) à l'exception des « recherches non interventionnelles », et des « recherches en soins courants » définies par la loi santé publique de 2004, mais elle est compétente pour « les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales » résultant de la loi du 5 mars 2012.

⁶¹⁵ Cf Titre Préliminaire, Chapitre 2, Section 2, Sous-section 1.

⁶¹⁶ Art. L.4235-1 CSP.

⁶¹⁷ E. FOUASSIER, *La responsabilité juridique du pharmacien*, Masson 2002, p. 57-64.

la déontologie professionnelle ainsi que de toutes les prescriptions édictées dans l'intérêt de la santé publique⁶¹⁸. Car tout acte professionnel doit être accompli avec soin et attention selon les règles de bonnes pratiques correspondant à l'activité⁶¹⁹.

Le pharmacien responsable signe les demandes d'AMM, participe à l'élaboration du programme de recherche et d'études, organise et surveille l'ensemble des opérations... en vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique⁶²⁰.

Une inspection relevant des écarts critiques majeurs⁶²¹ peut se traduire par le rejet de données ou des résultats d'un essai, par des sanctions administratives (suspension d'un essai, refus d'une AMM), voire des sanctions disciplinaires ou pénales à l'encontre du pharmacien responsable de l'entreprise promoteur.

Disposition réglementaire pour le promoteur⁶²² dès lors qu'il est industriel du médicament, le texte des Bonnes Pratiques Cliniques peut l'être également pour le promoteur institutionnel, à ceci près que celui-ci ne poursuit qu'exceptionnellement la finalité commerciale découlant d'une demande d'AMM.

L'inspection d'une recherche biomédicale concerne naturellement les investigateurs⁶²³. Ceux-ci s'engagent, au moment de participer à un essai, à appliquer les Bonnes Pratiques Cliniques. Ils le font sous le contrôle des agents du promoteur chargés de vérifier les données conformément au système de qualité mis en place.

Les BPC ont, pour les investigateurs, vocation à permettre l'identification d'une malfaçon, laquelle peut avoir le caractère d'une infraction⁶²⁴ justifiant des poursuites pénales ou disciplinaires. Elles ont donc le caractère de disposition réglementaire pour les recherches biomédicales autres que « non interventionnelles » ou « portant sur des soins courants ».

Le règlement du 16 avril 2014, analysé plus loin⁶²⁵, définit ainsi les Bonnes Pratiques Cliniques : « un ensemble d'exigences de qualité précises du point de vue éthique et scientifique pour la conception, la conduite, l'exécution, le suivi, l'audit, l'enregistrement,

⁶¹⁸ Art. R.4235-68 CSP.

⁶¹⁹ Art. R.4235-12 CSP.

⁶²⁰ Art. 5.124-36 CSP.

⁶²¹ Majeur : conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte à la qualité et à l'intégrité des données.

⁶²² Art. L.1121-1 « La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur ».

⁶²³ Art. L.1121-1 « La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs ».

⁶²⁴ Ordonnance n° 2010-177 du 23 février 2010 « Le fait de faire obstacle aux fonctions des agents ... est puni de 6 mois d'emprisonnement et de 7500 euros d'amende ».

⁶²⁵ Partie 2, Titre 2, Chapitre 1.

l'analyse et la notification d'essais cliniques garantissant la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique ».

Le référentiel à portée pédagogique, souple, et basé sur l'adhésion des acteurs à ses principes est devenu un cadre réglementaire détaillé visant à l'exhaustivité, de caractère obligatoire, dont la prise en considération nécessite des moyens humains importants. Le règlement l'affirme, le respect des Bonnes Pratiques Cliniques est, lors de la réalisation d'un essai, aussi obligatoire que celui du protocole⁶²⁶. Principe général « un essai clinique ne peut être conduit que si (notamment) il a pour but de produire des données fiables et robustes ». Le règlement ajoute : « sans préjudice de toute autre disposition du droit de l'Union ou des lignes directrices de la Commission, le promoteur et l'investigateur, lors de l'élaboration du protocole et de l'application du présent règlement et du protocole, tiennent également dûment compte des normes de qualité et des lignes directrices de l'*ICH* en matière de Bonnes Pratiques Cliniques ... », puisque la reconnaissance mutuelle Europe/USA/Japon des dossiers d'AMM est à ce prix.

Le promoteur et l'investigateur ayant à charge de veiller à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole et aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques, il incombe au promoteur « d'informer les Etats membres concernés d'une violation grave du présent règlement (dont les principes des Bonnes Pratiques Cliniques), ou de la version applicable du protocole » dès qu'il l'a constaté au cours des suivis qu'il est tenu de faire. Ce qui, dans la réalité, le conduit à dénoncer un manquement grave de l'investigateur, disposition existant dès l'origine dans la réglementation de la *FDA*.

⁶²⁶ Chapitre VIII art. 47 « Respect du protocole et des BPC : le promoteur d'un essai clinique et l'investigateur veillent à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole et aux principes des BPC.

CONCLUSION de la Partie 1, Titre 2

En matière de qualité des données, passant du référentiel au règlement, les BPC représentent une avancée importante pour les essais entrepris par l'industrie.

S'agissant de la protection des personnes, et tout particulièrement des « comités d'éthique » et du consentement, elles souffrent d'une faiblesse constitutionnelle : leur modeste opposabilité juridique, et le fait que leur observance repose sur le promoteur industriel, incapable d'intervenir dans les rapports entre un médecin expérimentateur et son malade sujet d'expérimentation. Le promoteur industriel est mieux armé lorsqu'il met en place un essai purement cognitif.

Mais ces essais cognitifs, attendus par les autorités d'enregistrement, ne sont pas sans soulever d'importantes questions en termes de droit. Jusqu'à être réputés « interdits par la loi ». Ceci mettant promoteurs et investigateurs dans une situation d'insécurité juridique et assurancielle.

CONCLUSION PARTIE 1

Les réflexions entreprises par l'Association médicale mondiale aboutissant aux versions successives de la Déclaration d'Helsinki avaient, comme destinataires, les médecins expérimentateurs eux-mêmes.

Les résultats sont apparus suffisamment décevants pour qu'aux *USA* les politiques considèrent impératif que le contrôle des essais cliniques relève d'une réglementation ayant pour objet de garantir les droits et la protection des personnes exposées à une situation expérimentale.

A partir des principes dégagés par le rapport Belmont, considéré comme l'expression même de l'éthique de la recherche clinique, la *FDA* a produit des textes définissant les obligations des promoteurs et des investigateurs organisant des essais, le fonctionnement de comités institutionnels d'examen et les conditions du recueil de « *l'informed consent* » des personnes.

La réglementation fédérale ainsi évoquée a eu une influence notable sur la façon de travailler de certains investigateurs français, sous l'influence des firmes pharmaceutiques états-uniennes.

Parallèlement à cette dimension « éthique », se sont fait jour des préoccupations des autorités compétentes relatives à la qualité des données cliniques justifiant les AMM. Il en résulte des recommandations prenant avec le temps un caractère normatif de plus en plus marqué.

Toutefois, en France, les industriels de la pharmacie ont constaté un écart préjudiciable entre les impératifs auxquels ils étaient soumis en matière d'obtention des AMM de leurs médicaments et l'état du Droit national. Cet écart soulevait des questions non résolues par les dispositifs rappelés *supra*. La solution ne pouvait résider que dans des textes de nature législative, leur assurant des garanties en matière de responsabilité et les mettant à égalité avec leurs concurrents étrangers.

PARTIE 2 - LA CRISTALLISATION ETATIQUE DU DROIT DES RECHERCHES BIOMEDICALES, ENTRE NECESSITE D'OBTENTION DE DONNEES ROBUSTES ET PROTECTION DES PERSONNES

Les normativités étatiques dont il va être question ci-après sont celles résultant des processus législatifs et réglementaires en droit français d'une part (Titre 1), et de l'autre en droit de l'Union Européenne (Titre 2).

Le cadre juridique visant l'autorisation de mise sur le marché des médicaments comme, par extension, d'autres recherches biomédicales comporte en effet deux dispositifs en miroir, d'un côté le droit national, de l'autre la réglementation communautaire. Le premier a été d'emblée consacré à la protection des personnes dans les recherches biomédicales, le second vise en premier chef la qualité des données issues de ces activités sous l'angle des Bonnes Pratiques Cliniques.

INTRODUCTION TITRE 1

Dès le début des années 1980, pour des raisons relatives à la possibilité de commercialiser les nouvelles spécialités pharmaceutiques, les firmes se trouvent confrontées à deux difficultés particulières :

- la réglementation européenne et le décret l'intégrant dans le Code de la Santé Publique français imposent la réalisation d'études de pharmacocinétique, celles-ci, pour des raisons techniques, impliquant l'exposition de personnes à une situation expérimentale sans intérêt médical pour elles. Une telle atteinte au corps non justifiée par une finalité thérapeutique directe pourrait être qualifiée d'infraction pénale ;

- la confusion permanente faite par les médecins expérimentateurs entre la situation de soins et le caractère expérimental du traitement, l'absence d'information et de consentement précédant l'inclusion des sujets dans l'essai conduisent à des défauts en termes de qualité, susceptibles de conduire un dossier de demande d'AMM vers des difficultés d'acceptation.

Dès lors, les représentants de l'industrie pharmaceutique française, ainsi que les spécialistes impliqués dans les recherches cliniques (pharmacologues-cliniciens académiques ou industriels, thérapeutes) vont se mobiliser pour conduire les pouvoirs publics et les parlementaires à une évolution de la législation.

Depuis la parution de la version « Tokyo » de la Déclaration d'Helsinki, des réflexions relatives à l'éthique de l'expérimentation humaine, branche de la bioéthique, ont conduit à la définition de principes destinés à guider les médecins expérimentateurs. Mais si ces principes se sont avérés du plus grand intérêt du point de vue du mouvement des idées, ils ne sont que très modestement pris en considération dans la pratique, tout particulièrement s'agissant de l'information et du consentement. En outre, ils tendent à constituer une sorte de para-droit, justifiant l'absence de respect du droit commun pour les médecins expérimentateurs.

L'Administration française s'est préoccupée de concevoir un projet de loi répondant aux attentes des spécialistes, projet qui s'est heurté à l'opposition des médecins expérimentateurs comme de certaines institutions publiques, tenant à maintenir la confusion liant exercice médical et expérimentation.

Un deuxième projet, limité aux essais sans finalité thérapeutique directe, a tourné court pour des raisons de pure opportunité électorale.

La proposition de loi émanant des sénateurs Claude Huriet et Franck Sérusclat aboutira à un texte prétendant constituer une législation globale de la recherche biomédicale, mais qui n'échappera pas à une sous catégorisation liée à la diversité de cette activité scientifique.

Le Titre 1, consacré à la construction du dispositif normatif français relatif aux recherches biomédicales, envisagera successivement l'inventaire des difficultés à résoudre et leurs raisons d'être, les caractéristiques des règles éthiques apparaissant à titre palliatif, et la maturation d'un dispositif législatif.

Titre 1. LA CONSTRUCTION DU DISPOSITIF FRANCAIS

Chapitre 1. Une législation des essais cliniques, demande des industriels

La confusion opérée entre le modèle médical et le modèle expérimental, ce dernier n'étant qu'une partie individualisée de l'activité médicale, comporte deux conséquences majeures s'agissant de l'expérimentation clinique des nouveaux médicaments, l'absence chronique d'information et de consentement des personnes exposées aux situations d'essais cliniques, le caractère illicite des essais purement cognitifs, exigés toutefois de façon de plus en plus pressante par les autorités européennes, en préalable à la commercialisation des spécialités pharmaceutiques (Section 1).

Tandis que les médecins hospitaliers et certaines institutions publiques de recherche vont s'efforcer de maintenir la confusion évoquée ci-dessus, au nom de l'éthique, pour les recherches s'incluant dans une situation de soins, le Comité National d'Ethique et le Conseil d'Etat vont se déterminer en faveur des essais purement cognitifs, et proposer des conditions de réalisation (Section 2).

Mais il va apparaître nécessaire, notamment aux industriels de la pharmacie comme à l'administration compétente, qu'une législation vienne garantir tout à la fois les intérêts industriels et ceux des personnes participant aux recherches. Une proposition de loi sera déposée dans ce sens (Section 3).

Section 1. Les difficultés à résoudre

§1. Information, consentement et pratique de la médecine au XXème siècle

I. La responsabilité civile du médecin jusqu'à l'arrêt Mercier

Le concept de consentement est apparu, s'agissant de l'exercice de la médecine, dans le règlement d'un contentieux relatif à la responsabilité civile d'un médecin.

Initialement, depuis la loi de 1804, l'article 1383 du Code Civil disposant que « chacun est responsable du dommage qu'il a causé non seulement par son fait mais encore par sa négligence ou par son imprudence » définissait la faute civile. La faute pénale répondait, elle, aux articles 319 et 320⁶²⁷ du Code Pénal réprimant respectivement l'homicide et les blessures involontaires. Elle faisait mention de « maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements ».

La similitude des termes utilisés dans ces textes a conduit la doctrine à se demander si les notions d'imprudence ou de négligence recouvraient ou non le même domaine en droit civil et en droit pénal, et s'il y avait unité ou dualité de ces deux catégories de faute.

Le principe de la dualité des fautes civile et pénale a emporté l'adhésion de la Cour de Cassation tout au long du XIXème siècle jusqu'à ce que la chambre civile, par l'arrêt Brochet et Deschamp du 18 décembre 1912, consacre la théorie de l'identité (ou de l'unité ⁶²⁸) des

⁶²⁷ - Art. 319 CP : « Quiconque par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements aura commis involontairement un homicide sera puni ».

- Art. 320 CP : « S'il est résulté du défaut d'adresse ou de précaution, des blessures, coups ou maladies entraînant une incapacité plus de trois mois, le coupable sera puni ».

⁶²⁸ Le principe de l'unité des fautes a pour conséquence, lorsqu'une personne est relaxée par le juge pénal qui considère que la faute pénale n'est pas établie, d'empêcher la victime d'obtenir réparation de son préjudice devant la juridiction civile, le juge civil ne pouvant, sans contredire le juge pénal, considérer qu'il existe une faute civile. La dualité des fautes permet, au contraire, à une victime d'obtenir réparation devant la juridiction civile d'une personne ayant été relaxée par la juridiction pénale.

deux fautes, la chambre criminelle finissant par considérer, le 6 juillet 1934, par l'arrêt Gouron, que la faute pénale par imprudence se confondait avec la faute quasi-délictuelle⁶²⁹.

La responsabilité « médicale » à l'issue de la Révolution française n'est pas univoque. La loi du 19 ventôse an XI (10 mars 1803) restaurant les écoles de médecine et les diplômes, met en place deux grades de praticiens, les docteurs en médecine d'une part, les officiers de santé⁶³⁰ de l'autre. Les docteurs peuvent accomplir tout acte nécessaire à l'exercice de leur art, les officiers de santé ne peuvent pratiquer une intervention importante que sous la surveillance d'un médecin et sont restreints au traitement des maladies légères. De ces deux niveaux de compétence vont résulter deux régimes différents de responsabilité.

La responsabilité civile en matière d'exercice de la médecine telle qu'elle résulte de la loi de ventôse an XI ne s'applique qu'aux officiers de santé, lesquels doivent indemniser les conséquences graves de leurs interventions. Une action en indemnisation est recevable si « le malade a éprouvé un dommage par le fait sinon par la faute de l'officier de santé. Seulement la présomption sera contre ce dernier, et ce sera à lui de faire les preuves [nécessaires] pour repousser la responsabilité »⁶³¹.

La loi ayant accordé aux officiers de santé la possibilité de pratiquer les opérations les plus graves sous l'assistance et le contrôle d'un docteur, « on a voulu en conclure que le docteur avait pleine et entière capacité, et qu'auprès de ses malades, il ne relevait que de sa conscience et ne devait aucun compte du fait de sa pratique ».

Mais une autre vision va se faire jour chez les magistrats : le droit commun de la responsabilité civile disposant que « tout homme doit réparer le dommage arrivé par sa faute », le principe « dans sa généralité même, comprend les médecins, docteurs et officiers de santé ».

Toutefois, dans le cadre de la responsabilité résultant du Code Civil⁶³², le docteur ou l'officier de santé ne seront condamnés à des dommages et intérêts qu'à la condition que la victime prouve l'existence d'une faute lourde.

⁶²⁹ L'article 2 de la loi n° 2000-647 du 10 juillet 2000 a introduit dans le Code de Procédure Pénale un article 4-1 disposant que « l'absence de faute pénale non intentionnelle au sens de l'article 121-3 du Code Pénal ne fait pas obstacle à l'exercice d'une action devant les juridictions civiles afin d'obtenir réparation d'un dommage sur le fondement de l'article 1383 du Code Civil ».

⁶³⁰ L'officiat de santé sera supprimé en 1892.

⁶³¹ J. BRIAND – E. CHAUDE, *Manuel complet de médecine légale*, Baillière 1874, p. 40-57.

⁶³² Art. 1382 CC : « Tout fait quelconque de l'homme qui cause à autrui dommage oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer ». Devenu art. 1240 Code Civil nouveau.

Quant à la responsabilité pénale, si les articles 319 et 320 du Code « ont évidemment pour but général de punir les homicides ou les blessures arrivés par suite de contraventions aux règlements de police, il n'est assurément pas entré dans l'esprit du législateur de prononcer des peines contre la maladresse ou l'impéritie des médecins »⁶³¹ ... autrement « il eut fait un article spécial de la loi ». Les actes médicaux, même s'il peut en résulter des accidents, « n'ont pas la moindre analogie avec des coups et blessures » ... « les articles 319 et 320 ne sont donc pas applicables au médecin même lorsqu'il se serait trompé, alors même qu'il y aurait eu de sa part impéritie, pourvu qu'il ait agi avec conscience et bonne foi ». Là encore, l'analyse des magistrats va évoluer⁶³³, à la suite de différentes affaires. Les uns vont voir dans les fautes que peuvent commettre les médecins des quasi-délits « pour lesquels il y a lieu à une action civile intentée par l'individu lésé ou par ses représentants ». Les autres vont « attacher à ces fautes le caractère des délits prévus par le Code Pénal, qui donnent lieu, outre l'action civile, à une action correctionnelle, laquelle peut être intentée non seulement par l'individu lésé, mais encore lorsque celui-ci garde silence ».

Néanmoins, si « l'irresponsabilité absolue est une absurde exagération, la responsabilité, si on lui laissait trop de latitude, serait également absurde et plus funeste encore. Elle doit être restreinte à des cas extrêmement rares, et pour ainsi dire exceptionnels »⁶³⁴.

L'existence d'une responsabilité civile sur le principe de la faute quasi-délictuelle va de mieux en mieux être définie, notamment lors des jugements ayant trait au cas du docteur Thouret-Noroy. Le tribunal d'Evreux motivera ainsi la condamnation du praticien à réparer l'amputation subie par le sieur Guigne : « Attendu que si la justice doit protéger les professions libérales contre le caprice et la mauvaise humeur, ou même contre les plaintes légitimes mais légères, cette protection ne peut s'étendre aux abus graves, aux fautes contre lesquelles il n'est permis à personne de tomber ... Les articles 1382 et 1383 du Code Civil reprennent toute leur force lorsqu'il y a eu maladresse, imprudence, inattention, inobservation des règles les plus simples et les plus usuelles, et surtout lorsque, pour dissimuler ou réparer les suites de ces fautes, il a été employé des moyens perfides, dangereux ou même inefficaces ».

Le docteur Thouret-Noroy est à nouveau condamné en appel, condamnation mettant le corps médical en émoi⁶³⁵.

⁶³³ H. et L. MAZEAUD – A. TUNC, *Traité théorique et pratique de la responsabilité civile*, Montchrestien 1965, p. 54.

⁶³⁴ J. BRIAND – E. CHAUDE, *Manuel complet de médecine légale*, Baillière 1874, p. 40-57.

⁶³⁵ Les représentants de la profession rédigeront une protestation. Ayant à discuter en séance d'un projet de loi sur l'exercice de la médecine, l'Académie de médecine l'amendera ainsi le 15 février 1834 : « Les médecins et

Un pourvoi en cassation ayant été déposé par le praticien, la Cour de Cassation se prononce le 18 juin 1835 : « Attendu que l'arrêt attaqué est fondé sur la négligence du sieur Thouret-Noroy, sur sa faute grave, que les faits matériels sont du nombre de ceux qui peuvent entraîner la responsabilité civile de la part des individus à qui ils sont imputables, et qu'ils sont soumis d'après les dispositions des articles 1382 et 1383 à l'appréciation des juges ... La responsabilité civile, en matière d'exercice de la médecine, est bien de nature délictuelle ou quasi-délictuelle ».

Cependant, cette considération ne vaut que dans un sens, lors d'une mise en cause d'un médecin par un malade. Car, en matière d'honoraires médicaux impayés, un arrêt de la Chambre des requêtes⁶³⁶ du 21 août 1839 avait admis une action contre un patient, retenant en la circonstance l'existence d'un lien contractuel entre le patient et son médecin, permettant sur cette base une action en paiement, sans qu'il en résulte une obligation à la charge du médecin vis-à-vis du malade. Il est, par conséquent, apparu illogique de reconnaître l'existence d'un contrat lorsque le prix dû n'était pas payé, et de le nier lorsque le patient reprochait au médecin un dommage.

II. L'arrêt Mercier du 20 mai 1936

Patiente du docteur Nicolas, souffrant de rhinorrhées chroniques, madame Mercier reçoit, courant 1925, un traitement par rayons X, procédé admis à cette époque. Survient à distance une radiodermite des muqueuses de la face conduisant, en 1929, madame Mercier à demander réparation du préjudice ainsi causé, qu'elle attribue à une faute du docteur Nicolas. Elle se voit, en première instance, opposer la prescription édictée par les articles 637 et 638 de l'ancien Code d'instruction criminelle⁶³⁷, les faits étant qualifiables de blessures par imprudence, et la prescription de l'action civile suivant celle de l'action publique, soit trois ans. Les faits à l'origine du dommage remontant à quatre ans, madame Mercier arrive un an trop tard.

Les époux Mercier faisant appel, la Cour d'Appel d'Aix-en-Provence refuse, le 16 juillet 1931, d'appliquer cette prescription triennale, en considérant que l'action en justice « tenait son origine, non du délit de blessure par imprudence prétendument commis par le

chirurgiens ne sont pas responsables des erreurs qu'ils pourraient commettre de bonne foi dans l'exercice consciencieux de leur art. Les articles 1382 et 1383 du Code Civil ne leur sont point applicables dans ce cas ».

⁶³⁶ La Chambre des requêtes de la Cour de Cassation, disparue par la loi du 22 juillet 1947, avait pour fonction de filtrer les pourvois devant être jugés par la Chambre Civile. Elle était petit à petit devenue une véritable Chambre civile.

⁶³⁷ Cour Cass. Civ. 18 décembre 1912 : « L'action civile en responsabilité d'un fait qualifié délit par la loi pénale se prescrit par trois ans, comme le délit lui-même, quand il s'agit de la responsabilité d'une blessure par imprudence. Le délit se confond avec la faute sans que le juge du fait puisse écarter le délit et par suite, la prescription qu'il entraîne a raison de la légèreté de la faute, et ne retenir qu'un quasi-délit civil ».

praticien, mais du contrat antérieurement conclu entre celui-ci et ses clients ». L'intérêt de cette catégorisation était d'étendre la prescription à celle prévue pour la responsabilité contractuelle, soit trente ans. L'action en réparation devenait recevable.

La Chambre civile de la Cour de Cassation⁶³⁸ validera cette analyse : « Attendu qu'il se forme entre le médecin et son client un véritable contrat comportant, pour le praticien, l'engagement sinon bien évidemment de guérir le malade, ce qui n'a d'ailleurs jamais été allégué, du moins de lui donner des soins non pas quelconques, mais consciencieux, attentifs, et réserve faite des circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science ; que la violation même involontaire de cette obligation contractuelle est sanctionnée par une responsabilité de même nature, également contractuelle ; que l'action civile, qui réalise une telle responsabilité ayant ainsi une source distincte du fait constitutif d'une infraction à la loi pénale, et puisant son origine dans la convention pré existante échappe à la prescription triennale de l'article 638 du Code d'Instruction Criminelle ». Sera dès lors désigné comme responsable non pas le médecin imprudent ou négligent, mais celui qui n'a pas exécuté son obligation contractuelle.

III. Les conséquences de l'arrêt Mercier

Gérard Memeteau⁶³⁹ va considérer l'arrêt Mercier comme « le grand arrêt du droit médical⁶⁴⁰, cette expression étant exemptée d'exagération. Sur le principe qu'il a dégagé s'est édifié, ou du moins consolidé, le droit médical libéral ... Il y a de l'utilitarisme dans cet arrêt ».

L'analyse qu'il en fait permet d'en relever certaines imprécisions. Le contrat de soins suppose un échange de consentement, lequel, pour être valide, nécessite une information préalable. Dans sa formulation : « il s'agit d'un échange de volonté consensuel où l'écrit n'est pas une condition de validité. Les obligations du médecin sont apparentes, des soins consciencieux attentifs et réserve faite des circonstances exceptionnelles conformes aux données « acquises »⁶⁴¹ de la science ».

L'arrêt ne dit mot des obligations du malade. On sait que celui-ci a l'obligation d'acquitter des honoraires (sauf soins gratuits, éventualité possible). Il a pu être évoqué que le

⁶³⁸ C. Cass. civ. 20 mai 1936, Dr Nicolas c/ Epoux Mercier, DP 1936, 1, 99, Concl. Matter rapp. Josserand.

⁶³⁹ G. MEMETEAU, *Le droit médical*, Litec 1985, p. 280-285.

⁶⁴⁰ Défini selon cette citation, que l'on peut toutefois discuter, du professeur Louis Roche : « La médecine légale c'est le droit vu par les médecins, et le droit médical, la médecine vue par les juristes ». In D. THOUVENIN, *Hommage au professeur Louis Roche*, Juin 2007.

⁶⁴¹ Cette expression « acquises » deviendra « actuelles » sans que cela ne change fondamentalement le sens de l'obligation.

patient doit suivre les conseils et les prescriptions que le médecin lui prodigue, mais on n'imagine pas le recours à une exécution forcée. Le malade ne dispose pas d'un droit de guérison, en l'absence d'un engagement de guérir le malade. Le médecin est tenu à une obligation de moyens, conduisant le malade recherchant sa responsabilité à démontrer la faute, c'est-à-dire le fait que les moyens nécessaires n'ont pas été mis en œuvre.

L'arrêt Mercier s'abstient de définir le contrat de soins. Un consensus s'est fait pour considérer qu'il s'agit d'un « contrat innominé », « affirmant ainsi l'originalité de la profession libérale ». Autre qualification, il s'agirait d'un contrat « *sui generis* », ces appellations indiquant que le contrat d'une part n'est pas décrit dans le Code Civil, de l'autre que la situation juridique ainsi constituée est d'une singularité empêchant tout classement dans une catégorie déjà répertoriée⁶³⁹.

Dès lors que la relation médecin-malade est qualifiée de contrat, elle cesse d'être une rencontre de circonstance pour devenir une situation juridiquement organisée. Elle obéit, par conséquent, aux quatre conditions prévues par l'article 1108 du Code Civil⁶⁴² pour que le contrat soit valide :

- « le consentement de la partie qui s'oblige ;
- sa capacité à contracter ;
- un objet certain qui forme la matière de l'engagement ;
- une cause licite dans l'obligation ».

Le consentement de la partie qui s'oblige repose sur :

- pour le médecin, une offre considérée comme permanente de pratiquer des soins (avec la possibilité de refuser de prendre en charge un malade, sauf urgence, soins en cours, ou réquisition) ;

- pour le malade, le consentement aux soins, que le médecin a l'obligation de recueillir, consécutivement à une information.

La Cour de Cassation⁶⁴³ a précisé que « le praticien, avant de réaliser une opération sur son patient, est tenu, sauf cas de force majeure, d'obtenir son consentement, et, qu'en violant

⁶⁴² Devenu l'article 1128 du Code Civil nouveau, l'objet et la cause devenant « un contenu licite et certain ».

⁶⁴³ C. Cass. Parcelier c/ Teyssier, 28 janvier 1942.

cette obligation, il commet une atteinte grave aux droits du malade, et manque à ses devoirs proprement médicaux ».

Elle a également estimé que le médecin en matière d'information, pouvait, au lieu de l'emploi d'une terminologie scientifiquement exacte, ne donner qu'une information simple, approximative, intelligible et loyale, permettant à la malade de prendre sa décision⁶⁴⁴.

Tout ceci étant rappelé concernant le contrat de soins, l'information et le consentement du malade, il convient de souligner, avec Dominique Thouvenin quelques spécificités.

« Traditionnellement le consentement est une condition de validité des contrats ; cela signifie que s'il n'existe pas ou a été vicié, chaque partie au contrat peut demander sa nullité. Appliquée au contrat de soins, cette règle devrait entraîner son annulation si le malade qui n'a pas consenti engage un procès. Or, jamais cette solution n'a été retenue ». Les juges ont considéré ici que le fait pour le médecin de ne pas avoir obtenu le consentement du malade avant de réaliser l'acte médical constituait un manquement fautif à son obligation contractuelle⁶⁴⁵.

« On a transformé une condition de validité du contrat en simple prestation contractuelle. Du reste, les termes utilisés dans les décisions relatives à cette question sont révélateurs : elles ne disent pas que les consentements ne sont pas échangés, mais que le médecin, en n'obtenant pas le consentement, a mal exécuté son contrat. Au fond, cela signifie que le médecin est chargé de vérifier que son patient est d'accord sur ce qu'il lui propose ». L'usage admet que l'information est exprimée de façon orale, le consentement étant également oral, voire tacite.

⁶⁴⁴ C. Cass. ch. civ. 1 21 février 1961 – Dame Augamarre. Les faits : atteinte d'un mucocèle, opérée avec dans les suites des complications, la veuve X reprochait au chirurgien de lui avoir donné le diagnostic de sinusite frontale au lieu de mucocèle, le docteur Y alléguant qu'il avait employé un mot plus compréhensible en la circonstance, sinon exact.

⁶⁴⁵ D. THOUVENIN, *Les règles juridiques de la responsabilité médicale*, Journée d'enseignement post universitaire, Anesthésie réanimation Mars 1991.

Une différence est apparue dans le Code de la Santé Publique en matière de responsabilité : sont considérés comme des actes médicaux ceux ne présentant pas le caractère d'un acte courant et de caractère bénin et ne pouvant être pratiqués que par les docteurs en médecine, ou par des auxiliaires sous la responsabilité et la surveillance directe d'un médecin, et les actes de soins « les actes présentant le caractère d'un acte courant et de caractère bénin » pouvant être « exécutés par des auxiliaires médicaux qualifiés et uniquement sur prescription du médecin mais en dehors de la présence de celui-ci ».

Les fautes relatives aux manquements à l'obligation d'information et de consentement sont classiquement dénommées « manquements au devoir d'humanisme médical », comme par exemple, in : R. SAVATIER, *La responsabilité médicale en France (aspects de droit privé)*, Revue internationale de droit comparé 1976, 28-3 : 493-510.

IV. *Information, consentement et Code de déontologie médicale*

Jusqu'au début des années 2000, la déontologie constituait « l'instrument exclusif de l'organisation juridique des relations des professionnels de santé avec l'ensemble de leurs interlocuteurs »⁶⁴⁶.

La définition des règles déontologiques a pu varier selon les auteurs et le moment. Ainsi René Savatier, reliant règles déontologiques et discipline professionnelle, précise : « C'est sous forme de droit disciplinaire que la déontologie est entrée dans le droit positif », « l'autorité de la profession sur sa discipline déontologique implique la compétence de juridictions professionnelles pour statuer sur le contentieux soulevé par cette discipline »⁶⁴⁷.

Gérard Cornu⁶⁴⁸ voit dans la déontologie « l'ensemble des devoirs inhérents à l'exercice d'une profession libérale et le plus souvent définis par un ordre professionnel », renvoyant aux termes « disciplinaire, conscience, honneur ».

Jacques Mourgeon⁶⁴⁹, dans son appréciation de la déontologie, considère qu'une « signification juridique s'ajoute à une signification morale pour faire de la déontologie l'ensemble des règles (écrites ou non) déterminant les devoirs d'une personne (physique ou morale) considérée en tant que membre d'une communauté, règles s'appuyant sur des sanctions dont la mise en œuvre relève de cette communauté ».

Jean-Pierre Almeras et Henri Pequignot⁶⁵⁰ rappellent : « la règle déontologique médicale ... est une règle de droit », le Code de déontologie étant un décret pris en Conseil d'Etat « ne s'appliquant directement qu'aux seuls professionnels », et énonçant des devoirs professionnels⁶⁵¹.

Le Code de déontologie médicale énumère donc, après les devoirs généraux des médecins, les devoirs de ceux-ci envers les patients

⁶⁴⁶ J. MORET-BAILLY – D. TRUCHET, *Droit des déontologies*, PUF, Themis droit 2016, p. 172.

⁶⁴⁷ R. SAVATIER, *Déontologie*, Encyclopedia Universalis tome 7 - 2002, p. 110-113.

⁶⁴⁸ G. CORNU, *Vocabulaire juridique*, PUF 1996.

⁶⁴⁹ J. MOURGEON, *La déontologie de l'université, Déontologie et droit*, Presse de l'institut d'études politiques de Toulouse 1994, p. 177.

⁶⁵⁰ J.P. ALMERAS – H. PEQUIGNOT, *La déontologie médicale*, Litec 1996, p. 7-62.

⁶⁵¹ Depuis 2004, les Codes de déontologie des professions de santé sont intégrés à la partie réglementaire du Code de la Santé Publique.

A cet égard, remarquent Joël Moret-Bailly et Didier Truchet : « Les logiques portées par les déontologies des professions de santé sont héritières de moments ou de conceptions marquants dans l'histoire des professions dont elles portent la trace. Dans cette perspective, les déontologies, et au premier rang d'entre elles la déontologie médicale, constituent la matière et contiennent toujours les principes défendant une certaine conception de la médecine et de la pratique libérale »⁶⁵².

S'agissant de l'information et du consentement du patient dans la relation de soins, les analyses seront longtemps imprégnées de la déclaration faite par le premier président de l'Ordre des Médecins, Louis Portes⁶⁵³ : « Face au patient inerte et passif, le médecin n'a en aucune manière le sentiment d'avoir affaire à un être libre, à un égal, à un pair, qu'il puisse instruire véritablement. Tout patient est, et doit être pour lui, comme un enfant à apprivoiser, non certes à tromper, un enfant à consoler, non pas à abuser, un enfant à sauver ou simplement à guérir à travers l'inconnu des péripéties, l'acte médical normal n'étant essentiellement qu'une confiance qui rejoint librement une conscience, le consentement éclairé du malade, à chaque étape de ce petit drame humain, n'est en fait qu'une notion mythique⁶⁵⁴ que nous avons vainement cherché à dégager des faits. Le patient, à aucun moment ne connaissant, au sens exact du terme, vraiment sa misère, ne peut consentir ni à ce qui lui est affirmé, ni à ce qui lui est proposé, si du moins nous donnons au mot consentement sa signification habituelle d'acquiescement averti, raisonné, lucide et libre ». Au reste, Louis Portes ne voulait pas entendre parler d'une régulation par le droit des rapports du médecin et de son patient.

Les différentes versions du Code de déontologie médicale vont reprendre ces considérations, avec toutefois une évolution progressive vers un plus grand respect de l'autonomie du patient et une diminution notable de la marge d'appréciation personnelle du médecin :

- le Code de déontologie du 27 juin 1947 dispose, article 31 : « Un pronostic grave peut légitimement être dissimulé au malade. Un pronostic fatal ne doit lui être révélé qu'avec la plus grande circonspection ».

⁶⁵² J. MORET-BAILLY – D. TRUCHET, *Droit des déontologies*, PUF, Themis droit 2016, p. 175.

⁶⁵³ L. PORTES, Discours à l'Académie des sciences morales et politiques 1950. A la recherche d'une éthique médicale, Masson 1954, p. 155.

⁶⁵⁴ La loi du 4 mars 2002 prendra le contrepied de cette position illustrant le « paternalisme médical ». L'article L.1111-4 CSP dispose : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte-tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé ... Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment ».

E. TERRIER, *Déontologie médicale et droit*, Université de Montpellier I, Thèse de droit, 25 octobre 2002, p. 355.

Une information spécifique est prévue « en cas de traitement très onéreux, en éclairant le malade ou sa famille sur les sacrifices qu'il comporte et les avantages qu'ils peuvent en espérer ».

- le Code de 1955 conserve la même possibilité de restriction par son article 34 ;

- pour le Code de 1972 : « Un pronostic grave peut légitimement être dissimulé au malade » ... (art. 34). Mais le fait de « tromper la bonne foi des praticiens ou de la clientèle en leur présentant comme salubre ou sans danger un procédé insuffisamment éprouvé est une faute grave » (art. 25) ;

- le Code de 1979 formule différemment : « Pour des raisons légitimes que le médecin apprécie en conscience, un malade peut être laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave » (art. 42).

Les commentaires de ce Code précisent, s'agissant de l'article 7⁶⁵⁵ : « Le malade a le droit de se soumettre ou de ne pas se soumettre aux examens et à la thérapeutique qui lui sont proposés (et non imposés). Ce consentement du malade est une exigence déontologique fondamentale. La médecine ne saurait être autoritaire. Elle respecte la liberté du malade ». Mais, parallèlement, ils abordent la question du consentement de la façon suivante : « Le consentement qu'exigent les juristes devrait être, selon leur formule « libre et éclairé ». S'il ne l'est pas, surgit aussitôt l'accusation de « paternalisme médical » ou « d'impérialisme médical »⁶⁵⁶. Or, il est quasi impossible, « dans beaucoup de cas, que le consentement soit tout à fait bien éclairé, sans parler du climat d'angoisse qui l'empêche d'être tout à fait libre ... Sauf dans les cas très simples, il n'est pas question de tout dire, pour plusieurs raisons dont la première est que le médecin ne sait pas tout, que la médecine n'est pas une science mathématique, que les complications d'une maladie sont souvent imprévisibles ... Très souvent en fait, le consentement que donne le patient à son médecin est plus affectif qu'éclairé. Ce n'est pas un abandon inconditionnel, ni un blanc-seing, mais c'est une confiance dont le médecin ne peut se passer ».

- le Code de déontologie de 1995 comporte un article 36⁶⁵⁷ ainsi commenté : « Le malade a le droit d'accepter ou de refuser les examens et la thérapeutique qui lui sont proposés et non imposés. Cette liberté du malade est une exigence éthique fondamentale, corollaire du devoir d'information. L'information du malade est en effet la condition

⁶⁵⁵ Art. 7 C.D. 1979 : « La volonté du malade doit toujours être respectée dans toute la mesure du possible ».

⁶⁵⁶ Ordre national des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale 1987, p. 24-26.

⁶⁵⁷ Art. 36 C.D. : « Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposé. Le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences ».

préalable de son consentement, conséquence qu'il tire de cette information. Le fait d'intervenir sur un patient contre son consentement est pour un médecin une faute déontologique qui l'expose à une sanction disciplinaire et engage sa responsabilité civile ». Le texte dit bien « contre son consentement » et non pas « sans son consentement »⁶⁵⁸.

Certaines publications donnent à la responsabilité civile une connotation déontologique en catégorisant les fautes commises au cours du contrat de soins en « violation d'un devoir d'humanisme médical » d'une part, et de « faute technique de l'autre »⁶⁵⁹. Une explication a pu être donnée : « Le devoir d'humanisme est le pilier théorique de la pratique de l'art médical ... aussi est-il considéré classiquement comme l'une des obligations les plus importantes nées du contrat médical »⁶⁶⁰. « Par-delà les grands principes, c'est dans le manquement du consentement du patient que cette faute est le plus souvent caractérisée ». D'autres catégorisations ont pu être retenues, ainsi par Jean-Marie Auby⁶⁶¹ qui identifie, dans la responsabilité civile du médecin, deux catégories de fautes : « celle concernant les obligations professionnelles du médecin en dehors de l'exercice de la technique médicale, et celle concernant l'exercice de cette technique ».

Déontologie et droit commun sont certes séparés, et l'application de ce principe a permis longtemps d'affirmer que les Codes de déontologie n'avaient qu'une portée professionnelle, les manquements n'entraînant qu'une sanction disciplinaire. Mais « la jurisprudence, en s'emparant des obligations pesant sur le professionnel médical, a donné naissance à de nouvelles obligations civiles, qu'il rattache aux obligations pré existantes, érigeant ces manquements »⁶⁶².

D'une façon générale, de nos jours, « un manquement déontologique constitue nécessairement une faute civile »⁶⁶².

Le Code de déontologie médicale de 1995 définit l'information de façon voisine de celle de la jurisprudence : « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses

⁶⁵⁸ Ordre national des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale 1996, p. 150.

⁶⁵⁹ J. PENNEAU, *Médecine*, Répertoire Dalloz civil 1982, p. 41-48.

Responsabilité médicale, Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie 1988, feuillet 18, p. 2158-2162.

A. CASTELLETTA, *Responsabilité médicale*, Dalloz 2002, p. 30.

⁶⁶⁰ E. TERRIER, *Déontologie médicale et droit*, Thèse de droit privé, Montpellier I, 25 octobre 2002, p. 401-402.

⁶⁶¹ J.M. AUBY, *Le droit de la santé*, PUF 1981, p. 364.

⁶⁶² J. MORET-BAILLY, Règles déontologiques et fautes civiles, D. 2002 : 2820. A. ROBERT, Un manquement déontologique constitue nécessairement une faute civile, D. 2011, 40 : 2782-2783.

explications et veille à leur compréhension. Toutefois, dans l'intérêt du malade et pour des raisons légitimes que le praticien apprécie en conscience, un malade peut être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave ... » (art. 35). « Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas » (art. 36).

Jusqu'au Code de déontologie médicale de 1995, le caractère obligatoire du consentement n'est pas précisé nettement, avec, en revanche, une possibilité pour le médecin de s'abstenir d'une information précise et complète, en conscience et pour des raisons légitimes qu'il lui appartient d'apprécier, lors d'un diagnostic ou d'un pronostic grave. Et le Code de 1995 admet sans difficulté le recueil du consentement à l'issue d'une information tronquée, dans certains cas.

Cette exception à l'obligation d'information, partant du principe que « toute vérité n'est pas bonne à dire », va donner lieu à de nombreux débats chez les médecins et une application au-delà de ce qu'en dispose, dès l'origine, le Code de déontologie. Le traité de Droit médical de Léon Derobert⁶⁶³ en rend compte, en opposant une conception humaniste de l'acte médical, où « le malade apparaît comme un être attaqué, terrassé, en proie à la solitude de son angoisse » que, dans son intérêt, le médecin doit protéger, y compris par le silence ou la restriction mentale, à une conception juridique où « l'activité médicale est conçue comme l'exécution d'obligations qui ne sont pas seulement morales, mais juridiques ».

« Grande serait la tentation pour le praticien de l'acte médical de se placer au-dessus des règles de droit », souligne Léon Derobert, mais, citant le doyen Savatier, il ajoute : « cette tentation méconnaît cette mission même qui est juridique, et comprend des obligations dont sa responsabilité est le reflet ».

Cependant, si le devoir du médecin d'informer le patient est retenu, reste encore, pour le médecin, la possibilité d'interpréter cette information, de la nuancer ou de la tronquer s'il considère que « le malade est physiquement ou intellectuellement hors d'état de la comprendre » ... ou encore s'il apparaît manifeste que la révélation aggraverait sensiblement l'état du malade. Conditions qu'il est libre d'apprécier « en conscience ». Revendication issue de la « tradition médicale »⁶⁶⁴.

⁶⁶³ L. DEROBERT, *Droit médical et déontologie médicale*, Flammarion Médecine-sciences 1974, p. 139.

⁶⁶⁴ J.M. AUBY, *Le droit de la santé*, PUF 1981, p. 325.

S'agissant de la vérité due au malade, il convient de relever que jusqu'à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, le patient n'a accès à son dossier médical personnel que par l'intermédiaire d'un médecin ce, selon l'argumentation en usage, afin de lui épargner des informations anxiogènes.

L'obligation de tenir, en exercice libéral, une fiche d'observation pour chaque patient résulte de l'article 45 du Code de déontologie de 1995.

Le passage d'un manquement essentiellement déontologique au rang de faute de nature juridique, est un mécanisme tout particulièrement visible pour le devoir d'humanisme du médecin⁶⁶⁵.

Il n'est cependant pas interdit de penser que, dans le concept de « devoirs médicaux », la Cour de Cassation n'opère aucune distinction entre ce qui relève de la technique et ce qui relève de l'humanisme. Si les devoirs techniques (soins consciencieux, attentifs et conformes aux données actuelles de la science) s'apprécient en référence au « bon praticien » normalement instruit et diligent, la marge d'appréciation en ce qui concerne l'information et le consentement est limitée par la jurisprudence⁶⁶⁶.

V. *Consentement, information et hôpital public*

Le modèle contractuel évoqué *supra* est valide s'agissant de clients. Le malade hospitalisé dans un hôpital public n'est pas un client, mais un usager du service public de soins. Ses rapports avec l'administration de l'hôpital ne sont pas régis par un accord de volonté mais déterminés par différents dispositifs réglementaires. A l'exception de l'exercice médical privé possible au sein de l'hôpital public sous certaines conditions, les médecins ne peuvent avoir avec les patients des relations contractuelles, puisqu'ils sont agents du service public.

La situation de l'usager est une situation légale et réglementaire de droit public. Le malade hospitalisé est soumis à la réglementation de l'établissement où il séjourne, comme

⁶⁶⁵ Pour Dominique Thouvenin (antérieurement à la loi de 2002) la distinction, s'agissant des fautes susceptibles d'engager la responsabilité civile du médecin sont à considérer vis-à-vis du contrat. « Les manquements aux obligations nées du contrat sont alors de deux types : préalablement à la formation du contrat, il a l'obligation de fournir à son client les éléments nécessaires pour que ce dernier puisse effectuer un choix en toute connaissance de cause, et il doit vérifier que son patient a bien compris ce qu'on lui propose ; dans l'exécution du contrat, il a l'obligation de lui fournir des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données actuelles de la science ». In D. THOUVENIN, La responsabilité médicale, analyse des données statistiques disponibles et des arrêts rendus par la Cour de Cassation et le Conseil d'Etat de 1984 à 1992, Méd. Sciences Flammarion, 1995, p. 38.

Du point de vue de la responsabilité civile du médecin, l'arrêt du 13 mars 1997 de la Cour de Cassation (1^è civ.) précise que « la méconnaissance des dispositions du Code de déontologie médicale peut être invoquée par une partie à l'appui d'une action en dommages et intérêts contre un médecin, et il n'appartient qu'aux tribunaux de l'ordre judiciaire de se prononcer sur une telle action à laquelle l'exercice d'une action disciplinaire ne peut faire obstacle ». S'agissant d'une action à l'encontre d'un gynécologue obstétricien ayant procédé, malgré des contre-indications tenant à l'âge et aux antécédents d'une patiente, à une induction ovarienne et au déclenchement prématuré de l'accouchement, exposant cette personne à un danger sans justification thérapeutique.

⁶⁶⁶ B. HOERNI – J.P. BOUSCHARAIN, Arrêt Teyssier de la Cour de Cassation 28 janvier 1942 : quelques remarques sur une décision oubliée, Histoire des Sc. Méd. 2001, XXXV, 3 : 299-304.

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 « relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé » intervient « dans un champ traditionnellement régi par les déontologies, notamment en ce qui concerne la question, centrale, de l'information des patients » ... « Il apparaît clairement que le législateur a bien entendu, dans cette loi, exclu l'application des règles déontologiques de la régulation de l'information des patients par les professionnels de santé ». J. MORET- BAILLY, Les rapports entre la loi et les déontologies des professions de santé après le 4 mars 2002, RDSS 2003, 4 : 581-589.

aux mesures prises par les autorités administratives ou le médecin chef de service, ce qui n'a toutefois pas pour conséquence de le priver de ses droits fondamentaux, droits civils, et, sous certaines réserves, exercice des libertés publiques.

Que ce soit en exercice libéral ou hospitalier, « il serait inexact de croire que cette obligation du médecin (devoir de respecter la volonté du malade) résulte de l'existence d'un contrat médical : certes, la médecine humaniste repose sur l'idée d'un contrat médical à la formation duquel le patient doit consentir, mais, dans le cadre de la médecine hospitalière, les obligations du médecin à l'égard du malade hospitalisé restent, pour l'essentiel, les mêmes que celles dont il est tenu envers le malade soigné en clientèle privée. Ainsi, le respect de la volonté du malade est une règle de portée générale permettant de sauvegarder la liberté de décision du patient »⁶⁶⁷.

En matière de responsabilité relative à un éventuel dommage résultant d'un acte de soins, le principe est celui d'une responsabilité administrative de droit commun écartant l'application des règles du Code Civil⁶⁶⁸. Les tribunaux administratifs sont compétents pour se prononcer en analysant la responsabilité éventuelle⁶⁶⁹ par référence au service public de soins⁶⁷⁰. Ce n'est pas la responsabilité individuelle du médecin qui est recherchée, mais celle de l'établissement hospitalier public⁶⁷¹.

Les médecins hospitaliers publics n'en sont pas moins soumis aux devoirs énoncés par le Code de la déontologie médicale, et tenus par conséquent d'en observer les dispositions dans leur exercice, notamment en ce qui concerne l'information et le consentement des patients⁶⁷². Ils sont en effet inscrits à l'Ordre des médecins, condition *sine qua non* de l'exercice de la profession⁶⁷³.

⁶⁶⁷ R. NERSON, *Le respect par le médecin de la volonté du malade*, Revue de l'Univ. des sciences sociales de Toulouse 1978, 31 : 853-880.

⁶⁶⁸ Tribunal des conflits 8 février 1873, Arrêt Blanco.

⁶⁶⁹ Tribunal des conflits, arrêt Chilloux et arrêt Isaad Slimane, Rec. Conseil d'Etat 25 mars 1957.

⁶⁷⁰ La notion de service public hospitalier a été étendue par la loi du 31 décembre 1970 aux organismes privés participant à l'exécution du service public.

⁶⁷¹ L'arrêt Pelletier est à l'origine de la distinction entre faute personnelle et faute de service fondant le partage de responsabilité entre l'administration et ses agents, en cas de faute causant des dommages à un tiers - T. Conflits 30 juillet 1873, Arrêt Pelletier.

⁶⁷² Le médecin hospitalier, en cas de manquement à ses obligations d'agent public, s'expose à des sanctions disciplinaires dans les conditions fixées par son statut. Il peut également, inscrit à l'Ordre des médecins, faire l'objet de dispositions résultant de l'article L.418 CSP devenu L.4124-2, avec quelques modifications : s'agissant des poursuites disciplinaires devant les juridictions de l'Ordre, les poursuites pour des actes de sa fonction publique ne peuvent être engagées qu'à la demande du ministre de la Santé, du directeur départemental des Affaires sanitaires et sociales ou du procureur de la République.

⁶⁷³ Art. L.356-3 CSP devenu L.4111-1.

Antérieurement à 1990, l'information sur l'état de santé du patient hospitalisé est régie par deux dispositions :

- la première impose que les personnes hospitalisées doivent être informées, en particulier du nom des personnes appelées à leur donner des soins. S'agissant de leur état de santé⁶⁷⁴, « le médecin chef de service ou les médecins du service doivent donner aux malades, dans les conditions fixées par le Code de déontologie⁶⁷⁵, les informations sur leur état qui leur sont accessibles. Dans toute la mesure du possible, les traitements et soins proposés aux malades doivent aussi faire l'objet d'une information de la part du médecin ».

« Lorsque les malades n'acceptent pas le traitement, l'intervention ou les soins qui leur sont proposés, leur sortie, sauf urgence médicalement constatée nécessitant des soins immédiats, est prononcée par le directeur après signature par l'hospitalisé d'un document constatant son refus d'accepter les soins proposés. Si le malade refuse de signer ce document, un procès-verbal de ce refus est dressé »⁶⁷⁴⁶⁷⁴ ;

- la seconde disposition prévoit que le chef de service doit indiquer par lettre au médecin désigné par le malade ou sa famille, les moyens lui permettant de s'informer sur l'état de santé du patient, ou de recevoir toute information qu'il jugera utile. Le malade ne peut avoir qu'un accès indirect à son dossier hospitalier⁶⁷⁶ (disposition de règle antérieurement à la loi du 4 mars 2002).

L'information due au malade au cours de son hospitalisation est donc limitée à « ce qui lui est accessible », le médecin soignant étant celui qui apprécie l'accessibilité intellectuelle, celle relative aux soins et traitements étant effectuée « dans toute la mesure du possible ».

Ces deux articles du décret de Janvier 1974 conduisent à considérer que l'acceptation du traitement par le patient va de soi, le refus entraînant une mesure administrative de fin d'hospitalisation. Le Code de déontologie rappelle que le médecin, libéral ou hospitalier, « doit s'efforcer d'obtenir l'exécution du traitement », ce qui suppose, de sa part, des

⁶⁷⁴ Décret n° 74-27 du 14 janvier 1974 relatif aux règles de fonctionnement des centres hospitaliers et des hôpitaux locaux, Art. 40-41-42.

⁶⁷⁵ Le Code de déontologie de 1972 dispose :

- Art. 29 : Après avoir formulé un diagnostic et posé une indication thérapeutique, le médecin doit s'efforcer d'obtenir l'exécution du traitement. En cas de refus, il peut cesser ses soins.

- Art. 34 : Un pronostic grave peut légitimement être dissimulé au malade.

⁶⁷⁶ Décret n° 74-230 du 7 mars 1974 relatif à la communication du dossier des malades hospitalisés ou consultants des établissements hospitaliers publics.

explications, mais l'article 29 du Code de déontologie de 1972 ne va pas jusqu'à le préciser⁶⁷⁵.

Il n'est pas étonnant, à la lecture de ce qui précède, que le concept de consentement et d'information préalables, « tels que les juristes le conçoivent »⁶⁷⁷, ne soit pas, à cette époque, intégré aux pratiques des médecins hospitaliers⁶⁷⁸.

Le médecin détenteur de la connaissance pose l'indication de l'acte de soins, détermine le traitement nécessaire à l'intention du personnel infirmier, à charge pour celui-ci de faire exécuter les prescriptions par le malade.

Différentes dispositions sont venues modifier cette situation en ce qui concerne l'information du malade et le consentement aux soins.

La loi hospitalière de 1991⁶⁷⁹ comporte un article L.710-2 disposant notamment « dans le respect des règles déontologiques qui leur sont applicables, les praticiens des établissements assurent l'information des personnes soignées. Les personnels para médicaux participent à cette information dans leur domaine de compétence et dans le respect de leurs propres règles professionnelles ».

Les règles déontologiques sont celles précisées par le Code de déontologie médicale de 1995 dans ses articles 35 et 36.

L'AP-HP a, pour sa part, établi en 1998 un référentiel (information du patient) précisant les dispositions qu'elle estime nécessaire s'agissant de ce droit des patients, notamment la désignation au sein de l'équipe médicale d'un médecin référent pour l'information du patient et de son entourage.

VI. Information, consentement et expérimentation clinique jusqu'aux années 1980

Ainsi qu'il l'a été relevé précédemment, le traitement expérimental est considéré comme une variante novatrice de la thérapeutique. Il entre dans le cadre de l'exercice de la médecine, médecine hospitalière dans la quasi-totalité des cas. Le médecin, au titre de

⁶⁷⁷ Ordre national des médecins, cf Commentaires du Code de déontologie de 1979, 1987, p. 24-26.

⁶⁷⁸ Il y aurait encore beaucoup à dire sur ce thème de nos jours, mais ce n'est pas le sujet du présent travail.

⁶⁷⁹ Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. Voir également « La charte du patient hospitalisé AP-HP » annexée à la circulaire ministérielle n° 95-22 du 6 mai 1995.

l'expérimentation, se plie au protocole de l'essai, mais, à titre individuel, est motivé par une intention de traiter le malade inclus dans l'essai.

Pas plus qu'il ne se soucie de l'information et du consentement du malade dans sa pratique des soins courants, le médecin hospitalier ne se préoccupe généralement pas d'informer le patient du caractère expérimental du produit administré, des particularités du mode de surveillance du traitement lié au protocole, et de recueillir un consentement spécifique à l'essai.

Dans certaines circonstances, ayant la possibilité de remettre au patient des échantillons pharmaceutiques gratuits⁶⁸⁰, distribués à titre commercial par les laboratoires, le médecin, expérimentateur masqué, délivre le médicament expérimental au sujet qu'il inclut dans un essai, sous l'aspect d'une nouvelle spécialité en cours de commercialisation, remise à titre de faveur comme particulièrement adaptée à son cas.

Du point de vue de la responsabilité du médecin réalisant une expérimentation chez l'être humain, antérieurement aux dispositions réglementaires relatives à l'AMM des spécialités pharmaceutiques du 16 mai 1972 et du 16 décembre 1975, il est possible de faire état de décisions des juridictions pénales. Notamment de celle du Tribunal correctionnel de Lyon du 15 décembre 1859⁶⁸¹. Un médecin a inoculé le virus de la syphilis à un enfant de 10 ans dans le but de le guérir de la teigne. L'enfant contracte la maladie. Des poursuites sont engagées par le procureur impérial. Le médecin allègue, pour échapper à la responsabilité des conséquences de cet acte :

- que le fait incriminé ne tombe pas sous l'application de la loi pénale ;
- que le moyen tenté ne l'était pas dans un but purement expérimental, mais visait la guérison du malade, bien qu'il permette nécessairement de résoudre une question de médecine tout à la fois importante et controversée, et que, dès lors, il a agi dans la limite de son « droit de médecin », ne relevant que de lui-même et de sa conscience ;
- qu'en tout cas, il n'avait nulle intention de nuire ou de pensées malveillantes, éléments constitutifs d'un délit.

⁶⁸⁰ La loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 restreint la remise d'échantillons pharmaceutiques, antérieurement délivrés *largà manu* par les délégués médicaux des laboratoires pharmaceutiques lors de leur entretien avec le médecin, à une quantité limitée, sur demande écrite du médecin intéressé, Art. L.551-8 CSP.

⁶⁸¹ Trib. Corr. Lyon 15 décembre 1859 : DF 1859, 3, 88. In G. MEMETEAU, *Le droit médical*, Litec 1985, p. 307.

Le tribunal retient la lésion provoquée, qui, quelle que légère qu'elle soit, a le caractère de blessures prévu par le Code Pénal, et énonce certains éléments permettant de définir les conditions d'une expérimentation en médecine de ville ne tombant pas sous le coup de la loi pénale :

- les obligations du médecin envers la science doivent s'arrêter devant le respect du malade. L'application d'une méthode curative nouvelle doit avoir essentiellement pour but la guérison du malade, et non le dessein d'expérimentation ;

- l'intention de satisfaire, au risque de nuire, soit l'intérêt de sa renommée, soit une passion purement scientifique et désintéressée peut suffire à caractériser le délit ;

- les faits reprochés sont d'autant plus répréhensibles qu'ils se sont accomplis sur un enfant incapable de tout consentement libre.

L'intention thérapeutique est le critère de l'acte permis : « Toutes les fois que, dans l'application d'une méthode curative nouvelle, le médecin aura eu essentiellement pour but la guérison du malade, et non le dessein d'expérimentation, il ne relèvera que de sa conscience ».

Reprenant, dans un chapitre consacré à « l'expérimentation sur l'homme » la jurisprudence existante, Jean-Marie Auby⁶⁸² rapporte les principes dégagés par celle-ci (« les décisions relatives aux expérimentations étant peu nombreuses ») ;

- l'expérimentation est considérée comme licite si le médecin ne dispose d'aucune méthode thérapeutique usitée et qu'il n'a d'autre possibilité que d'utiliser un produit nouveau, même s'il ne s'agit pas de pallier un danger mortel⁶⁸³ ;

- en dépit de l'existence de procédés éprouvés, il est possible d'utiliser un traitement nouveau si le médecin l'estime plus efficace et plus adapté à l'état du malade, sous certaines conditions⁶⁸⁴ ;

⁶⁸² J.M. AUBY, *Le droit de la santé*, PUF 1981, p. 449-453.

⁶⁸³ TGI Douai 16 mai 1936, DH, 1936,435.

Art. 19 Code déontologie médicale de 1979 : l'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après des études biologiques adéquates, sous une surveillance stricte, et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct.

⁶⁸⁴ Trib. Seine 31 mars 1936, Gaz. Trib. 8 septembre 1936.

- le malade doit être informé du caractère expérimental du traitement et avoir expressément consenti à le recevoir. « Les tribunaux appliquent strictement cette règle qui n'est pas toujours respectée dans la pratique hospitalière » (C. Cass. 22 janvier 1942) ;

- les risques de la méthode nouvelle, qui doivent être connus ou prévisibles, ne doivent pas être hors de proportion avec les avantages poursuivis. Le médecin doit s'interdire tout essai dangereux lorsque l'affection à soigner ne présente pas de difficultés thérapeutiques particulières⁶⁸⁵ ;

- « l'expérimentateur doit prendre toutes précautions requises pour éviter les accidents ».

L'auteur raisonne sur l'éventualité d'un malade à qui administrer, à l'occasion, un traitement expérimental. Il néglige ainsi que la méthodologie des essais implique non pas un malade, mais une population. La finalité première réelle d'un essai n'est pas de traiter mais de démontrer. Le raisonnement tenu ne paraît donc pas, ici, en concordance avec la situation expérimentale. Cette ambiguïté va être de nature à fausser bien des approches, car l'intention thérapeutique comme le profit que le malade peut éventuellement retirer de cet essai restent étrangers à la méthode de l'essai contrôlé.

En outre, l'affirmation selon laquelle « les risques de la méthode nouvelle doivent être connus et prévisibles » montre une méconnaissance de la finalité d'un acte expérimental.

L'analyse de la situation d'expérimentation humaine⁶⁸⁶ à l'hôpital est grandement facilitée par un avis déjà évoqué *supra*⁶⁸⁷ de la section sociale du Conseil d'Etat⁶⁸⁸ en 1962. L'institution est interrogée par le ministre de la Santé publique et de la Population sur la

⁶⁸⁵ Code de déontologie médical 1955, Art. 4 : En aucun cas le médecin ne doit exercer sa profession dans des conditions qui puissent compromettre la qualité des soins et des actes médicaux.

Montpellier 14 décembre 1954, D1955, 745 – Note Carbonnier, Cass. Civ. 1^{er} juillet 1958, D, 1958, sem. 90.

⁶⁸⁶ Au début du XIX^{ème} siècle, l'administration hospitalière se préoccupait des éventuels excès auxquels pouvaient conduire les activités de recherche dans les hôpitaux, établissements consacrés aux pauvres. « Il est du devoir de l'administration d'écarter tout ce qui pourrait altérer la confiance et troubler la sécurité des individus qui y sont admis. Il est néanmoins dans l'intérêt de la société et des pauvres eux-mêmes de ne point repousser sans examen tout ce qui peut contribuer aux progrès de la science ». En conséquence, le conseil général des hospices avait disposé (arrêté du 19 octobre 1925) : « Aucun essai en médecine ou en chirurgie ne pourra être fait dans les hôpitaux et hospices sans une autorisation spéciale du conseil général qui prendra, avant de se prononcer, l'avis d'une commission de médecins et chirurgiens désignés par lui ».

⁶⁸⁷ « Dans l'exercice de sa fonction de conseil du Gouvernement, le Conseil d'Etat peut émettre des avis, rendus publics seulement si le ministre intéressé l'autorise, laissant libres de leur décision les formations juridictionnelles du Conseil. Ces avis sont destinés à éclairer le Gouvernement sur les tenants et aboutissants des décisions, notamment réglementaires, qu'il pourrait envisager ». R. CHAPUS, *Droit administratif général*, Montchrestien 2001, p. 445.

⁶⁸⁸ Avis n° 284-581 de la section sociale du Conseil d'Etat du 10 avril 1962. Cité in Conseil d'Etat, *Sciences de la vie : de l'éthique au droit*, Documentation française 1988.

question de savoir à qui incomberait, le cas échéant, la responsabilité, à l'égard des malades qui en seraient victimes, des accidents pouvant être provoqués par l'expérimentation clinique des médicaments nouveaux n'ayant pas reçu encore le visa, lorsque cette expérimentation a lieu dans un établissement hospitalier public, et notamment :

- En ce qui concerne la responsabilité éventuelle de l'hôpital :
 - Si cette responsabilité ne doit pas être subordonnée à la condition que le médecin ait informé l'administration hospitalière des fonctions particulières dont il est ainsi chargé et ait obtenu son accord ? ;
 - Si la situation peut être différente selon que le malade ignore ou connaît l'essai dont il est l'objet et a ou non exprimé par écrit son consentement, et si, d'autre part, il peut lui être éventuellement demandé, en cas d'expérimentation de substances particulièrement dangereuses, de renoncer, à l'égard de l'hôpital, à toute action ? ;
- Dans quelles conditions peuvent se trouver engagées la responsabilité du laboratoire qui a fabriqué le médicament, celle du médecin expérimentateur ou celle de l'Etat ?

Le Conseil d'Etat va estimer que :

- les expérimentations de nouveaux médicaments n'entrent pas dans les missions confiées à l'hôpital comme un élément de fonctionnement du service public de soins⁶⁸⁹ ;
- l'Etat ne saurait être tenu pour responsable en cas de dommages subis dans une situation d'essai clinique, sauf si le ministère de la Santé a accordé son agrément à un médecin sans s'être assuré auparavant qu'il possédait bien les compétences nécessaires pour être expert. Il y aurait alors faute de la part du service administratif chargé de la gestion de la liste des experts.

Considérant que les établissements hospitaliers publics sont responsables envers les malades soignés dans leurs services des dommages corporels résultant d'une faute médicale, ou d'une faute de fonctionnement du service, bien que l'activité d'expert dans un essai clinique mis en place par un laboratoire soit une activité de caractère privé⁶⁹⁰, indépendante

⁶⁸⁹ Le caractère privé de l'activité expérimentateur répondant à la demande d'une firme pharmaceutique faite à un médecin praticien hospitalier ne posait aucun doute. Ce, jusqu'à la convention type recommandée par le ministère de la Santé le 17 juin 2014. Celle-ci prévoit que la convention de recherche est établie entre l'entreprise et l'établissement public dans lequel exerce l'investigateur référent, invité à en être également signataire, et intervenant « pour le compte de l'établissement ». Les honoraires d'expert sont versés à l'établissement qui devient alors un prestataire de service pour le compte de l'industriel ...

⁶⁹⁰ Ce qui pose la question de la nature juridique de la relation entre le malade, usager du service public, et le médecin exerçant dès lors une activité de droit privé au sein de l'établissement public.

de ses fonctions hospitalières, il en résulte que la situation expérimentale est, à l'égard du malade, inséparable du fonctionnement du service public de soins dont celui-ci est l'usager ;

- Une faute commise par l'expert ayant le caractère de faute détachable du service ne serait pas de nature à exonérer l'hôpital de sa responsabilité, mais l'autoriserait à exercer une action récursoire à l'encontre du praticien⁶⁹¹ ;
- Il en serait de même si la faute consistait à ne pas avoir informé le patient de la nature expérimentale de la situation de soins, des risques courus, ni avoir recueilli son consentement⁶⁹² ;
- D'éventuelles clauses par lesquelles le malade se serait engagé à ne pas exercer d'action contre l'établissement seraient à coup sûr dépourvues d'effets juridiques ;
- La responsabilité éventuelle de l'hôpital n'exclurait pas celle d'une responsabilité civile du laboratoire ayant fabriqué ou fourni le médicament expérimental.

Du fait des règles européennes⁶⁹³ relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, les essais entrepris dans cette perspective deviennent réglementairement apparents⁶⁹⁴. Les essais cliniques répondant à une autre finalité entrent dans une autre logique pour laquelle la jurisprudence a tenté des solutions. « Ces solutions se déduisent des principes généraux de l'activité médicale ainsi que des règles déontologiques communément admises. C'est ainsi que la jurisprudence admet que le médecin qui ne dispose d'aucune méthode thérapeutique usitée a le droit de tenter un procédé nouveau avec des chances et des risques plus ou moins grand pour sauver ou soulager son malade »⁶⁹⁵.

Pratiquement, le médecin peut aller plus loin et expérimenter de sa propre initiative un procédé nouveau qu'il estime plus efficace et plus adapté à l'intérêt du malade résultant de l'état du développement de la science, alors qu'il dispose d'autres méthodes thérapeutiques. Toutefois, la responsabilité du médecin ne peut être engagée que dans des conditions dont l'appréciation ne laisse pas d'être des plus délicates :

- D'abord, il doit respecter le principe du consentement libre et éclairé du malade ;

⁶⁹¹ Mais une telle faute n'aurait probablement pas la nature de « faute lourde ». La responsabilité de l'établissement public du fait d'un médecin ne pouvait être recherchée qu'en cas de faute lourde. Par l'arrêt époux V... (10 avril 1992), le Conseil d'Etat a abandonné cette exigence.

⁶⁹² L'absence d'information et de consentement spécifique ne serait pas qualifiée de « faute détachable du service ».

⁶⁹³ Directive n° 65/65 du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

⁶⁹⁴ Ordonnance du 23 septembre 1967 instituant une autorisation de mise sur le marché. Décret du 21 novembre 1972, arrêté du 16 mai 1973, arrêtés des 20 mai 1975 et 16 décembre 1975.

⁶⁹⁵ J.M. AUBY Les essais du médicament sur l'homme : aspects éthiques et juridiques, Bull. soc. Pharma Bordeaux 1980, 119 : 183-195.

- Il faut ensuite que les risques connus ou prévisibles de la méthode nouvelle ne soient pas hors de proportion avec les avantages poursuivis, ou, en d'autres termes, que le médecin s'interdise tout essai dangereux lorsque l'affection qu'il doit traiter ne soulève pas de difficultés particulières ;
- Enfin, le médecin qui procède à l'essai doit prendre toutes précautions requises et doit disposer de toutes les données scientifiques recueillies à propos du produit essayé, et il doit procéder à un examen sérieux et complet du patient.

Il s'agit là d'une décision de pratiquer une expérimentation prise par un médecin traitant, dans des conditions techniques et méthodologiques imprécises, s'apparentant davantage à ce que la tradition médicale appelle « un traitement héroïque »⁶⁹⁶, décision de mettre en œuvre chez un malade atteint d'une pathologie grave ne répondant plus aux thérapeutiques classiques un traitement encore mal établi scientifiquement. La rédaction de cette synthèse de la jurisprudence vise la tentative d'un procédé nouveau avec des chances et des risques plus ou moins grands pour sauver son malade. Mais là encore, cette description s'avère peu compatible avec un essai clinique méthodologiquement bien construit.

Dans ses commentaires de l'article 19⁶⁹⁷ du Code de déontologie médicale de 1979, l'Ordre des médecins avance une distinction voisine de celle réalisée par Jean-Marie Auby entre les « expertises auxquelles il est procédé en vue de l'AMM », et les essais inhérents à « l'activité médicale ».

Il identifie deux éventualités :

- « l'essai d'une thérapeutique inédite ou encore peu connue mais dont on a des raisons d'espérer une action bénéfique dans la maladie qu'on veut soigner. L'expérience est entreprise ici pour le malade »⁶⁹⁸, elle est justifiée par l'état de ce malade (et par exemple, par l'échec ou les inconvénients des thérapeutiques habituelles). Elle doit être conduite avec prudence et circonspection ».

⁶⁹⁶ On peut s'interroger de savoir qui est le « héros » dans cette affaire, le médecin n'hésitant pas à faire prendre un grand risque à son malade, ou le malade, héros sans le savoir.

⁶⁹⁷ Art. 19 : « L'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après les études biologiques adéquates, sous une surveillance stricte, et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour le malade un intérêt direct ». Le Code de déontologie médicale, 27 juin 1947 ne comportait qu'une allusion à l'expérimentation humaine dans un article 18 disposant : « Divulguer prématurément dans le public médical en vue d'une application immédiate un procédé de diagnostic ou de traitement nouveau et insuffisamment éprouvé, constitue de la part d'un médecin qui se livre à des recherches, une imprudence répréhensible s'il n'a pas pris le soin de mettre ses confrères en garde contre les dangers de ce procédé ».

⁶⁹⁸ Souligné par nous.

Comme souligné plus haut, il ne s'agit pas ici, en fait, d'une expérimentation, car la décision d'exposer le malade à une thérapeutique expérimentale n'est pas déterminée par un protocole scientifique mais par la rencontre fortuite d'un médecin pouvant avoir accès à un produit non encore mis sur le marché et un malade atteint d'une maladie grave ayant échappé aux traitements conventionnels. Le cas de figure s'apparente à ce qu'il a été convenu de dénommer un « traitement compassionnel »⁶⁹⁹ lorsque ceux-ci ne faisaient l'objet d'aucune réglementation⁷⁰⁰ à cette époque (1979) ;

- la seconde éventualité consiste en un « essai chez un malade d'une thérapeutique nouvelle dont on se propose d'observer les effets et les risques » : l'essai est alors fait avant tout pour la science⁷⁰¹, pour la recherche thérapeutique.

Alors que la situation précédente ne soulève aucune remarque particulière, celle-ci est, selon l'Ordre des médecins l'objet « de grandes objections déontologiques ».

Le commentaire prend en considération le caractère « officiellement prescrit »⁷⁰¹ de ce type d'essai en préalable à une AMM. Il souligne le caractère indispensable de tels travaux 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 prend acte du fait que la rigueur scientifique adéquate conduit à recommander la méthode de l'essai contrôlé. « Mais les exigences de la rigueur scientifique peuvent être incompatibles avec le respect des personnes », l'usage d'une méthodologie pertinente ne rendant pas pour autant « ces essais licites ».

L'Ordre des médecins⁷⁰² propose ici de définir des « règles déontologiques des essais thérapeutiques » :

- aucun essai thérapeutique ne doit être fait sans les études biologiques préalables ;
- tout essai thérapeutique oblige le médecin à une surveillance très stricte ;

⁶⁹⁹ Il s'agit de l'accès pour un individu ou un petit groupe de malades dans une impasse thérapeutique à un produit expérimental en dehors d'un protocole d'essai clinique, le produit étant susceptible d'être bénéfique dans ces cas particuliers.

⁷⁰⁰ L'usage en dehors d'une situation d'essai clinique pour un malade ou un groupe de malades d'un traitement n'ayant pas encore l'AMM dans l'indication évoquée peut répondre à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Art. L.5121-12 CSP.

⁷⁰¹ C'est-à-dire imposé par la réglementation.

⁷⁰² Ordre des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale 1987, p. 64-67.

- on ne doit pas essayer chez un malade une thérapeutique nouvelle qui ne présente pas pour le malade un « intérêt direct » ;

- l'essai thérapeutique ne doit pas conduire à pratiquer des investigations comportant des « risques inutiles pour le malade », réalisés uniquement pour parfaire la comparabilité des groupes inclus dans l'essai.

Mais surtout « reste la très difficile question du consentement du malade ».

Dans l'hypothèse d'un essai thérapeutique, « tous les moralistes se rencontrent pour dire que le malade sur lequel une expérience est faite doit en être averti et y être consentant ». Dans le « contrat de soins »⁷⁰³ qui lie le médecin au malade, le consentement de ce dernier est indispensable : consentement précis aux soins proposés ou confiance globale accordée au médecin. Mais il n'est pas sous-entendu que le médecin fera des expériences. « Il y aurait violation du contrat et abus de confiance si un médecin se livrait à des essais thérapeutiques sans en avoir prévenu le patient ».

Ceci étant précisé, après avoir rappelé que « la jurisprudence exige un consentement « libre et éclairé » qui, dans la pratique, restera souvent imparfait », les commentaires de l'Ordre des médecins se poursuivent en égrenant tout ce qui s'oppose au consentement éclairé : patients inaptes à comprendre, malentendus créés par des explications, inquiétudes liées au caractère hypothétique des résultats et des risques possibles (« ou bien le malade s'inquiète, s'imagine que l'on vise un autre but que sa guérison, et ne comprend qu'une chose, c'est qu'on voudrait le faire servir de cobaye, ou bien il est pris d'enthousiasme et s'attend à recevoir un remède miracle », excès d'optimisme pouvant fausser les résultats).

La liste est dressée des difficultés inhérentes à la démarche d'information pour certains sujets atteints de maladie grave, enfants, incapables majeurs et malades « psychopathes ».

« Ces difficultés déontologiques sont à leur maximum dans les essais scientifiquement les plus corrects : double-aveugle, randomisation, comparaison à placebo »⁷⁰⁴.

Toutes ces remarques résultent d'une perception exacte du ressenti d'une situation expérimentale par un patient « normal ».

⁷⁰³ La référence au contrat de soins manifeste que les réflexions de l'Ordre concernent une expérimentation en exercice libéral. Mais la grande majorité des essais se pratique à l'hôpital où, nous l'avons vu, la relation entre le médecin et le malade n'a pas un caractère contractuel.

⁷⁰⁴ L'Ordre relève également ici « l'habitude assez répandue de l'attribution d'une somme d'argent aux expérimentateurs par les laboratoires, moralement condamnable ».

Il importe d'ajouter à ces difficultés énumérées par l'Ordre des médecins un aspect très rarement relevé, s'agissant du consentement exprès à une expérimentation humaine, qui réside dans la modification qu'il entraîne dans le rapport entre le médecin et le malade : dans la relation de soins, en pratique libérale ou hospitalière, le demandeur est le malade. C'est lui qui sollicite l'intervention médicale avec les interrogations que lui provoque son état de santé. Le médecin se trouve dans la position de l'acceptant, détenteur de la connaissance et porteur potentiel des hypothèses diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. En situation d'expérimentation, le solliciteur est le médecin en charge normalement de présenter les doutes inhérents à la situation expérimentale, que ce soit en termes de bénéfices espérés ou de risques éventuels. A lui également d'expliquer la méthode retenue et à en faire accepter par le malade les bizarreries apparentes (tirage au sort, double-insu, placebo, etc.). L'existence d'une liste des experts habilités à réaliser des expérimentations cliniques, restreignant cette fonction à des médecins hospitaliers pour la plupart, rend, à cette époque, très faible, la possibilité de réalisation d'un essai clinique par un médecin exerçant en pratique libérale.

D'ailleurs, dans quelles démarches ce « consentement éclairé » s'inscrit-il ?

Dans toutes les situations juridiques replacées *supra*, le point de convergence est l'accident survenant lors d'un acte médical, la question étant de savoir si le médecin exerçant en pratique libérale ou en établissement hospitalier devra répondre du dommage ainsi occasionné, comment et pour quelle raison ?

Le rappel de l'obligation du consentement informé « condition de fond de la relation médecin-malade » va résulter de son inexécution. Elle intervient soit dans le cadre du droit des contrats ou du respect de la personne humaine, soit dans celui de la responsabilité administrative pour le fait d'un agent public, soit dans l'hypothèse de la commission d'une infraction relative à l'atteinte corporelle subie par le malade, constituant la violation d'une règle sociale⁷⁰⁵.

Parallèlement, pourra être examinée, du point de vue disciplinaire, la rectitude du comportement du médecin vis-à-vis des devoirs que lui impose le Code de déontologie.

Les règles ainsi évoquées n'ont pas pour but de permettre de se prononcer sur l'éventualité du caractère répréhensible d'une expérimentation humaine ainsi réalisée. Sous la condition, ainsi que la jurisprudence a pu le préciser, que « le moyen tenté ne le soit pas dans un but purement expérimental mais vise la guérison du malade ».

⁷⁰⁵ D. THOUVENIN, Les expérimentations sur l'homme : le sens du « consentement éclairé », Culture Techn. 1985, 15 : 109-117.

Les considérations émises par l'Ordre, si elles persistent à considérer la thérapeutique expérimentale comme un moyen d'exercer la médecine, éludent toute position relative à l'hypothèse d'un essai dépourvu de toute perspective thérapeutique directe.

Le Code de la Santé Publique prend acte, pour sa part, du « fait expérimental »⁷⁰⁶ et des méthodologies existantes pour déterminer les conditions à respecter pour qu'une spécialité nouvelle puisse être commercialisée. Ce sont tout d'abord les essais pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (pouvoir pharmacophore, innocuité⁷⁰⁷), puis ceux mettant en évidence le service médical rendu par la nouvelle spécialité⁷⁰⁸ (rapport bénéfice/risque) et l'amélioration de l'offre de soins qu'elle représente vis-à-vis des stratégies thérapeutiques existantes, conditionnant les conditions économiques de son exploitation. Il n'est pas dit mot, ici, de la recherche institutionnelle.

Le lien entre les règles juridiques évoquées *supra* et la réalisation des expérimentations humaines va être établi, dans le discours des professionnels, par les considérations éthiques qui seront abordées plus loin (Partie 2, Chapitre 1, Section 2, §1).

§2. La conduite d'essais sur « volontaires sains » :
une absence de justification liée à l'absence
d'intérêt pour ces personnes

I. Aspects techniques des essais précoces

Les connaissances acquises en pharmacologie générale et clinique, notamment à la suite d'accidents, font qu'il n'est plus possible, du point de vue scientifique comme de celui de la santé publique de mettre une spécialité pharmaceutique à la disposition des utilisateurs

⁷⁰⁶ Il est possible de citer deux textes semblant également prendre acte d'essais purement cognitifs :

- l'un issu de la loi n° 75-604 du 10 juillet 1975 prescrivant, pour la commercialisation de produits cosmétiques la preuve de leur innocuité et de leurs propriétés par des essais de toxicité transcutanée ou muqueuse (art. L.658-3 CSP). Toutefois, les textes d'application ne font mention que d'essais réalisés chez l'animal (arrêté du 26 novembre 1982) ;

- l'autre, la circulaire du 8 août 1980 relative aux demandes d'autorisation d'emploi de substances destinées à être introduites intentionnellement dans les aliments (additifs et auxiliaires technologiques).

⁷⁰⁷ Arrêté du 10 août 1976, études toxicologiques et pharmacologiques.

⁷⁰⁸ Arrêté du 16 décembre 1975, études cliniques.

et des prescripteurs sans avoir acquis certaines connaissances⁷⁰⁹ relatives à tout candidat médicament⁷¹⁰. Ces connaissances, du point de vue clinique, ont fait l'objet d'une catégorisation destinée à en schématiser la progression⁷¹¹ en fonction des résultats.

Si les phases 2, 3 et 4 ont pour objet de mettre en évidence, ou de confirmer, les effets thérapeutiques d'un produit chez l'homme malade et de déterminer la ou les doses à utiliser, les séquences d'administration, et les informations relatives au bénéfice à attendre ou aux inconvénients à redouter, la phase 1 ne présente aucune perspective du point de vue thérapeutique pour les personnes à qui le produit expérimenté est administré.

Les objectifs principaux poursuivis sont :

- l'étude de la tolérance clinique et biologique du médicament présumé ;
- la détermination de la dose maximale tolérée par l'homme ;
- la détermination des propriétés pharmacodynamiques du médicament ;
- l'approche de la dose minimale dotée d'une activité pharmacologique ;
- l'étude de la pharmacocinétique et du devenir du médicament après administration intraveineuse et orale.

Ces différents éléments doivent être obtenus pour des doses différentes, des administrations plus ou moins prolongées, par diverses modalités d'administration. Peuvent être poursuivis des objectifs secondaires relatifs, par exemple, au mécanisme d'action du candidat médicament.

⁷⁰⁹ Dont les travaux de pharmacologie animale qui ne sont pas décrits ici, et les analyses physico-chimiques, biologiques ou micro biologiques. Voir la directive n° 75-318 du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités thérapeutiques.

⁷¹⁰ P. JAILLON – C. FUNCK-BRENTANO, *Phase 1 des essais de médicaments*, Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scient. Française 2^{ème} édition 1988, p. 77-78.

⁷¹¹ Report of a WHO scientific group, *Principles for the clinical evaluation of drugs WHO technical report*, Série 1968 n° 403, Série 1975 n° 563. La réglementation fédérale (FDA) indique :

- phase 1, étude pharmacologique ;
- phase 2, étude pilote d'efficacité ;
- phase 3, tests cliniques à grande échelle.

Cette classification a été adoptée de façon plus ou moins formelle, avec des variations par la plupart des expérimentateurs. A été ajoutée dans certains pays, la phase 4, où se regroupent postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché les études cliniques réalisées dans l'indication faisant l'objet de l'AMM.

Les études préalables de pharmacologie animale n'étant pas de grande valeur prédictive chez l'homme, les études de phase 1 vont permettre d'étudier les effets du médicament sur les fonctions vitales, de savoir si sa tolérance générale clinique et biologique permettra un développement clinique chez les malades. La connaissance du devenir dans l'organisme du médicament (métabolisme) et de sa cinétique d'élimination va conduire à mettre au point la forme galénique la plus adaptée à une utilisation en médecine et à choisir le mode d'administration le plus approprié.

Les essais de phase 1 sont généralement réalisés chez des personnes en bonne santé⁷¹² (volontaires sains, selon l'appellation consacrée). Parmi les raisons justifiant ce choix, est retenue, notamment, leur grande disponibilité. La participation à un essai de ce type comporte en effet de nombreuses contraintes horaires, rythmées par les prélèvements sanguins, les recueils d'urine, les enregistrements divers, les épreuves pharmacodynamiques, ainsi que celles inhérentes à une surveillance clinique et biologique intense.

Le sujet en bonne santé, normalement indemne de pathologie et de symptôme, devrait réagir aux éventuelles manifestations indésirables susceptibles de se produire de façon plus efficace et plus visible qu'une personne malade (de nouvelles manifestations étant ainsi plus facilement attribuables au produit testé). Car en dépit des précautions prises, la recherche de la dose optimale tolérée expose le participant à un risque d'effets secondaires (hyper ou hypotension artérielle, tachycardie, céphalées, nausées, vomissements, impression de malaise, etc.). On relate un nombre très limité d'accidents graves⁷¹³, très limité, précisément par les précautions prises.

Le devenir du médicament dans l'organisme et ses modalités d'excrétion sont souvent soumis à deux organes : le foie et le rein. Postérieurement aux études chez l'homme sain, des études de pharmacocinétique particulières devront être envisagées chez le malade présentant une insuffisance rénale, si le produit éliminé est inchangé dans les urines, ou une étude chez des malades souffrant d'une cirrhose ou d'une insuffisance hépatique, si le produit est métabolisé par le foie.

⁷¹² La définition de l'homme sain étant impossible dans l'abstrait, avant de déclarer saine une personne appelée à participer à de tels essais, une batterie complexe de tests est pratiquée pour s'assurer de la normalité des différentes fonctions de son organisme, complétée par des interrogatoires, voire des analyses biologiques, permettant de constater l'absence d'antécédents physiques ou psychiques, ou de pratiques addictives (tabac, alcool, toxiques), comme de tout traitement médical en cours.

⁷¹³ Quelques accidents majeurs sont à relater, dont deux récents :

- l'un, le 13 mars 2006, dans un centre londonien, lors des premiers tests relatifs à un anticorps monoclonal. 6 personnes ont présenté des réactions inflammatoires, deux des 6 étant alors en menace vitale ;
- l'autre à Rennes, le décès d'un participant le 17 janvier 2016 (centre Biotrial).

Dans l'une et l'autre de ces deux situations pathologiques, le produit administré n'est nullement susceptible de présenter un quelconque intérêt pour la santé des malades concernés⁷¹⁴.

Si de telles études peuvent être effectuées indépendamment de la mise sur le marché d'un médicament, elles sont la plupart du temps réalisées dans cette finalité à la demande d'une firme pharmaceutique. Elles constituent alors la première étape d'un développement clinique se poursuivant par des essais où des malades sont inclus avec une intention de les traiter, selon la méthode de l'essai contrôlé.

II. Dispositions réglementaires relatives à ces essais précoces

La directive n° 75/318⁷¹⁵ constitue le premier cadre réglementaire relatif au développement d'un produit vers son AMM. S'agissant des essais précoces, elle énumère les informations qui devront être disponibles dans le dossier de demande :

- « A. Renseignements de pharmacologie clinique (pharmacologie humaine)

1. Chaque fois que cela est possible des renseignements doivent être fournis sur les résultats :

a) des essais mettant en lumière les effets pharmacologiques ;

b) des essais mettant en évidence le mécanisme pharmacodynamique se trouvant à la base de l'effet thérapeutique ;

c) des essais mettant en évidence la biotransformation (métabolisme) et les éléments pharmacocinétiques essentiels.

Si ces données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier ».

⁷¹⁴ Les études de phase 1 en cancérologie sont, elles, pratiquées sur des malades généralement parvenus à un stade évolutif de leur pathologie « avancé, incurable, mais sans défaillance majeure des organes d'élimination ni cible toxicologique habituelle ou pressentie à la suite de l'expérimentation animale ».

In M. MARTY – F. CALVO – M. ESPIE – J.M. EXTRA – C. GISSELBRECHT – G. LAGIER, *Anticancéreux pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique*, Expansion scientifique française, 2^{ème} édition 1988, p. 1910

⁷¹⁵ Directive n° 75/318 du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques. M. PLAT-BERRY, *Aspects légaux de l'expérimentation des médicaments sur l'homme*, Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scientifique 1982.

L'arrêté du 16 décembre 1975⁷¹⁶ reprend intégralement le texte de la directive européenne du 20 mai 1975.

Ni la directive ni l'arrêté ne précisent sur quels types de sujets ces études devront être réalisées, et n'évoquent l'état physiologique ou physiopathologique que ceux-ci doivent présenter pour permettre d'obtenir les renseignements attendus. Mais il est évident que les conditions techniques évoquées *supra* imposent soit des sujets sains, soit des malades porteurs d'une pathologie susceptible d'influer sur le métabolisme du produit étudié. Les pharmacologues et les thérapeutes⁷¹⁷ voient dans l'arrêté « une réglementation plus incitative que contraignante » ...⁷¹⁸ Toutefois, « l'application de l'arrêté du 16 décembre 1975 risque de poser quelques problèmes : en effet, il fait mention pour la première fois en France d'études de pharmacologie humaine bien distinctes des études thérapeutiques proprement dites ; les modalités de ces études de pharmacologie humaine ne sont pas précisées et se heurteront, peut-être, à des obstacles d'ordre psychologique, sinon déontologique ».

L'essai dépourvu d'intention de traiter, dit « purement cognitif », dit encore « non thérapeutique », voire de façon discutable⁷¹⁹ « essai pré clinique », est classé au début des années 1980 dans les « problèmes en suspens » comportant au moins trois questions non résolues, conduisant à des exigences particulières :

- leur utilité : « [ces études] peuvent être d'un intérêt majeur pour telle classe de médicaments et peu utiles pour d'autres ... On ne peut qu'approuver la prudence de la réglementation française qui les requiert non pas de façon systématique mais chaque fois que cela est possible »⁷²⁰ ;

- la qualité devant présider à leur réalisation. De telles études ne peuvent être entreprises que « si la qualité, l'expérience et l'autorité morale de ceux qui en ont la charge sont examinées et reconnues ». Ceci devrait être examiné par un comité d'éthique tel que le recommande la Déclaration d'Helsinki ;

- le volontariat des participants. « Tout le monde s'accorde à n'autoriser ces essais non thérapeutiques que chez des volontaires informés. Volontaires, mais pour quoi ? Et informés de quoi ? Jusqu'ici le recrutement des volontaires s'est principalement opéré dans trois

⁷¹⁶ Arrêté du 16 décembre 1975 concernant le protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

⁷¹⁷ Il s'agit des appellations consacrées pour désigner deux disciplines médicales, au sein du Conseil des universités, regroupant les enseignants et chercheurs spécialistes du médicament.

⁷¹⁸ C. LAROCHE – M. DETILLEUX, *Introduction d'un médicament en thérapeutique*, Pharmacologie générale, Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scientifique 1982, p. 2-19.

⁷¹⁹ Discutable car de nature à les confondre avec les essais de pharmacologie animale.

⁷²⁰ Avec le temps, ces études deviendront une condition *sine qua non* de l'obtention d'une AMM.

directions : les prisonniers, les salariés de l'industrie pharmaceutique, les étudiants en médecine ou en pharmacie ».

Se pose alors la question de la liberté de choix de ces participants, des éventuelles pressions qu'ils peuvent subir, et de l'hypothèse, critiquée par certains, du versement d'une indemnité compensant les contraintes résultant du protocole.

Pour ce qui est du risque, le volontaire est censé être informé. Mais comment peut-on informer d'un risque qui, précisément, n'est pas connu ? Certes, ce risque est « presque nul, mais presque nul seulement », et « probablement très inférieur à ceux que nombre de personnes encourt chaque jour, délibérément ou non »⁷¹⁸⁷¹⁸. Mais il n'en est pas pour autant négligeable.

III. Les essais purement cognitifs : une situation juridiquement incertaine

Les analyses relatives aux « aspects juridiques des essais de phase 1 » vont surtout contribuer à accroître l'inquiétude des professionnels universitaires les réalisant ou des industriels les mettant en place, du fait justement de ce risque « presque nul, mais presque nul seulement », avec la crainte de l'inconnu s'agissant des suites judiciaires d'un éventuel accident.

Dans les milieux professionnels (pharmacologues-cliniciens industriels ou académiques), voire parmi les membres de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, antérieurement à 1988, les essais sans intention de traiter sont considérés comme interdits : « Ces essais sont manifestement illicites (non autorisés) En l'occurrence, aucun texte ne mentionne explicitement l'expérimentation humaine à finalité purement scientifique ... Les juristes sont formels : l'activité médicale sans but thérapeutique est interdite ... la jurisprudence l'a confirmée, les rendant explicitement illégaux ... toute expérimentation sur volontaire sain est formellement interdite »⁷²¹. Et les professionnels de conclure à l'existence d'un « vide juridique ».

Cette métaphore traduit l'idée que les professionnels, et peut-être tout particulièrement ceux appartenant aux structures « réglementaires » des firmes pharmaceutiques, se font du droit : un corps de règles spécifiques, construit comme des procédures, conçu pour guider de manière minutieuse une activité déterminée, et, tout particulièrement la réalisation d'un essai clinique. Avec en arrière-pensée, leur responsabilité, et un contresens, les règles de

⁷²¹ N. LECHOPIER, *Mémoire en vue de l'obtention du DEA d'histoire et de philosophie des sciences*, Université Paris I, Panthéon-Sorbonne 2001-2002, p. 32-33.

responsabilité étant des règles de qualification et non des codes de conduite. La qualification dont il est ici question concerne des intérêts contradictoires à départager (droit civil), une commission d'infraction (droit pénal), voire, pour le pharmacien responsable de l'entreprise, une faute disciplinaire (déontologie).

Par des consultations à l'initiative d'industriels de la pharmacie ou de leurs représentants (SNIP), au cours de différents colloques, suite à certaines publications, les questions posées par les essais de « phase 1 » deviennent progressivement définies de façon plus précise.

Du point de vue du droit pénal, il apparaît que toute atteinte à l'intégrité physique d'autrui engage la responsabilité pénale de son auteur sur la base des articles du Code Pénal⁷²² relatifs aux homicides et aux coups et blessures par imprudence. Toutefois, l'acte matériel prévu et sanctionné par la loi pénale comme constituant une infraction⁷²³, peut n'être pas puni car son auteur bénéficie d'un fait justificatif l'exonérant des peines prévues par la loi. Dans l'exercice de la médecine, le praticien bénéficie d'un tel fait justificatif, l'atteinte à l'intégrité corporelle d'un malade lui est permise à la condition qu'elle ait pour objet un but thérapeutique direct pour la personne concernée. Ce qui n'est assurément pas le cas des essais sans intention de traiter dès lors qu'ils sont pratiqués, que ce soit sur des malades ou des « volontaires sains »⁷²⁴.

L'activité médicale comporte la réalisation courante d'atteintes à cette intégrité, ne serait-ce que par la plus anodine des piqûres. Elle est susceptible d'entraîner des dommages corporels pouvant tomber sous le coup des infractions énoncées plus haut. Toutefois, le droit pénal reconnaît que dans l'exercice de sa profession, le médecin n'encourt aucune responsabilité pénale dans la mesure où l'exercice médical bénéficie de l'autorisation implicite de la loi. Le monopole d'exercice de la médecine constitue à cet égard une restriction destinée à la protection des personnes. La permission de porter atteinte à l'intégrité corporelle des personnes est implicitement contenue dans les textes organisant cette profession. Sous la réserve que ces atteintes soient commises par un médecin pratiquant dans les conditions légales d'exercice, poursuive un but curatif préventif ou thérapeutique à l'égard

⁷²² Art. 319, 320, R40-4° CP.

⁷²³ Une infraction pénale nécessite la réunion de quatre éléments : légal, matériel, moral ainsi que l'absence de fait justificatif.

⁷²⁴ M. VERON, *L'expérimentation au regard du droit pénal – expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*, Groupe d'études du droit médical, Paris Assemblée Nationale, 10 octobre 1985, Masson 1986, p. 107-112.

de la personne concernée⁷²⁵ et que celle-ci y consente. Du point de vue de la déontologie, la situation présente des risques de poursuites disciplinaires.

L'Ordre doit veiller « aux principes de moralité, de probité et de dévouement indispensables à l'exercice de la médecine, et à l'observation par tous ses membres des devoirs professionnels ainsi que des règles du Code de déontologie ». Il découle de cette disposition que d'une part, l'exercice de la médecine impose certains devoirs propres à la profession et que, d'autre part, l'Ordre étant chargé d'assurer la discipline peut prendre des sanctions contre ceux qui ne respectent pas la déontologie ». La menace des peines a ici un effet dissuasif.

L'évocation du Code Pénal et du Code de déontologie médicale dans le but de savoir si les essais sans intention de traiter sont ou ne sont pas illicites conduit à rappeler les caractéristiques de ces deux types de règles :

- le Code Pénal⁷²⁶ a pour but d'informer les citoyens des peines encourues selon le type d'infraction considéré, conformément au principe de légalité. « Il ne vise pas à obliger les citoyens à respecter les règles de base de la vie en société. Bien au contraire, la société admet d'emblée que certains de ses membres ne respecteront pas ces règles, aussi le Code Pénal précise-t-il à quelles conditions on est punissable, quelle peine on peut encourir, quelles infractions on peut commettre ».

- un Code de déontologie, en revanche, et par conséquent le Code de déontologie médicale, a pour objectif d'imposer certains devoirs aux professionnels sous peine de sanctions. « S'agissant des médecins, l'article L.382 du Code de la Santé Publique prévoit que le Code de déontologie fixe les règles de l'exercice légitime de la profession médicale, donc sa finalité ». Il s'agit bien d'un code de conduite.

De ce fait, l'analyse conduit ici à savoir si « l'action » du médecin constitue ou non une infraction volontaire. Elle passe par l'examen de la légitimité de cette action.

Mais si le Code de déontologie permet de prendre des sanctions disciplinaires contre les médecins ne respectant pas son article 19, si le Code Pénal permet de poursuivre un médecin ayant commis l'une des infractions énoncées supra, ni l'un ni l'autre de ces deux

⁷²⁵ Voir même un geste « d'intérêt médical », expression caractérisant certains gestes licites dépourvus de caractère curatif, ainsi la chirurgie esthétique, auparavant susceptible d'être qualifiée de délit de blessure volontaire.

⁷²⁶ D. THOUVENIN, Les expérimentations sur l'homme : sur le sens du consentement éclairé, Culture technique 1982, n° 15, p. 114-115.

dispositifs ne sauraient conduire à déclarer qu'un essai sans finalité thérapeutique est interdit ou illicite.

Outre la permission de la loi, fait justificatif des atteintes à l'intégrité corporelle⁷²⁷ du malade commises par les médecins dans l'exercice de leur pratique, à condition qu'elles aient pour lui une finalité thérapeutique, le recueil du consentement de la personne sur qui l'atteinte est envisagée est, de plus, nécessaire. Ce consentement ne suffit pas à justifier une expérimentation si les autres conditions ne sont pas réunies, mais il est indispensable pour que l'expérimentation soit considérée comme non punissable. En revanche, l'accord de la personne à la réalisation de l'atteinte corporelle par le médecin ne constitue pas à lui seul une justification⁷²⁸.

La question des essais cliniques sans intention de traiter a fait l'objet d'un arrêt de la chambre criminelle de la Cour de Cassation du 3 juillet 1979 où est précisé « que les essais de spécialités pharmaceutiques sur l'homme réalisés dans un but purement scientifique sont illicites dès lors qu'ils portent atteinte aux droits fondamentaux de l'homme, en particulier au principe de l'intégrité de la personne physique »⁷²⁹.

Monique Tisseyre-Berry cite, au titre de la jurisprudence, deux arrêts : l'un de la Cour d'Appel d'Angers daté de 1978, l'autre de la Cour d'Appel de Paris de 1980, sans plus de précisions⁷³⁰ quant au contenu de ces décisions. Les deux arrêts repris ci-dessus sont résumés ainsi par François Coustou⁷³¹ : « Les décisions évoquées ici n'ont qu'un rapport indirect avec la question des essais sans finalité thérapeutique. Elles doivent être interprétées au regard de

⁷²⁷ Mentionnons les atteintes à l'intégrité corporelle réalisées dans l'intérêt d'un tiers et sans finalité thérapeutique pour la personne que constituent les prélèvements pour greffe sur donneur vivant, justifiées par permission de la loi et « état de nécessité ». L'atteinte à l'intégrité corporelle réalisée dans l'intérêt de tiers lors d'un prélèvement sanguin ou de cellules sanguines sur un « donneur » sain est organisée par un arrêté ministériel (arrêté du 28 mai 1956 fixant les conditions dans lesquelles il doit être procédé aux prélèvements de sang) en application de la loi n° 52-854 du 21 juillet 1952.

⁷²⁸ Les 23 et 24 mars 1935, le docteur Bartosek pratique une vasectomie sur 15 hommes partisans de la stérilisation masculine volontaire à des fins contraceptives. Le tribunal correctionnel de Bordeaux le condamne pour coups et blessures volontaires, condamnation confirmée en appel. La Cour de Cassation saisie de l'affaire décide que « les blessures faites volontairement ne constituent ni crime ni délit lorsqu'elles ont été commandées par la nécessité actuelle de la légitime défense, que, hors ces cas et ceux que la loi autorise à raison d'une utilité par elle reconnue, les crimes et délits de cette nature doivent donner lieu à condamnation, le fait que les victimes auraient consenti aux violences n'est pas exclusif de la préméditation », Cass. Crim. 1^{er} juillet 1937, Gazette du Palais 1937 II 358, 51938, 1, 193, note Tortat.

⁷²⁹ M. TISSEYRE-BERRY, A propos de l'étude des médicaments sur l'homme sain dans le droit français, Bull. Ordre Ph. Septembre 1981, 247 : 1172-1177.

⁷³⁰ Jugement évoqué également sans précision supplémentaire in : G. MONTEL, La protection des personnes dans la recherche biomédicale : fondements éthiques et grands principes, Société française de cardiologie 2006, et dans : Les essais sur l'homme, Sciences de la vie : de l'éthique au droit, Conseil d'Etat, Documentation Française 1988.

⁷³¹ F. COUSTOU, Les essais pré cliniques. Problèmes juridiques : évolution des idées, Sce Techn. Ph. 1983, T12, n° 2 : 47-55.

l'article L.601 du Code de la Santé Publique résultant de l'ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967 modifiant le livre V du Code de la Santé Publique, précisant que préalablement à une demande de visa d'exploitation, le fabricant « a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans les conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique »».

Une firme avait fait réaliser un essai dit « d'orientation » afin de vérifier que tel produit était susceptible de faire l'objet d'une demande de visa, essai en dehors du droit commun de l'expérimentation médicale, mais également en dehors de la constitution d'un dossier de demande de visa. Le TGI puis la Cour d'Appel d'Orléans (13 juin 1975) condamnent le pharmacien responsable et le directeur des recherches. Le jugement fait l'objet, de la part de la Cour de Cassation, d'un arrêt de renvoi vers la Cour d'Appel d'Angers, laquelle condamne, en 1978, les mêmes personnes pour les mêmes raisons.

Mais ce jugement est à nouveau cassé sur le motif que la Cour n'a voulu connaître que les éléments pris en considération à Orléans, en négligeant le fait que, postérieurement, l'étude avait été jointe à une demande de visa. La Cour d'Appel de Paris se prononce, le 29 octobre 1980, par une nouvelle condamnation, « les essais qui s'intègrent dans un processus aboutissant à une demande de commercialisation ne peuvent être réalisés que dans les conditions prévues par le Code de la Santé Publique », c'est-à-dire afin de vérifier l'innocuité et l'intérêt thérapeutique d'un produit. Ce qui ne signifie pas que les essais sans finalité thérapeutique sont illicites dès lors qu'ils visent à établir l'innocuité. Il est possible de revendiquer ici le fait justificatif de l'autorisation de la loi. Mais, à l'inverse, il est possible d'alléguer qu'il s'agit de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique, (conjonction de coordination conduisant à la seule expérimentation sur le malade dans une intention de traiter). Mais la Cour va plus loin dans ses attendus, tout particulièrement dans celui-ci : « Attendu que les dispositions réglementaires concernées sont d'autant plus impérieuses qu'il s'agit à l'évidence de protéger la personne humaine d'essais cliniques dits « exploratoires » dont on ne peut négliger le caractère hasardeux, que ce dernier légitime amplement les précautions prises en la matière par le législateur soucieux de concilier les impératifs scientifiques avec les règles éthiques et déontologiques ».

A l'appui de l'interdiction apparente de tels essais, outre ces décisions, sont cités de façon variable selon les auteurs les articles 18 et 19 du Code de déontologie médicale (1979), et différents articles du Code Pénal (ancien) : 319, 320 et R40 alinéa 4 d'une part, 309 et R40 alinéa 1 de l'autre, voire 311 et 318⁷³².

⁷³² - Art. 309 : Toute personne qui volontairement aura porté des coups ou commis des violences ou voies de fait ayant entraîné une maladie ou une incapacité totale de travail pendant plus de 8 jours sera punie

Un pénaliste s'interroge⁷³³ : « Pour un essai sur volontaires sains, dans l'hypothèse où vous auriez respecté tous les protocoles possibles et imaginables, il n'y aura pas de poursuites ? En cas de plainte avec constitution de partie civile, qui vous dit qu'il n'y aura pas de poursuites. Je n'en sais rien, tout porte à croire qu'il est possible qu'il y en ait ».

Les industriels du médicament s'estiment donc placés dans une situation juridiquement inconfortable. L'inadaptation du droit français leur permet de soutenir qu'ils ne sont pas en mesure de lutter à « armes égales » avec la concurrence, certains laboratoires étrangers bénéficiant de règles plus satisfaisantes au regard des exigences de l'AMM. Tandis qu'en France, ils sont :

- conduits par la réglementation pharmaceutique à inclure dans les dossiers de demande d'AMM des résultats d'essais sans finalité thérapeutique, faute de quoi cette AMM peut ne pas être accordée ;

- mais exposés, en cas d'accident corporel au cours de ces essais, à voir la responsabilité pénale et disciplinaire du pharmacien responsable et leur responsabilité civile engagées, de même que celles de l'expérimentateur ayant réalisé cet essai pour leur compte et à leur demande.

C'est du moins ainsi qu'ils ont théorisé la nécessité de règles spécifiques leur permettant de résoudre ce dilemme.

Parallèlement, du point de vue de la souscription d'une police d'assurance⁷³⁴, que ce soit une assurance de personnes ou une assurance de responsabilité, destinées à garantir la

- Art. 318 : Celui qui aura occasionné à autrui une maladie ou une incapacité de travail personnel en lui administrant volontairement, de quelque manière que ce soit, des substances qui, sans être de nature à donner la mort, sont nuisibles à la santé sera puni.

- Art. 311 : Toute personne qui, volontairement, aura porté des coups ou commis des violences ou voies de fait ayant entraîné la mort sans intention de la donner sera puni.

- Art. 319 : Quiconque par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements aura commis involontairement un homicide ou en aura été involontairement la cause sera puni.

- Art. R40 alinéa 1 : Seront punis les individus et leurs complices qui, volontairement, auront fait des blessures, ou porté des coups ou commis toute autre violence ou voie de fait, dont il n'est pas résulté une maladie ou une incapacité de travail personnel excédant 8 jours

- Art. R40 alinéa 4 : Seront punis ceux qui par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements auront involontairement été la cause de blessures, coups ou maladies n'entraînant pas une incapacité totale de travail personnel supérieure à trois mois.

- Art. 320 : S'il est résulté du défaut d'adresse ou de précaution des blessures, coups ou maladies entraînant une incapacité totale de travail personnel pendant plus de trois mois, le coupable sera puni.

⁷³³ M. VERON, *L'expérimentation au regard du droit pénal*, In expérimentation chez l'homme du nouveau médicament, Masson 1986, p. 107-112.

⁷³⁴ Outre le fait de garantir leur propre responsabilité, les firmes se préoccupaient souvent de prévoir une stipulation au profit des médecins expérimentateurs.

responsabilité civile d'une firme pharmaceutique dans l'hypothèse d'un préjudice résultant d'un essai clinique dont elle est commanditaire, la question des essais sans finalité thérapeutique s'est avérée critique. Les firmes se heurtent aux exclusions de garantie portant sur les actes commis délibérément et contraires à la réglementation professionnelle en vigueur comme à la déontologie médicale, ou constituant une infraction pénale⁷³⁵.

Le Conseil d'Etat a eu à se prononcer sur la légalité d'une décision d'interdiction de l'exercice de la médecine d'une durée de 6 mois, émanant de l'Ordre des médecins à l'encontre du docteur Gautard.

Celui-ci avait pratiqué des tests de recherche d'allergie avec des produits cosmétiques sur des mineurs confiés à l'établissement de Meudon de l'Œuvre des orphelins apprentis d'Auteuil. Les enfants ne risquaient rien d'autre que quelques boutons ou une démangeaison.

Le médecin expérimentateur leur octroyait en échange de leur participation quelques menues gratifications. Il avait obtenu l'accord du directeur de l'établissement, mais pas celui des représentants légaux des adolescents. L'Ordre des médecins lui ayant infligé une sanction disciplinaire, il la conteste devant la juridiction administrative.

Le Conseil d'Etat⁷³⁶ considèrera que « ces agissements, dans les conditions où ils avaient eu lieu, avaient consisté en l'expérimentation sur des sujets sains de produits qui n'étaient destinés à leur procurer aucun avantage, et qu'ils étaient comme tels constitutifs d'un manquement à la règle énoncée à l'article 2 du Code de déontologie selon laquelle le respect de la personne humaine constitue en toute circonstance le devoir primordial du médecin », de nature à justifier une sanction disciplinaire.

Il convient de remarquer que les articles du Code de déontologie repris en référence ne sont pas les articles 18 et 19, mais le seul article 2 de portée beaucoup plus générale.

⁷³⁵ H. MARGEAT, *Expérimentations et assurance*, In *Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*, Masson 1986, p. 133-149. H. MARGEAT, *Expérimentations de nouveaux médicaments sur l'homme sain : aspects juridiques et possibilité d'assurance*, L'Argus 1985 : 2971-2979.

- Art. L.113-1 Code des assurances : « Les pertes et dommages occasionnés par des cas fortuits ou causés par la faute de l'assuré sont à la charge de l'assureur. Toutefois, celui-ci ne répond pas, nonobstant toute convention contraire, des pertes et dommages provenant d'une faute intentionnelle ou dolosive de l'assuré ».

- Art. L.113-11 Code des assurances : « Sont nulles toutes clauses générales frappant de déchéance l'assuré en cas de violation des lois ou des règlements, à moins que cette violation ne constitue un crime ou un délit intentionnel ».

- Art. 6 C.C. : « On ne peut déroger par des conventions particulières aux lois qui intéressent l'ordre public et les bonnes mœurs ».

⁷³⁶ C.E. 3/5 SSR du 4 février 1976, n° 98917.

Beaucoup de sociétés, particulièrement les firmes françaises, avec la participation de certains médecins hospitaliers très spécialisés, n'en ont pas moins mis en place des essais de cette sorte, condition devenant nécessaire à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

IV. Les essais sans intention de traiter, objet de tolérances administratives

L'intérêt de ces études n'a pas échappé à certaines structures publiques, notamment l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Son directeur général, en Janvier 1976, à la demande du ministre de la Santé, se préoccupe « d'organiser la pharmacologie clinique dans les hôpitaux » dépendant de son administration⁷³⁷.

La définition retenue pour cette activité est « l'étude chez l'homme sain ou malade de l'action des médicaments, anciens ou nouveaux, en vue d'en déterminer la meilleure utilisation possible ». Ses finalités consistent en :

- des études sur le devenir des médicaments dans le corps humain (pharmacocinétique) ;
- des études fondamentales ou appliquées sur les propriétés des médicaments ;
- des études d'économie hospitalière.

Pour la réalisation de ces études, le directeur général propose la création de comités dont le rôle serait de promouvoir un usage rationnel des médicaments à l'hôpital, et celle de départements de pharmacologie clinique en charge de la réalisation des essais.

Les unités de pharmacologie clinique fonctionneraient « de façon permanente et réuniraient des membres du personnel hospitalo-universitaire de diverses disciplines dont chacune exercerait au moins une des actions décrites, pharmacocinétique, pharmacovigilance, essais cliniques, enquêtes d'économie hospitalière ». Elles disposeraient de moyens propres, tout en étant en liaison, pour les activités de biologie, et de dosages de médicaments avec le laboratoire de dosages déjà existant.

Si les comités du médicament « ne posent guère de problèmes, et ne requièrent que peu de moyens », il n'en est pas de même pour les départements de pharmacologie clinique

⁷³⁷ G. PALLEZ, Lettre d'information n° 5, Direction Générale AP-HP, 27 janvier 1976.

qui « posent des problèmes plus nombreux et complexes », élucidés suite à de premières créations envisagées à titre expérimental.

Près de 10 ans plus tard, le même directeur général, constatant « qu'un certain nombre de médecins des hôpitaux effectuent des essais thérapeutiques (sic) sur des volontaires sains », va émettre à l'intention des personnels de son institution des « recommandations concernant les essais thérapeutiques (re sic) sur les volontaires sains »⁷³⁸. Il fait référence à l'existence « d'une loi actuellement préparée par le secrétariat d'Etat à la Santé relative aux études chez l'homme sain », des « délibérations du comité national de bioéthique à ce sujet », ainsi qu'à l'avis du comité central d'éthique de l'Assistance Publique.

Les dispositions qu'il préconise sont « provisoires, assurant les meilleures garanties et s'appliquant à toutes les expertises sur volontaires sains se déroulant dans les locaux de l'Assistance Publique, que ces volontaires soient « ambulatoires » ou « hospitalisés » ».

Il souhaite que l'expérimentation sur volontaires sains « inévitable, demeure, dans les circonstances actuelles, exceptionnelle », son intervention ne devant pas être « comprise comme un encouragement à la multiplication de ces activités ». Il s'adresse spécifiquement aux 12 responsables des départements de pharmacologie clinique créés à l'Assistance Publique depuis 1976.

Les recommandations prévoient une éventuelle indemnité versée aux volontaires et une assurance destinée à « couvrir tous les risques qui peuvent être entraînés par ces essais », l'une et l'autre à la charge du laboratoire pharmaceutique à l'initiative de l'expérimentation. Une convention administrative est prévue, établie entre celui-ci et le directeur de l'hôpital concerné, précisant les moyens mis à disposition et les modalités d'indemnisation de l'hôpital de l'ensemble des frais directs ou indirects engagés⁷³⁹ pour l'expérimentation.

Les recommandations comportent deux volets : l'un décrivant les « garanties offertes aux volontaires sains », l'autre « les procédures » à mettre en place pour limiter les risques encourus par le volontaire, et donner « à l'expert et à l'administration les garanties maximales ».

Les garanties imposent l'information et le consentement du volontaire, la possibilité pour lui de quitter l'essai n'importe quand, un entretien préalable à son recrutement avec un médecin « habilité à le renseigner à tout moment ». Le consentement devant être explicite, un

⁷³⁸ G. PALLEZ, Lettre d'information n° 38, Direction Générale de l'AP-HP, 26 août 1985.

⁷³⁹ Note relative à la convention-type concernant l'indemnisation des frais entraînés par les expertises médicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris 14 février 1983.

document d'acceptation est recommandé, un double étant destiné au directeur de l'hôpital. La participation des personnes réputées hors d'état de donner un consentement et des personnes hospitalisées à l'Assistance Publique pour une pathologie étrangère au produit testé est exclue.

Les risques de l'essai doivent être, d'une part mesurés par rapport à l'intérêt scientifique de l'essai pour la collectivité, de l'autre réduits au minimum tant par la qualité scientifique du projet que celle de l'équipe médicale.

De façon permanente, une assistance en personnel comme en moyens techniques doit être disponible pour prêter secours aux volontaires qui subiraient des préjudices pour leur santé suite à une expérimentation.

Il est parfaitement admis par l'auteur de la note qu'un tel essai est effectué à l'initiative d'un laboratoire pharmaceutique qui prend contact avec un médecin expert⁷⁴⁰, la possibilité d'une initiative individuelle du médecin restant possible. Dans l'un ou l'autre cas, le directeur de l'hôpital doit être informé aussi bien de la conduite de l'essai que des « incidents susceptibles d'engager de près ou de loin la responsabilité de l'administration ». La consultation préalable d'un pharmacologue des hôpitaux, et l'avis d'un comité d'éthique sont préconisés.

« Le comité d'éthique examine le protocole médical sur le plan de l'éthique, il prend connaissance de l'avis du pharmacologue sur l'aspect scientifique du projet, ce qui lui évite d'avoir à s'interroger sur sa valeur scientifique », un recours étant possible auprès du comité central d'éthique de l'AP-HP.

Selon la réglementation relative aux malades hospitalisés⁷⁴¹, l'hospitalisation d'une personne est prononcée par le directeur de l'hôpital sur avis médical, indiquant la discipline dans laquelle le malade doit être accueilli, un dossier administratif étant immédiatement ouvert pour assurer la facturation des actes et des frais de séjour.

Les recommandations faites par le directeur de l'AP-HP prévoient, en dérogation à ces règles administratives, une convention administrative et financière associant l'expert, le laboratoire pharmaceutique et le directeur de l'hôpital. La convention précise l'ensemble des moyens nécessaires à la réalisation de l'essai et au suivi des volontaires, fixe les modalités

⁷⁴⁰ Il est question ici de l'expert agréé par la DPhM pour effectuer les expertises cliniques en vue de l'AMM, dénommé aujourd'hui investigateur.

⁷⁴¹ Décret n° 74-27 du 14 janvier 1974 relatif aux règles de fonctionnement des centres hospitaliers et des hôpitaux locaux.

d'indemnisation de l'AP-HP pour l'ensemble des frais directs et indirects engagés. Aucune facture n'est donc présentée « ni aux organismes de la sécurité sociale, ni aux volontaires pour des frais engagés du fait de l'expérimentation ».

Le séjour des volontaires sains dans un lit d'hôpital n'est donc pas clandestin. Il est prévu que la moitié des sommes récupérées par l'hôpital au titre de la convention (à l'exception des frais d'hôtellerie) soit reversée au service réalisant l'essai. Cet engagement sera rendu très précaire par la centralisation financière mise en place, postérieurement, à l'AP-HP. Des groupements d'intérêt public seront créés par arrêté interministériel entre des firmes pharmaceutiques, des universités incluant des structures hospitalières, dans le but, par l'intermédiaire d'unités spécialisées, de réaliser « l'étude et la réalisation conformes à l'éthique de tous travaux, dans un but d'évaluation scientifique des effets du devenir des médicaments chez l'homme sain ainsi que la contribution à la recherche et à la pharmacologie clinique »⁷⁴².

Dans la même période, des ateliers placés sous le parrainage de l'INSERM, de la Direction de la Pharmacie et du Médicament, du Syndicat de l'Industrie Pharmaceutique et de l'Assurance maladie, vont rédiger des recommandations techniques relatives à la réalisation des essais cliniques sans intention de traiter, nonobstant les incertitudes juridiques dans lesquelles ceux-ci s'inscrivent⁷⁴³.

Leur situation en France est considérée par les professionnels de la pharmacologie clinique, tant hospitalo-universitaires qu'industriels, comme une « anomalie » car, en effet :

- la mise au point des médicaments précédant l'AMM nécessite des études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique ;
- ces essais, présentés comme n'ayant pas un caractère obligatoire, sont toutefois attendus par la commission d'AMM et le ministère de la Santé, et font partie des exigences réglementaires européennes pour l'enregistrement des médicaments ;

⁷⁴² G. STRAUCH, Création d'ECLIMED (Evaluation Clinique des Médicaments), *Le point sur l'expérimentation sur l'homme sain*, API 23 juin 1987.

⁷⁴³ Les Rencontres de pharmacologie clinique de Giens sont créées en 1984 à l'initiative du secrétariat d'Etat à la Santé et du ministère de la Recherche. Elles ont pour but de faire avancer la réflexion sur les problèmes d'actualité dans le domaine de la pharmacologie clinique, par des réunions annuelles. D. DE LAUTURE – M. BOUVIER d'YVOIRE et les participants, *Méthodologie des essais de phase I*, INSERM 1988, 168 : 129-150. H. ALBIN – J.P. DEMAREZ et les participants, *Guide pratique du volontaire sain*, In Pharmacologie clinique, Actualités et perspectives, INSERM 1987, 156 : 167-180. P. JAILLON – J.F. THIERCELIN – J.P. DEMAREZ et les participants, *Organisation d'une unité pour les phases I*, J. Pharmacol. 1986, 17, 1 : 4-11.

- ils sont réalisés en France en dépit de dispositions déontologiques, pénales et administratives contraires, ou dans certains autres pays européens les ayant officiellement reconnus⁷⁴⁴.

Ce caractère problématique est d'ailleurs attesté par certains auteurs, tel Jean-Marie Auby⁷⁴⁵.

Les professionnels se montrent alors conscients des « risques juridiques » ainsi constitués, exposant la firme pharmaceutique et les médecins expérimentateurs à des poursuites pénales ou disciplinaires, mais conduisant également la personne participante à l'essai, volontaire sain, ou malade ignorant d'y avoir participé, victime d'un dommage à n'être probablement pas indemnisée. « Pourquoi attendre l'accident ou le problème grave pour légiférer et reconnaître l'existence, l'importance et l'intérêt de ces essais cliniques ? » s'interrogent-ils, en se constituant en association⁷⁴⁶.

Jean-Marie Auby ne se montre pas aussi formel s'agissant de « l'illicéité des essais de médicaments sur l'homme sain »⁷⁴⁷ :

- la jurisprudence susceptible d'être opposée est composée de décisions anciennes concernant « des expérimentations réalisées dans des conditions aventureuses quelquefois blâmables ». Une expérimentation placée dans le cadre d'un protocole rigoureux ne rencontrerait probablement pas la même hostilité. D'autres experts ne sont pas de cet avis⁷⁴⁸ ;

- l'argument tiré de l'article 318 du Code Pénal est très contestable. « Selon une jurisprudence constante, l'expression « volontairement » ... [signifie] que l'auteur de l'infraction a été animé par une véritable intention de nuire, ce qui ne saurait évidemment être le cas de l'expérimentateur ». « Si l'auteur a utilisé involontairement un produit dangereux et a causé un dommage, il n'y aurait pas lieu à application de l'article 318, mais seulement des

⁷⁴⁴ P. JAILLON, *Prescrire* 1987, 6/67 : 345.

Voire même au-delà du « rideau de fer », In G. BADOU : *Cobayes humains derrière le mur*, L'Express 1991, 21 février : 89-91.

⁷⁴⁵ Selon J.M. AUBY : « L'état du droit français est extrêmement médiocre appelant les plus grandes réserves », In Colloque « L'expérimentation thérapeutique » Poitiers, 6 décembre 1986.

⁷⁴⁶ L'Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique se constitue le 29 mai 1986. Elle regroupe des pharmacologues cliniciens, académiques et industriels et se donne pour but « de concourir par tous les moyens possibles à la reconnaissance par des dispositions légales et réglementaires des essais cliniques sans but thérapeutique ».

⁷⁴⁷ J.M. AUBY, *Les essais de médicaments sur l'homme sain : l'état actuel du problème*, RDSS 1985 : 316.

⁷⁴⁸ M. VERON, *l'expérimentation au regard du droit pénal*, In *Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*, Masson 1986, p. 107-112.

dispositions des articles du Code Pénal concernant l'homicide et les blessures par imprudence ».

Michel Véron est, là encore, d'un avis différent. Il identifie dans les textes susceptibles d'être retenus à l'encontre d'un expérimentateur cet article 318, dès lors que l'administration de substances n'a pas comme motif une intention thérapeutique.

Au reste, le médecin expérimentateur peut avoir « commis une faute dans la conduite et la réalisation de l'essai, qu'il n'ait pas, par exemple, pris les précautions relatives aux essais préalables, au consentement éclairé du patient, etc... » :

- l'absence d'un texte législatif concernant les essais sur l'homme sain est, selon Jean-Marie Auby, contrebalancé par « des positions internationales d'une autorité considérable, Déclarations d'Helsinki, de Tokyo, de l'OMS (septembre 1981), pacte international des droits civils et politiques, entré en vigueur à l'égard de la France le 4 février 1981, (tout particulièrement de son article 7), avis du Comité Consultatif National d'Ethique d'octobre 1984 ». Ces textes pourraient effectivement être mis en avant par l'expérimentateur pour étayer sa défense ;

- les essais de médicaments sur volontaires sains, figurant dans la réglementation relative à l'AMM, « couramment pratiqués en France sans difficulté technique, le sont alors que l'administration parfaitement informée de cette situation n'a jamais soulevé d'objections particulières » ;

- « de nombreux pays étrangers, et en particulier ceux qui jouent un rôle majeur dans l'industrie pharmaceutique [les] ont admis depuis un certain nombre d'années »⁷⁴⁹. Ce dernier argument est néanmoins très discutable.

Pour Jean Michaud⁷⁵⁰, la situation des essais sur volontaires sains constitue un décalage entre les textes et les mœurs : il n'existe pas de texte législatif en la matière, il existe une situation de fait d'où il découle qu'il se pratique des essais médicamenteux sur l'homme. L'essai est, selon les textes de droit pénal, une atteinte à la personne humaine. Pratiquer un essai sur volontaire sain, c'est commettre l'infraction de violence volontaire, même si le sujet est consentant. « La situation actuelle de tolérance, de clandestinité officielle est malsaine : il est toujours néfaste de constater un écart entre la loi et le fait ». L'absence de réglementation

⁷⁴⁹ J. DUCLAUX, L'expérimentation du médicament sur l'homme : étude de droit comparé, Thèse Droit Clermont-Ferrand I 1985.

⁷⁵⁰ J. MICHAUD, *Aspects déontologiques, éthiques et juridiques des essais de médicaments chez le volontaire sain*. Table ronde in Première journée d'étude de l'association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique, La lettre du Pharmacologue 1988, 2, suppl. 1 : 13.

laisse la possibilité de réalisation d'essais dans des conditions critiquables. Les juridictions se trouveraient dans cette situation très gênées pour faire la différence entre l'expérimentation consciencieuse et les autres.

Mais la situation oppose deux textes d'une valeur normative inégale, d'une part le Code Pénal, sanctionnant un comportement délictuel, de l'autre des arrêtés ambigus, ayant trait aux conditions de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique. En outre, en l'absence de normes juridiques, les expérimentateurs peuvent-ils faire appel à des règles éthiques ?

Section 2. Des solutions palliatives

§1. En attente d'une législation, des règles éthiques ?

I. Ethique médicale et bioéthique, deux concepts différents

La tradition médicale occidentale fait remonter au grec Hippocrate de Cos, membre de la famille des Asclépiades⁷⁵¹, la formulation des principes régissant la morale médicale, le « serment d'Hippocrate ». Ce texte contient deux parties : la première consacrée aux devoirs des médecins entre eux, la seconde aux devoirs du médecin vis-à-vis du malade. « Bien que l'ensemble du serment ait été prononcé, à l'origine, par les seuls disciples extérieurs à la famille, et non par les fils du maître, il est manifeste que l'éthique médicale contenue dans la seconde partie s'appliquait à tous, maître, fils du maître ou disciples »⁷⁵².

Les romains, dès la période républicaine (-509 à -27 avant J.C.), définirent notamment l'activité et la responsabilité des médecins. « Considérée comme utile, voire indispensable à la nation dans la mesure où elle était correctement et consciencieusement exercée, la médecine était jugée dangereuse lorsqu'elle n'obéissait pas aux règles établies. L'organisation et le contrôle du corps médical devinrent une nécessité plus impérieuse encore à partir du

⁷⁵¹ « Cette famille était célébrée à double titre : pour son savoir médical et pour les services que plusieurs de ses membres avaient rendus à la Grèce ou à leur patrie ». J. JOUANNA, *Hippocrate*, Fayard 1992, p. 30.

⁷⁵² J. JOUANNA, *Hippocrate*, Fayard 1992, p. 184.

moment où tous les praticiens étrangers bénéficieraient collectivement de la citoyenneté romaine »⁷⁵³.

Une rédaction moderne du serment est attribuée à un doyen de la faculté de médecine de Montpellier, « aux alentours de 1794 »⁷⁵⁴.

Le serment d'Hippocrate demeure historiquement le premier document relatif à la morale médicale ayant un caractère officiel, puisque prononcé en latin depuis le 17 messidor de l'an XII (6 juillet 1804) jusqu'en 1834, au moment de la soutenance de thèse à la faculté de Montpellier, pour devenir un rituel de passage pour tout nouveau médecin dans les années 1920. « Il consacre les devoirs et les obligations du médecin et ce, essentiellement par rapport à la pratique de son art ».

Les préoccupations philosophiques ou religieuses au regard de la médecine⁷⁵⁵ n'ont pas attendu les années 1970 pour se faire jour. La médecine n'est pas une science neutre, libre de toute valeur et restreinte à la physiologie humaine. Ce n'est d'ailleurs pas une science mais un « art », considérant en même temps un individu biologique dont la santé dépend, au moins en partie, des moyens techniques dont dispose le médecin, et un patient vivant au singulier sa maladie.

Le médecin n'est pas un philosophe, ni un théologien, ni même un éthicologue, mais un praticien. Il n'est pas un simple technicien mais un interlocuteur de son malade, ayant le devoir de conduire son intervention selon les règles de « l'humanisme médical », héritées de la morale hippocratique⁷⁵⁶. Car, vis-à-vis du patient, il détient la connaissance et le pouvoir que celle-ci procure. Il lui incombe de trouver, en conscience, un équilibre entre les considérations techniques et les devoirs qui sont les siens. La tradition le conduisait à considérer peu ou prou qu'il venait « aussitôt après Dieu et immédiatement avant le malade, pour apprécier le bien de celui-ci, notamment pour lui dire ou non la vérité, pour le forcer à subir les soins qu'il estime salutaires, et du même coup, les risques dont il estime n'avoir point à répondre devant les juges dès lors qu'il les a crus médicalement justifiés »⁷⁵⁷.

⁷⁵³ M. BARIETY – C. COURRY, *Histoire de la médecine*, Fayard 1963, p. 188.

⁷⁵⁴ E. TERRIER, *Déontologie médicale et droit*, Les études hospitalières 2003, p. 88-90.

⁷⁵⁵ P.V.R. POTTER, *Bioethics, the science of survival*, In *Bioethics: bridge to the future*, Prentice-Hall inc. 1971.

⁷⁵⁶ L'Ordre national des médecins a tenu, en 1966, son 2^{ème} congrès international de morale médicale et, en 1991, le 3^{ème} congrès international d'éthique médicale.

⁷⁵⁷ Avant la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de Santé. R. SAVATIER, *La responsabilité médicale en France (aspects de droit privé)*, Rev. Int. de droit comparé 1976, 28, 3 : 493-510.

En exercice libéral, souvent, et plus souvent encore en pratique hospitalière, cette morale hippocratique s'exprime à la fin du siècle dernier en « quelques règles simples, généralement encore qu'inconstamment respectées, générosité, compassion, dévouement, désintéressement ... »⁷⁵⁸ centrées sur des principes anciens, souci d'efficacité et de compétence, secret professionnel, respect du malade et préoccupation première de ne pas lui nuire, protection et respect de la vie.

Il y a pour le médecin intercesseur, entre son patient et la pathologie qu'il présente, « le besoin irrésistible de lui prouver, ainsi qu'au monde entier, et par-dessus tout à lui-même, qu'il est bon, bienveillant, avisé et efficace », (préoccupation particulièrement importante dans « la fonction apostolique » dont il s'estime investi)⁷⁵⁹.

La morale médicale exprime, le plus souvent en latin, son premier précepte, « *primum non nocere* », l'intervention du médecin étant centré sur l'intérêt du malade. Le médecin a le devoir de maintenir la vie et d'alléger la souffrance, de respecter la personne humaine, de conserver secrètes les informations concernant ceux qu'il soigne.

La morale médicale lui indique des règles de conduite individuelles et collectives. « La conscience de chacun a besoin d'être guidée par des recommandations longuement réfléchies, la conduite de tous facilitée par des dispositifs prudents et enfin les responsabilités bien partagées. Le médecin praticien, s'il veut, comme il le doit, rester l'un des conseillers les plus écoutés de ceux et de celles qui se fient à lui, doit être orienté pour dessiner une ligne de conduite conforme à sa grande et difficile mission »⁷⁶⁰.

La morale médicale, devenant postérieurement « éthique médicale »⁷⁵⁶, va connaître une concurrence pour les uns, assurer une complémentarité pour les autres dans ses rapports avec la déontologie.

La déontologie, longtemps considérée comme la formulation de règles relevant de la morale⁷⁶¹, appartient désormais au monde du droit. « Ses sources sont la loi et le décret ; la tradition, l'interprétation ordinaire et la doctrine ne sont que des sources secondaires de ce droit »⁷⁶². Ce qui n'exclut pas qu'il y ait dans les codes de déontologie des productions à visée morale. Joël Moret-Bailly reprend à titre d'exemple l'article 3 du Code de déontologie médicale : « Le médecin doit, en toutes circonstances, respecter les principes de moralité, de

⁷⁵⁸ J. BERNARD, *Morale médicale et bioéthique*, Encyclopaedia Universalis, p. 153.

⁷⁵⁹ M. BALINT, *Le médecin, son malade et la maladie*, PUF 1960, p. 227.

⁷⁶⁰ R. DEBRE, Lettre liminaire, 2^{ème} congrès internationale de morale médicale, Versailles 21 mai 1966.

⁷⁶¹ J. MORET-BAILLY – D. TRUCHET, *Droit des déontologies*, PUF, Themis droit 2016, p. 4, p. 178.

⁷⁶² H. ADER – A. DAMIEN, *Règles de la profession d'avocat*, Dalloz 2016, n° 06-42.

probité et de dévouement indispensables à l'exercice de la médecine »... « le professionnel doit s'abstenir même en dehors de l'exercice de sa profession, de tout acte de nature à déconsidérer celle-ci ».

La morale médicale a également été présentée pour les médecins comme un moyen de défense⁷⁶³ car « il y avait une chose sur laquelle tous les praticiens étaient d'accord, leur profession était une profession noble, qui revendiquait depuis longtemps un statut élevé et une utilité sociale ; elle se distinguait des autres professions et métiers par sa mission désintéressée, courageuse et honorable. Le sentiment d'identité et d'unité corporative inspirée par cette conviction servait de fondement à la conception morale et à l'orientation pratique qui constituait l'éthique médicale avant la lettre de la médecine française ».

A une époque⁷⁶⁴ où pullulaient le charlatanisme, le mercantilisme, le détournement de clientèle parmi la profession médicale, et la concurrence de praticiens officieux, « en l'absence de soutien des pouvoirs publics, cette attitude morale devint le moyen principal par lequel les professionnels de la médecine revendiquèrent et défendirent leurs droits, se distinguèrent de leurs concurrents illégaux et renforcèrent leur revendication d'une protection de l'Etat. Cet esprit caractéristique de la profession eut aussi des effets positifs pour les patients, mais cette conséquence n'était pas à l'origine de ce qui l'avait inspiré ». La déontologie s'inscrit dans un *continuum* avec la différence notable que les devoirs des médecins envers les patients ont été transformés en 2002 en une énumération des droits de ces derniers⁷⁶⁵.

L'éthique médicale et la déontologie professionnelle telles que nous les avons abordées ici ne l'ont été que pour permettre une affirmation : la bioéthique est autre chose que l'éthique médicale, elle n'est pas la déontologie. « Il s'agit d'une réflexion pluridisciplinaire portant sur les problèmes éthiques et sociaux posés par le développement des sciences de la vie et de la santé, d'une science qui étudie les problèmes moraux soulevés par la recherche biologique, médicale ou génétique »⁷⁶⁶.

⁷⁶³ R.A. NYE, Médecins, éthique médicale et Etat en France 1789-1947, Le mouvement social 2006, 1, 214 : 19-36.

⁷⁶⁴ P. DARMON, La vie quotidienne du médecin parisien en 1900, Hachette 1988, p. 178.

⁷⁶⁵ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

⁷⁶⁶ J.R. BINET, *Droit médical*, Montchrestien 2010, p. 13-14.

Cette différence étant posée, le traité de Beauchamp et Childress⁷⁶⁷ inclut dans un même ensemble l'analyse des questions éthiques liées à la relation de soins et au monde de la santé.

« L'éthique est un terme générique qui désigne diverses façons de comprendre et d'examiner la vie morale. Certaines approches de l'éthique sont normatives, d'autres sont non normatives » ... « La plupart des professions comportent, au moins d'une façon implicite, une morale professionnelle, avec des normes de conduite généralement connues des membres de la profession qui prennent leurs responsabilités morales au sérieux » ... « Ces professions transmettent souvent des lignes directrices morales de façon informelle. Cependant, une instruction formelle et des tentatives de codification de la morale professionnelle se sont développées récemment à travers les codes d'éthique médicale, d'éthique infirmière et d'éthique de la recherche ».

Ces codifications, appartenant au monde de la morale, sont à différencier « du processus de la politique publique, qui comporte des directives et des règlements [émanant] par exemple d'une agence gouvernementale ou d'une instance législative, pour diriger les conduites à tenir dans un domaine particulier, même si ces directives et règlements peuvent se fonder sur des principes moraux ou des règles morales ». L'intérêt de ces normes particulières est qu'elles peuvent faire l'objet, en fonction de l'analyse que font d'une situation de fait les acteurs, de pondération et de spécifications. Elles sont tout à la fois adaptatives et malléables.

Les 613 pages du traité de Beauchamp et Childress développent, une fois les définitions essentielles posées, les principes fondant l'éthique médicale : le respect de l'autonomie des malades, le principe de non-malfaisance, équivalent au *primum non nocere* hippocratique, le principe de bienfaisance, constituant son pendant d'horloge, et celui de justice, également retrouvés dans le rapport Belmont. Sont énumérés, en complément, les devoirs des médecins dans leurs relations avec les malades, véracité, intimité, confidentialité, et fidélité, cette dernière notion incluant la gestion des conflits d'intérêts.

En matière de recherche, en référence aux conflits d'intérêts, les auteurs insistent sur le double rôle qui est le propre du médecin chercheur comportant des oppositions de valeurs. Cependant, une différence majeure apparaît entre « l'éthique médicale » et la « bioéthique » : l'éthique médicale considère le malade que l'on soigne, la bioéthique se préoccupe des sujets de recherche que la société impose de protéger. Il ne s'agit plus de l'intérêt du patient mais du corps vivant de personnes, des éléments qui le composent et des façons « acceptables » de les

⁷⁶⁷ T.L. BEAUCHAMP – J.F. CHILDRESS, *Les principes de l'éthique biomédicale*, Med. et Sc. hum., Les Belles Lettres 2008, p. 14, 19, 22, 38.

utiliser dans l'intérêt de la science notamment ... Pour les auteurs, médecine et expérimentation ne sont donc pas confondues.

Le mot bioéthique se compose du préfixe bio (qui est propre à la vie) et du mot éthique (signifiant, en grec ancien : mœurs, caractère, habitude, vertu), « l'éthique est sous le signe de l'exercice, de l'ascèse, de la répétition, de la continuité, et c'est la « vertu », ou dans la cité « la loi » qui lui confère son caractère normatif ». Sous le sens de « vertu », le terme prend évidemment une signification morale⁷⁶⁸. Ethique et morale sont deux mots interchangeables, l'un grec (*êthika*), et l'autre latin (*moraleia*)⁷⁶⁹, avec une signification similaire, les mœurs, les mœurs qu'il convient d'avoir dans la société où l'on vit. Jusqu'à la fin du XXème siècle, il ne serait venu à l'idée de personne de se servir de ces deux mots dans un sens différent, voire opposé⁷⁷⁰.

Aujourd'hui, à côté des auteurs considérant qu'il s'agit de synonymes, d'autres choisissent de réserver « éthique » à ce qui concerne la réflexion sur les questions fondamentales de l'agir humain, « morale » à l'application à l'action de cette réflexion, l'éthique étant un questionnement, la morale un système normatif ferme et impératif⁷⁷¹. Le terme « morale » ayant pris un caractère péjoratif, l'emploi du mot « éthique » est paré d'un caractère plus moderne.

On peut toutefois relever qu'il s'agit tout à la fois de l'art de diriger la conduite humaine vers le bien, selon les concepts d'une époque et d'un endroit, comme d'une science ayant pour objet l'étude des concepts fondamentaux concernant le bien et le mal.

Le terme bioéthique est utilisé pour la première fois par Potter⁷⁷², afin de décrire une nouvelle démarche philosophique pluridisciplinaire intégrant la biologie humaine, l'environnement, la médecine sous l'angle de valeurs morales, au regard de la progressive fragilisation de l'espèce humaine dans son milieu⁷⁷³.

⁷⁶⁸ B. SAINT-SERNIN, *Ethique de la décision*, Prospective et Santé 1984, n° 31 : 15-28.

⁷⁶⁹ Selon *Philosophia moralis* de Cicéron.

⁷⁷⁰ G. HUBER, La bioéthique à l'épreuve de la condition post moderne : 9-26, In *La bioéthique au pluriel : l'homme et le risque biomédical*, John Libbey Association Descartes 1996.

⁷⁷¹ G. DURAND, Introduction générale à la bioéthique : histoire, concepts, outils, Fides 2005.

⁷⁷² P.V.R. POTTER (1911-2001), biochimiste états-unien et professeur à l'institut d'oncologie de l'université de Wisconsin, Madison.

⁷⁷³ De la même façon qu'en médecine, Galien s'oppose à Hippocrate, en droit Rippert s'oppose à Duguit. Si Duguit entendait extraire du droit toute référence morale ou métaphysique, Rippert relevait l'interpénétration des deux disciplines, le droit, même dans ses parties les plus techniques, étant vivifié par la morale. Il mettait en avant la présence dans le domaine juridique « de grandes règles de conduite édictées par la conscience : ne pas nuire à autrui et agir de bonne foi dans l'exécution du contrat ... Les obligations naturelles étant l'aboutissement de l'interférence de la morale dans le droit ».*

Le mot est avancé dès qu'il est question des problèmes posés à la société et aux professionnels de santé par les progrès techniques de la biologie humaine et de la médecine, tels la procréation, qu'il s'agisse de la contraception, de la fécondation assistée, de la gestation substitutive, de l'avortement, du choix du sexe avant la naissance, de la génétique, des anomalies congénitales, du diagnostic pré natal, des transplantations d'organes, des neurosciences et des manipulations de la conscience, etc. et, bien sûr, de l'expérimentation humaine, notamment chez le sujet sain⁷⁷⁴, auxquels seront consacrés les développements ci-après.

II. Une éthique de l'expérimentation humaine

Les principes énumérés par la Déclaration d'Helsinki et ses rédactions successives auraient pu permettre au médecin investigateur de bénéficier d'un guide, mais « en France (dans les années 1980), médecins et chercheurs ignorent généralement jusqu'à l'existence de la déclaration d'Helsinki »⁷⁷⁵.

Toutefois, l'Ordre des médecins va, en 1979, sous forme de commentaires, proposer des recommandations au sujet de l'expérimentation humaine⁷⁷⁶. Ces recommandations s'adressent, précision utile, à la conscience du médecin chercheur.

Référence est faite au « contrat de soins », contrat tacite qui existe entre un malade et son médecin « et ne comportant pas » que ce dernier se livre à des expériences ». L'auteur, Raymond Villey, rappelle que « les essais ne peuvent être entrepris qu'après les études scientifiques adéquates et après une expérimentation sur l'animal », et doivent faire l'objet « d'une surveillance attentive ». Il souligne que :

Quant à l'affirmation selon laquelle la bioéthique constituerait la « morale de la science » en tant que « réflexion fondamentale sur l'agir humain », retenons, avec Henri Poincaré**, « qu'il ne peut pas y avoir de morale scientifique ». Si la fonction sociale de la philosophie est d'établir des systèmes de valeurs, la science, pour sa part, ignore les systèmes de valeurs***. « La valeur suprême dans l'éthique de la connaissance n'est ni le bonheur de l'humanité, ni sa puissance temporelle ou son confort, c'est la connaissance objective elle-même »****. La finalité de l'expérimentation humaine est la production de données fiables et robustes. Mais il importe à la société que ces résultats ne soient pas obtenus de façon immorale.

* E. TERRIER, *Déontologie médicale et droit*, Les études hospitalières, Thèse Montpellier 2002

** F. REGNIER, *Image et structure d'un échange sur l'éthique*, In *Ethique et innovation biomédicale*.

*** M.L. DELFOSSE, *L'expérimentation médicale sur l'être humain*, De Boeck Univ. 1993.

**** J. MONOD, *Leçon inaugurale*, Collège de France 3 novembre 1967, *Prospective et Santé* 1984, 31 : 81-114.

⁷⁷⁴ Voir sur le fœtus et les cellules reproductrices.

⁷⁷⁵ A. FAGOT-LARGEAULT, *La protection du sujet humain : des déclarations aux directives : 97-118*, Médecine et expérimentation, Cahiers de bioéthique, Université Laval, Québec 1982.

⁷⁷⁶ R. VILLEY, *Déontologie des essais thérapeutiques*, Editorial, Bulletin de l'Ordre des Médecins 1979 n°5

- « l'essai thérapeutique ne doit pas avoir pour conséquence de priver un malade d'un traitement classique efficace ;

- il n'est pas admissible de se servir d'un malade pour des essais qui n'auraient aucun intérêt dans son cas ;

- il n'est pas admissible de soumettre des malades, en vue de réunir des dossiers comparables, à des investigations comportant des risques ;

- le consentement des malades aux essais thérapeutiques est indispensable ».

S'agissant de la méthodologie, il remarque que « ces recommandations [rapportées ci-dessus] sont fondamentales [mais] qu'elles ne sont pas toujours compatibles avec les méthodes de la rigueur scientifique : essais comparatifs, double-aveugle, essais contre placebo, tirage au sort des lots de malades. Ces méthodes ne sauraient donc pas être adoptées dans tous les cas ».

L'accent mis sur la méthodologie aurait dû, dès l'origine, conduire à différencier la situation de soins et la situation de recherche, ce que la « communauté médicale » s'est abstenue de faire. Il y a bien une différence majeure : le recours à une thérapeutique nouvelle dans l'intérêt du malade relève bien de l'exercice légitime de la médecine, lequel concerne les soins à un malade en particulier, et non d'un protocole expérimental.

Mais dès que le but poursuivi est de tester une hypothèse générale, par exemple l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit sur une population, il ne s'agit plus de l'intérêt individuel de tel ou tel, mais de la validation d'une hypothèse générale. Il ne s'agit plus de l'intérêt immédiat d'un patient, mais de l'intérêt des futurs utilisateurs de ce médicament une fois l'AMM obtenue, ainsi que d'autres intérêts connexes, ceux du promoteur, ceux des investigateurs, ceux des industriels de la pharmacie, ceux de l'Etat où sera proposée la spécialité en termes de santé publique, etc.

En 1980, la recherche conduit à l'utilisation de données individuelles, normalement recueillies lors de la pratique médicale usuelle, sous la protection du secret professionnel des médecins. Elle constitue, de ce point de vue, une double atteinte, d'une part l'utilisation de l'organisme du malade, de l'autre l'accès à son intimité pour en tirer des informations. Parallèlement, elle conduit le médecin devenant investigateur à renoncer à sa liberté de prescription pour se plier à la discipline de l'attribution des traitements par tirage au sort. Elle conduit également le médecin devenu investigateur à ne plus prendre en considération le seul intérêt du patient. Elle comporte souvent, en plus des examens réalisés dans la pratique usuelle, l'adjonction d'investigations relevant du protocole expérimental.

Ainsi que l'avaient remarqué certains intervenants lors des procès médicaux de Nuremberg, les énoncés de la morale médicale hippocratique ne sont pas pertinents lorsque la réflexion porte sur l'expérimentation humaine, « forme atténuée du sacrifice humain »⁷⁷⁷.

Aucun doute n'est exprimé quant à la nécessité de « l'essai thérapeutique sur l'homme avant la divulgation d'un médicament nouveau » ... « l'expérimentation devant être menée avec une rigueur scientifique » car « les bonnes règles d'une expérimentation rigoureuse sont maintenant assez précises et mieux connues ». Elles passent par la méthodologie de l'essai contrôlé. « Mais les exigences de la rigueur scientifique peuvent être incompatibles avec le respect des personnes, et la codification des essais pour qu'ils soient plus véridiques ne les rend pas pour autant licites » ...

« Il y a donc un conflit qu'on ne peut dissimuler entre les exigences scientifiques (et le clinicien se doit de faire des essais rigoureux) et le respect dû aux malades »⁷⁷⁸.

L'Ordre des médecins considère à cette date « l'essai sur l'homme sain indispensable »⁷⁷⁹ en soulignant qu'il « n'est bien admis par les moralistes que dans les pays anglo-saxons et scandinaves », car dans les pays latins « sensibilisés par les abus commis autrefois⁷⁸⁰, et surtout par les atrocités des camps de concentration », « on y est réticent »⁷⁸¹.

Le « consentement des sujets », indispensable chez le sujet sain, « ne laisse pas d'être embarrassant » lorsqu'il s'agit d'expérimentations sur des malades. « Dire la vérité serait [précisent les textes] expliquer au malade le protocole de l'essai, le bénéfice qu'on en espère, les risques et désagréments possibles, l'incertitude du résultat. Cela est rarement possible,

⁷⁷⁷ H. JONAS, *Philosophical reflections on experimenting with human subjects*, *Deadalus* 1969, 98 : 219-247.

⁷⁷⁸ A. FAGOT- LARGEAULT, *La protection du sujet humain : des déclarations aux directives*, In *Médecine et Expérimentation*, Cahiers de bioéthique, Université Laval Québec 1982.

⁷⁷⁹ Cette position s'avère plus permissive que la position formulée par l'Ordre en 1974 (l'Ordre des médecins contre l'expérimentation humaine, Communiqué de presse – Paris 25 janvier 1974), à la suite d'informations parues dans la presse concernant un éventuel projet de loi sur l'expérimentation sur l'homme : « Le bureau du Conseil de l'Ordre des médecins rappelle que toute expérimentation humaine est contraire au principe du respect de la vie humaine qui est inscrit en tête du Code de déontologie. Il apparaît au bureau du Conseil national qu'un tel projet de loi qui admettrait l'idée de cette expérimentation (sur l'homme sain) ouvrirait la porte à des pratiques dont maints exemples historiques sont présents à la mémoire de tous ... Il semble bien qu'il y ait confusion dans l'esprit de ceux qui utilisent ce terme, entre une expérimentation qui, en aucun cas n'est admissible, et le passage à l'homme de certaines thérapeutiques largement éprouvées sur l'animal, ayant fait l'objet de tous les tests biologiques réglementaires ... (et qui) ne peut jamais être fait que dans l'intérêt des malades sur lesquels elles sont appliquées ».

⁷⁸⁰ Lors des inoculations de maladies infectieuses dans une démarche thérapeutique.

⁷⁸¹ La conférence internationale des Ordres des médecins a rédigé, le 6 janvier 1987, des « principes d'éthique médicale européenne », contenant 4 articles relatifs à l'expérimentation sur l'homme (art. 18,19, 20, 21). « Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui ne peut se passer d'une expérimentation sur l'homme », celle-ci nécessitant un protocole soumis à l'avis d'une commission d'éthique, un consentement libre et éclairé du sujet de recherche, et la justification de la participation du patient par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle.

sauf partiellement » ... « Cet écueil suffirait à condamner ces méthodes s'il n'était par ailleurs indispensable que les médicaments soient essayés sur l'homme et dans des conditions rigoureuses. Peut-être alors faut-il admettre que les choses puissent n'être dites qu'à demi-mot ».

L'Ordre, toutefois, considérant « qu'il est plus facile de dire, en matière d'essais thérapeutiques, ce qui n'est pas acceptable, que de donner des règles positives, proscriit » :

- « les expériences inutiles : l'essai clinique par essai contrôlé ne se justifie plus postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché, de tels essais étant le plus souvent « des opérations de propagande commerciale »⁷⁸², (il s'agit ici du refus des études de phase 4) ;

- « les expériences mal faites : pratiquées par des personnes non compétentes, avec une méthodologie imprécise ne permettant pas d'obtenir des conclusions fiables » ;

- « les essais sur l'homme non précédés d'études biologiques suffisantes et d'expérimentation sur l'animal » ;

- « l'utilisation des malades comme sujets d'expérience pour l'essai de médicament sans intérêt pour eux » ;

- « la suspension, chez certains malades au cours d'une maladie sérieuse, d'un traitement classique efficace pendant le temps d'un essai comparatif » ;

- « l'application non discriminative à des lots de malades d'examens complémentaires comportant des risques pour satisfaire un « protocole » » ;

- « l'exercice de pressions d'une nature quelconque pour obtenir le consentement de malades ou de sujets sains à une expérience ».

Ces précisions, s'adressant aux médecins expérimentateurs qui en ont connaissance et auront décidé de les prendre en considération, constituent, à la date de leur production (1979), un bon énoncé des principes éthiques à appliquer à leur activité de recherche, qu'elle soit institutionnelle ou à promotion industrielle.

⁷⁸² De la firme pharmaceutique organisatrice. Cette position de l'Ordre est aujourd'hui démentie par la réglementation européenne imposant les *PASS (Post-Autorisation Safety Studies)*.

Elles prennent une certaine distance avec les arguments développés dans la littérature anglo-saxonne comme arguments éthiques pour justifier tirage au sort et randomisation, sous la logique dite de « l'équipoise »⁷⁸³, qualifiés de « sophismes qui doivent être dénoncés ». « On trouve d'étranges plaidoiries en défense pour la randomisation : le tirage au sort serait légitimé par le fait que comme on ne sait pas d'avance, au début d'un essai comparatif, quel médicament donnera le meilleur résultat, l'égalité des chances est respectée en remettant la décision au hasard. La randomisation ainsi paraît « juste », comme si le partage égal était le fondement suffisant de toute morale ! ...Rien ne saurait justifier l'abus de confiance » ainsi théorisé.

Enfin, en concordance avec la Déclaration d'Helsinki (1975), l'Ordre des médecins approuve la « procédure des comités déontologiques (appelés aussi comités d'agrément, comités scientifiques et éthiques) existant déjà dans les pays anglo-saxons et à titre exceptionnel en France »⁷⁸⁴.

Le rôle qui pourrait leur être attribué est « d'apprécier le caractère scientifique des projets, la compétence des expérimentateurs, la réalité du consentement libre des sujets, les précautions de prudence prévues. Ils ont à donner un avis, éventuellement à conseiller des modifications dans les projets ... la composition de ces comités devra faire appel à des personnalités scientifiques indiscutables : il semble normal qu'un représentant de l'Ordre des médecins soit appelé à y siéger ».

Constatant que la plupart de ces essais cliniques sont entrepris à l'initiative d'industriels du médicament, l'Ordre estime que ces comités devraient avoir « communication des contrats passés entre les expérimentateurs et les firmes pharmaceutiques », « les honoraires offerts aux expérimentateurs par l'industrie pharmaceutique ne devant pas leur être attribués personnellement, mais versés à des caisses régionales de recherche médicale », caisses régionales qu'il conviendrait par conséquent de créer.

La position, prudente, de l'Ordre des médecins acceptant à la rigueur et sous conditions (en 1979) l'essai de médicaments sur l'homme sain d'un point de vue déontologique, est à mettre en regard de la présentation à l'Académie de médecine par un

⁷⁸³ Cf §2, Une éthique institutionnelle : le Comité Consultatif National d'Ethique.

⁷⁸⁴ A cette époque (1979), il existe un comité d'éthique à l'INSERM depuis 1974 pour examiner les projets souhaitant bénéficier d'un financement de l'institution, un comité créé en 1975 par la DGRST, et un autre au CHU de Toulouse. J. DANGOUMAU, Origines de la pharmacologie clinique en France, *Thérapie* 2002, 57, 1 : 6-26.

expert en la matière⁷⁸⁵, de la situation française à la fin des années 1970. L'auteur, Jean Cheymol, identifie trois types d'attitude :

- les opposants, où il classe l'Ordre des médecins (dans sa position de 1974) et la « justice » (il veut sans doute parler de l'institution judiciaire) ;

- les favorables sous conditions : l'Académie de médecine (dès 1952) et l'Assistance publique (1976) ;

- les indécis : l'administration de la santé, la population et le corps médical.

Pour la « justice », sont énoncés, outre des articles du Code Pénal (305, 311, 318), différentes décisions évoquées supra, mais également un avis du Conseil d'Etat (4 février 1976) selon lequel « l'expérimentation sur des sujets sains de produits qui ne sont destinés à leur procurer aucun avantage est un manquement à la règle énoncée à l'article 2 du Code de déontologie selon laquelle le respect de la personne humaine constitue en toute circonstance le devoir primordial du médecin ». L'auteur va résumer ainsi l'analyse juridique : « on ne vous empêche pas d'utiliser des hommes sains, volontaires et éclairés sur les risques encourus, mais si vous avez des incidents ou accidents graves, vous serez condamnés lourdement ».

L'Académie de médecine avait, dès 1952, « toute secouée encore par le procès de Nuremberg », chargé une commission de déontologie de faire des propositions aboutissant à un texte accepté le 25 novembre 1952 : sont séparés d'une part, les essais de méthodes nouvelles d'exploration ou de thérapeutique pratiquées sur un malade dans l'intérêt de sa santé, droit et devoir du médecin nécessitant toute la prudence nécessaire et l'observation des « règles de l'éthique médicale »⁷⁸⁶, de l'autre « l'expérimentation proprement dite, qui vise d'autres buts que la santé d'un malade déterminé mais la solution d'une question très importante qui serait impossible de résoudre par d'autres moyens ». Elle « ne saurait être pratiquée que sur des volontaires informés, entièrement libres d'accepter ou de refuser et ne saurait être conduite que par une personnalité hautement qualifiée, capable de réduire au minimum les risques encourus ». L'Académie de médecine préfigurait ainsi le « devoir d'essai » qui sera énoncé en 1984 par le Comité National d'Ethique, et paraissait admettre l'essai purement cognitif sous la réserve d'une impossibilité de résoudre une question importante par d'autres moyens. On est loin, dans cette position, des essais sur volontaires sains envisagés par la réglementation de l'AMM.

⁷⁸⁵ J. CHEYMOL, *L'essai des médicaments sur l'homme sain*, Bull. Acad. nat. méd. 1978, 162, 9 : 854-871.

⁷⁸⁶ Ethique hippocratique, faute d'autres conceptions à cette époque.

Référence est faite au 1^{er} congrès international de morale médicale où Louis Pasteur-Valéry-Radot, grande conscience de la communauté médicale de l'époque, (1955), a déclaré : « Si le médecin n'est pas en droit de faire courir à son patient des risques graves sans un intérêt primordial pour lui, on conçoit les objections morales posées par l'étude de récents procédés de diagnostic sur le sujet sain volontaire et conscient des dangers encourus. Cette expérimentation paraît cependant parfois indispensable au médecin, car elle seule permet de posséder des références physiologiques donnant toute leur valeur aux résultats obtenus chez l'homme malade. Mais ici encore, avec quelle prudence doit-elle être pratiquée et avec quelle conscience »⁷⁸⁷.

Jean Cheymol relève, (en 1978), à propos de la position de l'Administration, la prise en compte de la pharmacologie clinique par l'Assistance publique de Paris⁷⁸⁸. Une lettre de son directeur général visant à organiser la pharmacologie clinique dans les établissements hospitaliers dont il a la responsabilité, définit cette activité comme « l'étude chez l'homme sain ou malade de l'action des médicaments anciens et nouveaux en vue d'en déterminer la meilleure utilisation possible ».

Il évoque les textes réglementaires produits par le ministère de la Santé pour constater que « l'administration paraît favorable à l'essai de la pharmacocinétique (donc sur l'homme sain) mais sans trop s'engager ni le dire nettement », sentiments conformes à ce qui a déjà été exposé *supra*.

Son rapport reprend, de façon détaillée, la position de la population française sur ce sujet, remarquant qu'en fonction « d'imprégnations religieuses ... les populations réagissent différemment : anglo-saxonnes elles ne soulèvent pas de difficultés majeures à l'utilisation de l'homme sain, latines elles y sont en partie hostile ». Il souligne que pèsent sur la position de l'opinion en France « les souvenirs atroces des pseudo-expériences nazies dans les camps hitlériens »⁷⁸⁹. Elles « servent de repoussoirs aux essais thérapeutiques sur l'homme », mais avec « une certaine rythmicité ». Justifiant dans l'immédiat après-guerre un refus général, elles s'effacent ensuite devant « les prouesses de la science – universellement admirée, dans les différents domaines, créant un engouement justifiant tous les sacrifices ». Puis, sous l'influence du temps (nouveaux philosophes, écologistes, mass média, etc...) la science perd actuellement une partie de son prestige, ceci entraînant un phénomène de crainte, sinon de

⁷⁸⁷ L. PASTEUR- VALÉRY-RADOT, 1^{er} congrès international de morale médicale, Paris 1955 : 124-125.

⁷⁸⁸ G. PALLEZ, Lettre d'information n° 5 sur l'organisation de la pharmacologie clinique dans les hôpitaux de Paris, 27 janvier 1976.

⁷⁸⁹ La référence aux procès médicaux de Nuremberg reste très présente à cette époque dans les débats, tant dans le domaine de l'expérimentation humaine que pour les autres crimes retenus, euthanasie de vieillards, de malades mentaux ou frappés d'anomalies, stérilisations de malades, eugénisme positif (prétendue amélioration de la race germanique), ou « négatif » (suppression des races dites inférieures). La science médicale nazie comme mal absolu.

rejet. On constate, dans une partie du public se rendant dans les hôpitaux, une certaine appréhension de « servir de cobaye pour des expériences sans en être informés »⁷⁹⁰.

Dans le débat suivant la présentation du rapport apparaît clairement une séparation fondamentale entre deux activités, d'une part les essais d'une thérapeutique nouvelle dans l'intention de traiter les patients à qui elle est administrée, relevant de la médecine et des principes éthiques qui l'animent, et de l'autre l'expérimentation humaine, les essais cognitifs dont on peut s'accommoder à la condition précise du consentement informé du sujet participant.

Cette dernière affirmation est contestée par Jean-Louis Lortat-Jacob, à cette époque président du Conseil national de l'Ordre des médecins qui assistait à l'exposé : « Ces considérations sur le problème des essais médicamenteux sur l'homme sain, auxquels certains chercheurs souhaitent pouvoir recourir, posent de façon aigüe la question du principe éthique du respect de la personne humaine lorsque celle-ci n'est pas directement intéressée par une situation pathologique déterminée. Accepter de porter atteinte à ce principe avec pour excuse le consentement de l'intéressé, même au bénéfice éventuel de la science risque d'affaiblir singulièrement toute référence à l'éthique ».

Tout en respectant « les scrupules qui animent l'Ordre des médecins et [de] ceux qui sont hostiles à l'emploi de l'homme sain », Jean Cheymol conclut par une position pragmatique : « si nous le refusons, les expertises se feront quand même : en France, à la sauvette, avec tous les inconvénients que cela suppose, surtout à l'étranger, Belgique, Allemagne, Grande-Bretagne, etc. où des instituts très bien organisés se créent à nos dépens (perte de prestige, de devises fortes, rejet possible injustifié de découvertes françaises). D'où la nécessité de les admettre dans notre pays mais en établissant un contrôle sérieux, une barrière, un garde-fou, empêchant les abus par la création officielle des comités d'éthique et de coordination des essais réalisés sur l'homme »⁷⁹¹.

⁷⁹⁰ Confirme cette appréhension le témoignage d'un médecin des hôpitaux, chef de service (H.P. KLOTZ, *Du bon usage de la médecine*, Presse Renaissance 1983, p. 94-95). « Le problème de l'essai thérapeutique et de l'expérimentation sur l'homme est un problème délicat que les spécialistes cachent encore plus ou moins au grand public et aux sujets d'expérience, vous aujourd'hui, moi, peut-être, demain. Ce silence sur un phénomène aussi général est extrêmement nocif car s'il est finalement perçu et générateur de craintes justifiées, il crée aussi des mythes excessifs : à l'hôpital, on est tous des cobayes ».

⁷⁹¹ « Le vocabulaire utilisé est révélateur et s'avère sans ambiguïté sur le rôle qu'on veut faire jouer (aux règles en question). Une borne est une limite, une frontière. Un garde-fou est une balustrade que l'on met au bord d'un fossé, d'un pont, d'un quai pour empêcher les gens de tomber. Dans les deux cas, ces termes visent à préciser que les règles à mettre en place ont une fonction d'interdiction : il est fait défense aux individus de procéder autrement que ce qui est prévu ... dans un système qui n'a été pensé que sur un mode défensif ». In D. THOUVENIN, A propos de quelques métaphores et expressions : vide juridique, bornes, garde-fou, *consensus*, etc... *Anesthésiologie* 1990 : 53.

Dans une précédente séance à l'Académie, Jean Cheymol avait pu développer sa vision de ce type de structure⁷⁹². Le comité d'éthique aurait pour fonction « d'assurer :

- la protection des sujets d'expérience (l'homme bien portant ou malade) donc de la société ;

- la protection également du chercheur contre son excès de zèle, le faisant bénéficier de l'expérience des membres du comité, mais aussi, dans le cas d'accident imprévisible, lui permettant de sauvegarder sa réputation contre les critiques d'un public mal informé et d'une presse à la recherche du sensationnel ;

- enfin, la protection des autorités gouvernementales qui ont laissé faire les essais et des industriels qui les ont demandés ».

Il lui paraissait souhaitable que les membres de ces comités soient peu nombreux : « doivent-ils être strictement médicaux ou mixtes (juristes, théologiens, psychologues, etc...) plus un représentant de la communauté ? Ces derniers étant là pour donner apaisement à la foule. Avec pertinence, certains ont conseillé la présence d'une femme, mieux, d'une infirmière de bon sens, bien équilibrée, ayant une bonne expérience psychologique des malades ».

« A quel niveau établir ces comités ? Au niveau des organismes délivrant des subventions (CNRS, INSERM) des CHU où seront réalisés les essais. Au niveau du ministère de la Santé (service central de la pharmacie), pour les expertises portant sur les médicaments ».

Les nécessités du développement international des spécialités pharmaceutiques vont conduire à la mise en place, à partir de 1980, de comités d'éthique dans certains centres hospitalo-universitaires, ce, à l'initiative de médecins-chercheurs, souvent également en raison des exigences éditoriales des revues médicales anglo-saxonnes.

Une enquête effectuée en 1985⁷⁹³, réalisée conjointement par la DPhM et la DGS, identifie l'existence de 21 comités d'éthique, dont neuf de création très récentes. La plupart comporte une « majorité de membres médecins, scientifiques et infirmiers, et une minorité de membres dits profanes ». Le nombre total de membres, dans un comité varie de dix à vingt-quatre. Ils représentent un système « d'autorégulation par les pairs ».

⁷⁹² J. CHEYMOL, Comités d'éthique et de coordination des essais réalisés sur l'homme, Bull. Acad. nat. méd. 1977, 161 : 22-28.

⁷⁹³ Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité, *Enquête sur les comités d'éthique*, mars 1985.

L'occupation principale de ces comités est l'étude des protocoles d'expérimentation des médicaments, cinq d'entre eux se préoccupant également « des questions liées à la vie et à la mort ». Les comités expriment des avis favorables, défavorables, ou assortis de conditions, par consensus entre les membres présents.

« C'est l'expérimentateur qui soumet son projet », projet émanant, dans la quasi-totalité des cas, d'une firme pharmaceutique.

Tous ces comités d'éthique qui se sont créés spontanément sont sans existence officielle, y compris vis-à-vis de la direction de l'établissement hospitalier où ils siègent.

§2. Une éthique institutionnelle : l'avis du Comité Consultatif National d'Ethique

I. Un devoir d'essai

A peine créé⁷⁹⁴, le Comité Consultatif National d'Ethique va être saisi par le secrétaire d'Etat auprès du ministre des Affaires Sociales, chargé de la Santé, d'une demande d'avis sur les problèmes éthiques posés par les essais de médicament chez l'homme. Ces problèmes se situent à deux niveaux :

- d'une part, les essais comparatifs réalisés à l'occasion d'un traitement ;
- de l'autre, les essais sur « volontaires sains ».

Il n'est pas indifférent de retenir que le rédacteur du rapport ayant conduit à cet avis n'est pas un médecin, qualité professionnelle des intervenants dans les débats éthiques à l'Académie de médecine ou au Conseil national de l'Ordre des médecins, mais un

⁷⁹⁴ Décret n° 88-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé.

A la suite d'un colloque national sur la recherche en 1982, le CCNE est créé. Il a initialement pour but de donner des avis sur les problèmes moraux posés par la recherche de façon indépendante aux instances susceptibles de le saisir : le président de l'Assemblée Nationale, du Sénat, un membre du gouvernement. Il peut également s'autosaisir... Ainsi que l'acronyme qui le désigne le précise, le comité est « Consultatif ».

polytechnicien, professeur de bio-statistiques et familier de la méthodologie des essais cliniques⁷⁹⁵.

L'avis du Comité National d'Ethique⁷⁹⁶ commence par la proclamation d'un « devoir d'essai ». Ce devoir peut se résumer ainsi : l'impératif collectif impose qu'il ne soit 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 ... L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Sur qui pèse le devoir ? Vraisemblablement, d'une part sur l'industriel ayant inventé ce nouveau traitement, de l'autre sur l'Etat qui ne pourra donner une autorisation de mise sur le marché qu'à un produit ayant été évalué par une méthode rigoureuse, essai comparatif, randomisé en double insu versus traitement de référence ou, « en l'absence de traitement reconnu actif versus placebo »⁷⁹⁷.

II. Les conditions d'un essai « clinique »

La situation d'essai comporte deux étapes, l'inclusion de patients à l'occasion de leur traitement dans des groupes constitués pour une comparaison selon un protocole pré établi, et le recours éventuel à des essais sur volontaires sains.

Avant la phase de comparaison, « le traitement, surtout s'il s'agit d'un médicament, doit faire l'objet ... d'essais préalables nécessitant le recours à des volontaires sains »⁷⁹⁸, lesquels ne sont « ni spécifiquement autorisés, ni spécifiquement interdits ».

Le devoir d'essai étant proclamé selon la méthodologie ci-dessus évoquée, les organisateurs (commanditaire et investigateurs)⁷⁹⁹ sont tenus de respecter cinq conditions gouvernant l'éthique générale de l'essai : l'obligation de prérequis, une valeur scientifique structurant le projet, un bilan risques-avantages « acceptable », un consentement « libre et éclairé » du participant, l'examen préalable par un « comité d'éthique » :

- les « prérequis » sont les travaux physico-chimiques de pharmacologie et de toxicologie animale réalisés « en laboratoire » avant toute expérimentation sur l'homme ;

⁷⁹⁵ DANIEL SCHWARTZ, déjà évoqué dans le titre préliminaire.

⁷⁹⁶ CCNE, Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, n° 2, 9 octobre 1984.

⁷⁹⁷ Dans son avis, le CCNE reprend à son compte les conditions restrictives de l'usage d'un placebo comme comparateur énoncées par la Déclaration d'Helsinki.

⁷⁹⁸ Relevant que « les essais sur volontaires sains, indispensables, sont actuellement tenus en France pour illicites », le CCNE « appelle une intervention du législateur ».

⁷⁹⁹ A partir de cette période, le terme « investigateur » commence à supplanter les mots « expert clinicien » ou « expérimentateur ».

- la valeur scientifique du projet englobe les bases scientifiques initialement constituées (ceci incluant la construction méthodologique du protocole), la qualité de l'équipe réalisant l'essai, cliniciens, statisticiens, pharmacologues. Un essai ne reposant pas sur des éléments scientifiques solides est « contraire à l'éthique », d'une part parce qu'il expose des sujets à des « contraintes inutiles », de l'autre parce que, pouvant conduire à des conclusions erronées, il lèsera les patients futurs ;

- un bilan risques-avantages « acceptable », évalué tant par le commanditaire que par les investigateurs. Il prend en considération d'une part la situation particulière des patients inclus à l'occasion d'un traitement, de l'autre les sujets « volontaires sains »⁸⁰⁰.

Dans le cas d'un essai à l'occasion d'un traitement, deux objectifs doivent être atteints « simultanément » : traiter le patient, évaluer un traitement, ces deux impératifs étant parfois difficiles à concilier.

Le raisonnement de « l'équipoise », jugé inéthique par l'Ordre des médecins, est éthique selon le CCNE, sous l'expression « situation d'équivalence »⁸⁰¹.

Les strictes conditions évoquées plus haut, s'agissant de l'utilisation d'un placebo comme comparateur, peuvent trouver une atténuation, lorsqu'il s'agit d'évaluer un produit destiné au traitement d'un trouble mineur temporaire, ou de tester une nouvelle classe de molécule ;

- un consentement libre et éclairé ... : chez le patient inclus à l'occasion d'un traitement, le consentement est double, d'abord au traitement, ensuite à la situation expérimentale. Selon la pratique médicale, l'information et le consentement peuvent être formulés oralement. Une information incomplète est acceptable dans l'intérêt du patient, cet intérêt étant apprécié par l'investigateur sous le contrôle du comité d'éthique.

⁸⁰⁰ Le fait d'utiliser dans l'avis rendu, de façon machinale, d'une part l'expression « volontaire sain », de l'autre « patient inclus ... à l'occasion de son traitement » laisse penser que, dans cette dernière situation, il peut n'être pas volontaire ...

⁸⁰¹ Théorie dite « de l'équipoise » : selon le CCNE « lorsqu'un nouveau traitement est proposé pour un essai comparatif, c'est qu'il est supposé supérieur aux traitements classiques, mais la preuve reste à faire. Les inconvénients d'être inclus dans l'essai sont compensés d'une part par l'avantage escompté, de l'autre par une meilleure surveillance ». Au total, on peut estimer en toute conscience la balance égale entre les deux traitements. 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, dès lors que les groupes constitués sont aussi comparables que possible et que l'attribution au hasard des traitements comparés est rigoureuse. Ainsi seront satisfaits simultanément les impératifs de l'intérêt individuel et du bien collectif.

Le consentement est requis pour l'entrée dans l'essai, cette proposition d'inclusion étant susceptible de refus, et l'éventuelle acceptation révocable à tout moment sans justification. « Toute pression à cet égard, même minime, serait intolérable ».

Dans les essais « sur volontaires sains », le consentement est « totalement éclairé » et « totalement libre », et l'information nécessairement complète.

Le CCNE interprète la situation du volontaire sain comme s'inscrivant dans un « contrat d'essai », devant faire l'objet d'une convention écrite descriptive des conditions et de l'indemnisation, et comportant une assurance souscrite par le promoteur. Le consentement est par conséquent écrit.

« Sont contraires à l'éthique (dans cette sous-catégorie), les essais sur les détenus, sur les incapables, sur les sujets malades d'une affection étrangère à l'étude ».

« 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 devra être spécifié dans le protocole soumis au comité d'éthique »⁸⁰² ;

- l'examen par un comité d'éthique : celui-ci vérifie que les quatre obligations ci-dessus énumérées sont remplies « dans l'ordre indiqué, une condition non remplie dispensant d'examiner les suivantes ». L'avis favorable est impératif dans le cas d'un essai sur volontaire sain.

§3. De « l'éthique au droit »

I. Vers une législation

Le 21 janvier 1988, le Conseil d'Etat va adopter le rapport d'une étude confiée à un groupe de travail, intitulée « Sciences de la vie : de l'éthique au droit »⁸⁰³. Cette étude

⁸⁰² De part et d'autre de l'Atlantique, la position diffère : aux USA, un lien d'argent (rémunération des sujets) est acceptable, un lien hiérarchique proscrit. En France, un lien hiérarchique est possible, une rémunération exclue.

⁸⁰³ Cette étude, demandée par le premier ministre Jacques Chirac le 19 décembre 1986, avait pour but de voir si les questions morales posées par les recherches scientifiques pouvaient trouver une solution au moins partielle dans une adaptation du droit ou la création de normes juridiques inédites. Le groupe de travail était présidé par le conseiller Guy Braibant.

comporte une partie consacrée aux « essais sur l'homme », complétée d'un passage relatif aux « comités d'éthique »⁸⁰⁴.

La partie consacrée aux essais sur l'homme commence par quelques éléments caractérisant « les lacunes et contradictions du droit positif » existant entre l'article 19 du Code de déontologie, la réglementation relative à l'AMM des spécialités pharmaceutiques, et un jugement de la Cour d'Appel d'Angers en 1978⁸⁰⁵ concluant au caractère « illicite » des essais sans finalité thérapeutique.

Il existe une situation paradoxale : « alors même que les essais sur l'homme sain sont requis par la directive européenne du 2 mai 1975 et divers arrêtés, les promoteurs et expérimentateurs, faute de loi spécifique, peuvent être, en cas d'accidents, inculpés et condamnés pour coups et blessures, violences, administration de substances nuisibles à la santé. Ils ont au surplus, ce qui est particulièrement dommageable pour les sujets d'essais, des difficultés à s'assurer ».

L'analyse identifie deux catégories d'essais : ceux ayant un but thérapeutique (à distinguer des innovations thérapeutiques qui, pratiquées par un médecin dans l'intérêt immédiat de ses malades, relèvent de la déontologie médicale et du droit commun) et les essais « en dehors de tout acte de soins ». La situation de recherche est donc différente de l'exercice médical.

Du point de vue de l'éthique, « des valeurs sont susceptibles de justifier l'atteinte (au corps sans intérêt thérapeutique), ... le progrès de la recherche, la volonté altruiste généreuse et désintéressée de favoriser le progrès ».

Ces « essais ne sont éthiquement et juridiquement acceptables que si un certain nombre de conditions sont remplies ».

« Des principes généraux affirmés par des directives internationales ont déjà été évoqués, Code de Nuremberg et Déclaration d'Helsinki, notamment. Ils ont également été énoncés par le Comité National d'Ethique dans son avis du 9 octobre 1984 sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme :

- le consentement ;
- la gratuité ;

⁸⁰⁴ Conseil d'Etat, *Sciences de la vie : de l'éthique au droit*, Doc. Française 1988, p. 113-120.

⁸⁰⁵ Evoqué *supra*, Section 1, §2-3.

- le bilan risques-avantages » ;

Chacun de ces principes étant susceptibles, dans certains cas particuliers, d'exceptions ».

Des règles spécifiques concernent les essais sans finalité thérapeutique « qu'ils soient réalisés sur des malades ou sur des volontaires sains » :

- soumission obligatoire à l'avis d'un comité d'éthique, chargé de vérifier si les conditions de validité de l'essai sont convenablement remplies, à apprécier la légitimité éthique de l'essai, mais aussi sa valeur scientifique. Avis non impératif ne dégageant pas l'expérimentateur de sa responsabilité ;

- garanties destinées à protéger le volontaire sain contre les risques éventuels qu'il court (assurance de type responsabilité sans faute, nécessité que le sujet sain soit affilié à la sécurité sociale) ;

- fixation d'un nombre maximal d'essais pour éviter l'existence de professionnels de l'essai clinique.

En annexe de cette analyse, les auteurs du rapport font des propositions de règles rédigées sous forme de « projet de loi », texte qui sera pris en référence par les professionnels des essais cliniques (pharmacologues-cliniciens et thérapeutes) dans leurs démarches en vue d'une législation.

A la différence du CCNE, le Conseil d'Etat admet donc les essais sans finalité thérapeutique chez les malades.

Parallèlement à cette étude du Conseil d'Etat, va être produit un autre texte en forme de « règles éthiques », le passage traitant de ces points dans les Bonnes Pratiques Cliniques recommandées par la Direction de la Pharmacie et du Médicament en 1987 pour les essais de médicaments réalisés dans le but d'obtenir une AMM⁸⁰⁶.

Ces Bonnes Pratiques Cliniques, pour ce qui concerne « le respect de l'éthique » comportent, pour le promoteur, la responsabilité de recruter des investigateurs qualifiés, compétents, disponibles, de préparer les produits à l'étude en adéquation avec le protocole, et

⁸⁰⁶ Avis aux promoteurs et aux investigateurs, BOMS 87-32 Octobre 1987.

de prendre connaissance de l'avis du « comité d'éthique », avis après lequel aucune modification significative du protocole ne peut être effectuée sans qu'il en soit informé.

L'investigateur, pour sa part, doit avoir la qualification requise, connaître et s'engager à respecter le protocole et ses annexes, prendre connaissance des prérequis et de la description du produit à l'essai, recueillir le consentement des sujets et l'avis du comité d'éthique en préalable à leur inclusion.

Il existe un type d'essai particulier dit « sans objectif thérapeutique » nécessitant une compétence particulière de l'investigateur, prévoyant le versement d'une indemnité aux sujets pour compenser les contraintes de l'essai, les participants consentent à participer « normalement par écrit ».

Le comité d'éthique a un rôle consultatif, émet un avis sur la qualification de l'investigateur et les moyens dont il dispose, la pertinence générale du protocole, l'adéquation entre l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et ses désagréments, l'information destinée aux sujets et l'existence d'une assurance. En cours d'essai, le comité est saisi lorsque des éléments nouveaux entraînent une modification du protocole ou sont susceptibles de remettre en cause l'avis initial.

Toutefois, en dépit du titre du rapport du Conseil d'Etat, la suite des démarches entreprises ne va pas réaliser le passage « de l'éthique au droit », mais la confusion de ces deux concepts normatifs dans l'esprit des acteurs.

II. Ethique collective, éthique individuelle

L'expérimentation humaine est une activité consistant à utiliser le corps, ou plutôt l'organisme, voire d'éventuels échantillons biologiques d'un groupe d'êtres humains afin de produire des informations utiles en biologie humaine ou en médecine.

On peut voir là, avec Hans Jonas, « une forme moderne du sacrifice humain »⁸⁰⁷.

L'expérimentation humaine constitue une transgression, renvoyant à Emmanuel Kant, tout particulièrement à ces deux impératifs : « agis de telle sorte que tu traites l'humanité comme une fin, et jamais comme un moyen », « agis seulement d'après la maxime grâce à laquelle tu peux vouloir en même temps qu'elle devienne une loi universelle », que le respect

⁸⁰⁷ H. JONAS, *Réflexions philosophiques sur l'expérimentation humaine*, Cahiers de bioéthique n° 4, Médecine et Expérimentation, Presse de l'Université Laval Québec 1982, p. 308-310.

de ces impératifs soit « catégorique » ou « hypothétique », qu'ils soient pris en compte dans un but d'accomplissement moral ou par tactique sociale.

La transgression⁸⁰⁸ trouve sa raison d'être dans la doctrine utilitariste, l'éventuel sacrifice individuel dans un instant donné étant justifié par le bien qui pourrait en résulter pour la société dans le futur, l'expérimentation sur les malades d'aujourd'hui se faisant dans l'intérêt éventuel des malades de demain.

Tant que la médecine n'a eu comme seul outil que l'empirisme au service de dogmes ou de théories improbables, le hasard assura la commune répartition des conséquences de l'ignorance, en matière de thérapeutique.

La méthodologie de l'essai contrôlé permettant les progrès de la pharmacologie, les médicaments devenant plus efficaces et par conséquent plus dangereux, le « devoir d'essai » a pu être formulé sans créer le scandale. « Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un médicament dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthodologie rigoureuse ». Mais il s'agit là d'une éthique collective. De ce devoir d'essai découlent les deux axiomes énoncés par Jean Bernard : « Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique », et « l'expérimentation de nouveaux médicaments chez l'homme est moralement nécessaire et nécessairement immorale ».

La première sentence pêche par son caractère absolu. Elle a été revue par Henri Atlan sous la forme « ce qui est scientifiquement faux n'est pas éthique », mais elle est régulièrement utilisée par les comités d'éthique pour revendiquer le contrôle des aspects scientifiques des protocoles de recherche. Viennent immédiatement des objections : un protocole scientifiquement irréprochable conduit-il nécessairement à rendre éthique la finalité qu'il poursuit ? On peut concevoir un protocole visant à tester la résistance à la douleur d'êtres humains afin de rendre plus efficaces les interrogatoires policiers. Deviendra-t-il éthique du seul fait de sa perfection méthodologique ?

Il existe une catégorie de médicaments dénommée « homéopathique », dont l'évaluation méthodologiquement bien conduite n'a jamais permis la démonstration d'efficacité. L'utilisation thérapeutique de ces traitements jamais validés est-elle inéthique par principe ?

⁸⁰⁸ Note citant J.F. MATTEÏ. JEAN FRANÇOIS MATTEÏ relevait un jour : « la médecine n'a jamais progressé que par la transgression ». Cette remarque confortée par l'histoire de la médecine aurait pu être celle du docteur Karl Brandt, pendu après les procès médicaux de Nuremberg. « C'est dire l'ambiguïté d'un tel constat ». Cité par A. LECA, *Recherche biomédicale*, Actes du colloque organisé à la faculté de médecine de Marseille 12 novembre 2004, p. 11.

La seconde passe sans transition de l'éthique individuelle à l'éthique collective. Le devoir d'essai rend morale la démarche expérimentale du fait de l'intérêt qu'elle présente pour la collectivité sous la réserve de sa rectitude méthodologique. Si les malades des temps anciens étaient livrés à la distribution au hasard des conséquences de l'ignorance thérapeutique, la moralité de la situation expérimentale passe par la notion d'équipoise, les malades inclus dans un protocole de recherche se trouvant dans une « situation d'équivalence » quel que soit le groupe où ils sont situés, quel que soit le traitement qui leur sera attribué, « la balance étant égale entre les deux traitements ».

La moralité de la situation expérimentale réside également dans ce constat : « 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 »⁸⁰⁹.

Mais l'expérimentation chez l'homme est nécessairement immorale, par l'atteinte à la dignité humaine qu'elle implique. Elle est nécessairement immorale pour le chercheur qui la réalise, ce qui impose de lui trouver des justificatifs.

La dignité de l'être humain est une valeur se référant à l'individu, placée au-dessus de son simple fonctionnement physiologique et de sa seule enveloppe charnelle. Celle-ci est d'ailleurs protégée par le droit positif qui la déclare inviolable, indisponible et indivisible. Le corps est inviolable, dans la mesure où l'individu ne consent pas à l'atteinte corporelle et que celle-ci n'est pas spécialement interdite par la loi. Car il existe une liberté de consentir ou non à un acte physique dont on est passivement l'objet. Il est indisponible, dans le possessif « mon corps », le pronom n'ayant pas son sens courant. Cette indisponibilité (caractère de ce dont on ne peut disposer, le « on » étant soi-même ou autrui), rejoint l'impératif kantien énoncé supra. Il existe une liberté de disposer de soi-même, limitée par la loi.

Il est indivisible, le corps vivant ne pouvant être assimilé à un ensemble de matière humaine, et n'entrant ni dans le droit des contrats, ni dans celui des biens. Toute convention visant à acquérir la propriété d'un morceau ou d'un produit du corps est prohibée. Mais là encore, des artifices juridiques permettent la circulation de produits du corps en échange d'argent, l'essentiel étant que la personne d'où est détaché le produit ne puisse en tirer bénéfice (ce, au regard du droit français).

La personne humaine n'est pas limitée à cette enveloppe charnelle, laquelle toutefois en est le *substratum*. « La personne humaine, en droit, est constituée de ces déterminations

⁸⁰⁹ CCNE, Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, Réflexions et propositions, n° 2, 9 octobre 1984.

concrètes, d'ordre corporel ou incorporel (vie privée, création, image, etc.) : il ne s'agit pas de relais ou d'instruments visibles d'une réalité invisible dont le droit n'a pas à s'occuper. La personne, si elle est mystérieuse, et si son être procède de l'invisible, est elle-même présente dans ses déterminations (corps, image, vie privée) voire ses relations avec son environnement premier »⁸¹⁰, toutes notions qu'une expérimentation est susceptible d'atteindre.

Il conviendra de distinguer, en cette matière, les situations où la personne entend faire de son corps ce qu'elle souhaite, et celle où on l'a sollicité pour qu'un usage en soit fait. Si chacun peut prétendre disposer de son corps librement, cette liberté ne saurait s'exercer à son propre détriment, ni être instrumentalisée. C'est d'ailleurs moins du corps humain dont il est ici question que du respect de la personne.

L'expérimentation humaine constitue bien, à cet égard, une transgression, mais une transgression ayant été tempérée.

A côté de la morale médicale, ou en complément, selon que l'on considère l'expérimentation humaine comme une activité autonome ou une variante novatrice de l'exercice de la médecine, vont être rédigées des recommandations destinées à guider l'action, ce que le chercheur, dans le cadre du devoir d'essai, doit faire vis-à-vis de ce qu'il peut faire, tout à la fois du point de vue méthodologique (en référence à la finalité de la recherche) comme du point de vue du respect inhérent à la vie et à la dignité des personnes. Etant entendu qu'un essai méthodologiquement incorrect exposant les sujets à une situation expérimentale improductive n'est pas éthique.

Initialement confiées⁸¹¹, de la même façon que l'était l'activité de soins, à la conscience, à l'autonomie, à la moralité, au bon sens et au sens de la responsabilité du médecin s'instituant chercheur, la régulation des pratiques expérimentales devient une préoccupation de la communauté professionnelle des expérimentateurs⁸¹². Les expérimentateurs, dans les années 1960, sont un nombre limité tout à la fois par la spécialisation nécessaire, les moyens disponibles et l'agrément délivré par la Direction de la Pharmacie et du Médicament. Puis la fonction d'investigateur va s'ouvrir à quiconque étant médecin consultant se voit proposer par un promoteur la participation à un essai clinique. Du côté des personnes participant à un essai n'importe qui, dès lors qu'il est malade, peut être sollicité.

⁸¹⁰ I. MOINE, Les choses hors commerce, une approche de la personne humaine juridique, LGD 1997, p. 16.

⁸¹¹ Il en est de même dans le Code de déontologie médicale.

⁸¹² « Ethics means thinking sincerely about rules for human conduct. Experimentation is a highly intellectual form of human activity. Hence, it is appropriate for experimenters to consider the ethics of their activities ». A.C. IVY, The history and ethics of the use of human subjects in medical experiments, Science 1948, 108 : 1-5.

Il convient alors, selon les conceptions des chercheurs, de mettre en place des recommandations guidées par la pratique, par conséquent souples et modulables, adaptables aux circonstances. Ces recommandations doivent être « laïques », c'est-à-dire dépourvues de références à des morales religieuses ou se rattachant explicitement à un système moral particulier, autre que la morale « médicale ». D'ailleurs le mot « morale » lui-même disparaît. La bioéthique va être chargée, par des recommandations s'adressant à la conscience des membres de la communauté scientifique, de limiter le pouvoir de nuisance potentiel des promoteurs (industriels ou institutionnels) et des investigateurs, de justifier le devoir d'essai, de familiariser le monde profane avec l'expérimentation humaine facteur de progrès, de fournir aux professionnels les « éléments de langage » permettant de rassurer l'opinion publique et, finalement, de lever les obstacles susceptibles d'entraver la médecine expérimentale. Sans avoir à passer par un système juridique rigide, contraignant et vite destiné à l'obsolescence car chacun le sait chez les scientifiques, dans le monde de la recherche, la science va toujours plus vite que le droit⁸¹³.

Cette dernière phrase est devenue un poncif en usage dans la communauté scientifique, mais également dans d'autres champs de l'activité humaine. L'absence d'adaptation aux circonstances est un lieu commun de la critique du droit : les règles juridiques seraient figées, abstraites, ignorantes des réalités, alors que les progrès de la connaissance ont l'intérêt de la rapidité. D'où la préférence des scientifiques pour les règles éthiques, dont ils pourront guider l'évolutivité en fonction des intérêts en jeu, c'est-à-dire souvent, de leurs intérêts bien compris.

A rapprocher de cette notion d'obsolescence rapide du droit vis-à-vis des faits, la notion de « vide juridique »⁸¹⁴, autre poncif fréquemment utilisé. L'expression désigne l'absence prétendue de règles applicables devant une situation donnée, dès lors que les professionnels ne trouvent pas, dans la législation, un texte correspondant exactement à la situation particulière qu'ils entendent voir réguler de la façon qu'ils souhaitent. La plupart du temps, la règle existe, mais n'apporte pas la solution qu'ils espèrent par rapport à l'idée qu'ils se font du problème à résoudre.

Beaucoup de médecins pratiquant des recherches cliniques, ou de collaborateurs d'entreprises pharmaceutiques les organisant, considèrent que la loi sur les recherches impliquant la personne humaine constitue le seul texte de droit à prendre en référence dans l'exercice de leurs activités, et n'ont qu'une idée très approximative de la hiérarchie des normes.

⁸¹³ J. BERNARD : Ces « lois fortes et fermes que les progrès de la biologie rendent caduques dans l'année qui suit leur promulgation », in Rapport du CCNE, La Documentation Française 1983.

⁸¹⁴ M.C. RONDEAU-RIVIER, *L'alibi du vide juridique*, Economie et humanisme 1991, 318 : 22-26.

Cette illusion est entretenue par la façon dont le législateur est intervenu en matière de « lois de bioéthique », par une méthode dite « expérimentale », l'expertise des scientifiques et des médecins « guidant un législateur peu convaincu de sa propre légitimité et, pour cette raison, enclin à entendre une parole biomédicale qu'il a institutionnalisée ». « Cette volonté de consécration des faits acquis supposait donc que le législateur sache confronter périodiquement ses lois à la réalité, et qu'il change la loi dès qu'il constate une évolution de la situation de faits »⁸¹⁵. Ceci « bien que la doctrine ait démontré que les hypothèses de retard du droit et de la nécessité d'adapter la loi tenaient plus du fantasme que du mythe »⁸¹⁶.

Les interactions entre la pratique et le droit dans la construction des normes relatives à la recherche sont grandement favorisées par la présence au Parlement de professionnels de santé.

Les interdits prononcés au nom de l'éthique et de la bioéthique vont évoluer avec le temps. Initialement, la seule expérimentation humaine « éthique » est celle s'incluant dans une démarche thérapeutique directe pour la personne qui s'y prête, les recherches purement cognitives étant à proscrire. Puis celles-ci deviennent éthiques, à la condition d'être réalisées sur des volontaires sains. Les recherches pratiquées chez des malades en utilisant des produits sans utilité pour la pathologie dont ils souffrent, bien que réalisées pour la progression de la connaissance, demeurant l'ultime interdit. Puis cet ultime interdit va, lui aussi, céder.

III. Quelques éléments critiques troublant le consensus

Les recommandations bioéthiques concernant l'expérimentation humaine vont faire naître deux analyses critiques :

- l'une⁸¹⁷ présentée par Dominique Memmi y voit « une normativité un peu molle », s'exprimant par avis et non par autorisation, par étude de cas et non par décision générale, plus permissive que contraignante. Elle est le produit d'instances élaborant des textes par la recherche d'un consensus entre participants, cooptés la plupart du temps, et de comités dits « d'éthique » intervenant au coup par coup. La démarche éthique ressemble à une entreprise de civilisation des mœurs des scientifiques, pose des règles de sagesse dans la recherche, règles normatives sans force véritable. « La règle du jeu explicite commandant l'activité éthique est d'être nanti d'une compétence non directement morale mais scientifique, la seconde venant garantir la première ». « Cet ordre normatif s'organise autour de notions

⁸¹⁵ J.R. BINET, *Droit de la bioéthique*, LGDJ 2017, p. 565-69.

⁸¹⁶ C. ATIAS – D. LINOTTE, *Le mythe de l'adaptation du droit aux faits*, Dalloz 1977, p. 251-258.

⁸¹⁷ D. MEMMI, *Les gardiens du corps, dix ans de magistère bioéthique*, Paris Editions de l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales 1996, p. 234. D. MEMMI, *Les postures du censeur ou comment faire de l'éthique sans perdre son âme*.

comme celles de l'humain et de la personne, dont la vocation est de fixer des seuils dans les usages du corps : ce sont ces notions qui sont investies de la fonction de limiter le pouvoir biomédical et plus largement la maîtrise des corps » ;

- l'autre, soutenue par Jean-François Malherbe, souligne le caractère individuel de la démarche éthique, apparaissant comme un système de règles tiré des valeurs qu'un individu a pris pour référence dans sa vie personnelle et sociale. « La conscience morale est précisément cette capacité que l'homme a reçue en partage de discerner, voire d'inventer comment agir dans une situation donnée conformément aux valeurs qui sont les siennes⁸¹⁸. C'est le sens de la Déclaration d'Helsinki, initialement destinée « à être un élément pour éclairer la conscience des médecins du monde entier », lorsqu'ils se livrent à des expérimentations.

La « communauté médicale »⁸¹⁹ française, compte-tenu du développement de l'expérimentation humaine à l'époque moderne, a été conduite à s'interroger sur « certaines prérogatives élémentaires de l'individu » exposé à une situation de recherche, et à définir des règles destinées à guider l'action de l'investigateur face à des situations données. Elle s'est aidée de textes internationaux. Mais « c'est la profession médicale qui s'est ainsi donnée des règles et a décidé unilatéralement de leur contenu ». « La profession a mis en place des devoirs à la charge des investigateurs ». Ce qui conduit Dominique Thouvenin à se demander, s'agissant de préceptes éthiques, si ces devoirs ont une force contraignante et s'ils créent corrélativement des droits au bénéfice des sujets de recherche⁸²⁰.

Force est de reconnaître que ces textes, construits sur le mode préceptif, n'engagent que le médecin qui souhaite s'y conformer, qui entend les prendre en considération dans les situations expérimentales dont il prend la responsabilité. Ces règles n'ont pour but que d'éclairer sa conscience. Le sujet exposé à la situation expérimentale ne peut espérer, quant à lui, tirer motif de l'irrespect de ces règles pour mettre en cause l'investigateur qui lui aurait causé préjudice⁸²¹.

Les devoirs énoncés selon lesquels, par exemple, « la vie privée (du sujet) doit être respectée » signifient simplement que le médecin chercheur ne doit pas y porter atteinte, mais ne reconnaissent aucun droit particulier pour la « victime ».

⁸¹⁸ J.F. MALHERBE, *Pour une éthique de la médecine*, Larousse 1987, p. 73-74.

⁸¹⁹ Ou plus précisément certains de ses membres en situation de le faire et d'être entendus.

⁸²⁰ D. THOUVENIN, *Éthique et droit en matière biomédicale*, Recueil Dalloz Sirey 1985, 4^{ème} Cahier : 21-26.

⁸²¹ D. THOUVENIN, Les règles éthico-juridiques, une nouvelle catégorie de règle ? *Gestions Hospit.* 1984, 241 : 787-790.

Dominique Thouvenin rappelle les différences essentielles existant entre une règle éthique, une règle déontologique et une règle juridique : « la première fixe des préceptes que les médecins décident individuellement de suivre ou de ne pas suivre, la seconde permet de sanctionner un médecin qui ne respecte pas la morale de sa profession, la troisième organise des rapports entre individus et ouvre notamment des droits aux victimes de la méconnaissance de cette règle ». Ce ne sont évidemment pas des normes identiques, tant en force qu'en finalités.

Se pose également la question de savoir comment faire respecter ces règles éthiques. Le rôle des comités d'éthique, comme « instance chargée de veiller au respect des principes éthiques en matière de recherche sur l'homme », semble alors peu efficient. Justement du simple fait que si la conscience de l'individu est son propre tribunal, ces comités ne sont eux-mêmes qu'une conscience.

« Le recours aux règles juridiques invoqué par certains comités [semble constituer] une façon de combler l'absence de sanctions efficaces inhérentes aux règles éthiques ».

Alors, de deux choses l'une : ou bien les comités d'éthique sont chargés de veiller à l'application de la morale médicale, et seuls les représentants des médecins et des chercheurs ont un rôle à jouer, ou bien les comités d'éthique sont à la recherche de règles de conduite qu'ils entendent imposer aux expérimentateurs, et alors toute règle applicable est la bienvenue. Mais alors il faudrait qu'ils cessent de s'appeler comité d'éthique⁸²².

Un point est demeuré jusqu'ici en arrière-plan, l'éthique du chercheur, le conduisant à observer la rigueur scientifique, à publier de façon exacte et sous son nom les résultats de la recherche, contrepartie de sa liberté, dans une société où la science est considérée comme une activité positive et le progrès un bienfait pour la société.

« Les normes éthiques et déontologiques apparaissent comme des substituts utiles qui permettent, d'abord d'exprimer les valeurs partagées au sein de la communauté scientifique, ensuite d'édicter un référentiel de conduite pour les acteurs de cette communauté, et enfin de servir de maître-étalon lorsque des instances éthiques et disciplinaires doivent se prononcer sur un protocole ou un comportement problématique et rendre des avis, voire prononcer des sanctions »⁸²³.

⁸²² Dominique Thouvenin formule ces remarques après avoir rappelé l'apparition dans certains comités d'éthique de représentants de l'autorité judiciaire appelés à y siéger (à l'image des *IRB*).

⁸²³ E. VERGES, *Ethique et déontologie de la recherche scientifique : un système normatif communautaire*, in *Qu'en est-il du droit de la recherche ?* LGDJ 2009, p. 131.

On ne saurait méconnaître ici « la constante revendication des médecins (déjà exprimée lors des débats relatifs au premier Code de déontologie) d'un corps de règles spécifiques, dont la fonction première est à la fois de contribuer à asseoir une représentation commune de la profession médicale et d'échapper à l'application des règles générales » ... « C'est pourquoi le médecin est instinctivement rebelle à la loi juridique elle-même. Attentivement exercé à lutter contre la loi biologique, de manière à échapper au caractère inexorable de sa généralité, il prend naturellement la même attitude contre la généralité de toute loi ».

En matière d'expérimentation humaine, le médecin aspire à être un bon professionnel, et par conséquent, à disposer de règles. Les règles éthiques lui apparaissent particulièrement adaptées comme constituant un système spécifique dont la fonction primaire est d'éviter la confrontation avec les intérêts des acteurs sociaux concernés. Elles correspondent à cette tendance des médecins de fonder leurs rapports avec les malades ainsi qu'avec les personnes sur qui sont pratiquées les recherches sur la primauté du progrès de la science d'où ils tirent la revendication de relever de normes spéciales. Il est intéressant de constater qu'à cette époque (et souvent à la nôtre), le médecin hospitalier ne se considère pas comme relevant du modèle public.

Les règles éthiques sont faites de références communes, de réponses apportées aux enjeux jugées satisfaisantes par la communauté, et d'une sensibilité partagée. Elles constituent un corpus utile face au nombre considérable de textes émanant du législateur ou de l'autorité réglementaire en matière de droit de la santé. « Elles permettent, dans une certaine mesure, l'appropriation de la norme par le pouvoir médical »⁸²⁴.

La légitimité que donne le mot bioéthique à ces règles autoproclamées conduit les investigateurs à les considérer comme une sorte de para-droit leur permettant d'ignorer le droit commun dans l'utilisation médico-scientifique de l'organisme des personnes qu'ils exposent à des situations de recherche. « Les rapports entre la bioéthique et le droit ont donné lieu à des propos confus, notamment à la naissance de l'expression « droit de la bioéthique » »⁸²⁵, celle-ci conduisant à oublier qu'il s'agit de deux domaines distincts et de deux catégories de normes pouvant parfois coïncider.

La bioéthique constitue une réflexion sur les questions à portée éthique suscitées par la « biomédecine », le droit impose des règles définies socialement et dont l'irrespect est

D. THOUVENIN, *Droit et médecine, un conflit de normativités*, Dictionnaire de la pensée médicale, PUF 2004, p. 58-589.

⁸²⁴ M. FABRE-MAGNAN – F. BRUNET, *Introduction générale au droit*, PUF Thémis-droit 2017, p. 14.

⁸²⁵ B. FEUILLET-LE MINTIER, *Normativité et biomédecine*, Economica 2003, p. 5.

sanctionné. La morale et le droit n'ont pas la même finalité. La réflexion éthique peut permettre de prendre conscience de la nécessité de réglementer les pratiques comme la morale peut constituer le fondement d'une règle de droit. Si le législateur subit l'influence de l'éthique biomédicale et de ses recommandations, il va la transformer en règles juridiques. Et, dès lors, la règle juridique se sépare de la norme morale qui peut lui avoir servi de fondement. La transition s'effectuant par le passage de l'éthique au droit conduit l'acteur à ne plus être dans une dimension morale, « le droit se suffit à lui-même puisqu'il se contente de l'obéissance à la loi sans tenir compte des motifs de cette soumission ». Il n'est plus question alors des impératifs kantien. La Déclaration d'Helsinki recommande que des considérations éthiques figurent dans les protocoles de recherche pour en justifier la réalisation. Il ne fut pas rare, postérieurement au vote de la loi du 20 décembre 1988 sur la recherche biomédicale, que ce chapitre soit ainsi rédigé : « Nous avons observé les dispositions de la loi » !!!

Au reste, la bioéthique possède l'étrange pouvoir de permettre à l'investigateur en possédant la maîtrise d'énoncer les principes gouvernant la participation d'un patient à un essai, dont le « consentement informé », tout en s'abstenant, dans les essais qu'il réalise, d'en tenir compte, et ce, en toute bonne conscience. La règle juridique ne présente évidemment pas une telle flexibilité.

IV. Les conditions permettant la transgression inhérente à l'expérimentation clinique

En 1975, l'Association médicale mondiale avait conçu, à l'intention des médecins réalisant « des recherches portant sur l'homme », une nouvelle version de la Déclaration d'Helsinki comportant 22 articles divisés en trois parties : des dispositions communes à toutes recherches, celles relatives à l'expérimentation thérapeutique, celles enfin visant l'expérimentation non thérapeutique. (Déclaration d'Helsinki version Tokyo).

L'expérimentation thérapeutique relevait de la liberté appartenant au médecin « de recourir à une nouvelle méthode thérapeutique » dès lors que celle-ci « offre un sérieux espoir de sauver la vie, rétablir la santé, ou de soulager la souffrance du malade ».

L'expérimentation non thérapeutique se définissait comme « une expérience purement scientifique entreprise sur l'homme ». L'usage dans le premier cas du mot « malade », et dans le second « homme » permettait de présumer la possibilité de réaliser une telle expérimentation sur une personne en bonne santé.

Ce code de conduite destiné à « éclairer la conscience des médecins réalisant des recherches portant sur l'homme », n'exonérait pas les médecins qui entendraient s'y conformer « de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays ».

Les articles énonçaient différentes dispositions conduisant le chercheur à produire, s'il les observait, un travail acceptable des points de vue « du progrès de la science et du bien de l'humanité souffrante », l'éthique médicale lui interdisant tout acte « qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient », ce qui contrariait l'existence des expérimentations non thérapeutiques.

La construction du protocole expérimental, soumis pour avis et conseil à un comité indépendant, devait s'appuyer sur des travaux réalisés en laboratoire et sur l'animal, la valeur scientifique de la recherche conduisant à un rapport bénéfice/risque favorable pour le sujet, les intérêts de ce dernier devant toujours supplanter ceux de la science. Une information devait être délivrée au sujet lui permettant un consentement éclairé (lequel pouvait ne pas être recherché). Le chercheur devait être qualifié pour entreprendre le travail envisagé.

Il est possible de constater qu'en un peu plus de dix années, les recommandations de l'Association médicale mondiale, émises en 1975, ont été progressivement reprises et développées dans différents textes disponibles pour les professionnels de la recherche clinique avec un caractère normatif relatif. Ceci, sous la pression d'une part, de la réglementation fédérale en usage aux *USA*, de l'autre en raison d'obligations réglementaires faites en Europe aux industriels du médicament. Avec une commune préoccupation, celle de limiter autant que possible une mise en cause.

Par les quatre textes marquants relatifs à l'évolution des règles éthiques à mettre en place, les recommandations faites par l'Ordre des médecins en 1979, par le Comité National d'Ethique en 1984, par la Direction de la Pharmacie et du Médicament en 1987, enfin par le Conseil d'Etat en 1988, s'établit un consensus⁸²⁶ :

- la valeur scientifique du projet doit être assurée, d'une part par des travaux préalables réalisés chez l'animal comme en laboratoire, de l'autre par un protocole construit sur une méthodologie appropriée et rigoureuse⁸²⁷ ;

- l'expérimentateur doit être qualifié.

Ces deux conditions figurent depuis 1975 dans la réglementation française relative à l'AMM des médicaments, elle-même issue de la directive européenne de 1975⁸²⁸ ;

⁸²⁶ Bulletin de l'Ordre des médecins 1979 n° 5, CCNE. Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme 1984. Ministère de la Santé et de la Famille, Bonnes Pratiques Cliniques 1987. Conseil d'Etat, sciences de la vie, de l'éthique du droit 1988.

⁸²⁷ « Il est nécessaire que les essais s'effectuent sous forme d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considération d'ordre éthique ». « Essais réalisés selon la méthode du double insu, avec éventuel usage du placebo et analyse par une méthode statistique convenable ».

- un essai n'est réalisable, du point de vue de l'éthique, que s'il présente pour les personnes qui y seront soumises un rapport bénéfice/risque favorable, ceci s'appréciant du point de vue de l'ensemble des personnes exposées. Le risque dont il est ici question est le risque « prévisible » ;

- la participation d'une personne à un essai nécessite son consentement, celui-ci devant être libre et éclairé, c'est-à-dire précédé d'une information.

Ce dernier point permet de différencier deux types d'études admises par les différents textes pris en référence :

- Les essais où les patients sont inclus « à l'occasion de leur traitement », nécessitant pour eux un intérêt individuel. Le consentement « libre et éclairé » est nécessaire, mais il est admis que l'information puisse ne pas être complète, ceci restant sous l'appréciation de l'expérimentateur. La finalité de ces essais est double : traiter d'une part, évaluer de l'autre ;
- Les essais ne comportant aucune intention de traiter où l'information doit être complète, le consentement explicite, et dans l'idéal, manifesté par écrit.

Si la participation de volontaires sains est admise par l'ensemble des quatre textes, celle de malades souffrant de pathologies particulières influant sur le métabolisme des produits testés est exclue par l'Ordre des médecins, puis par le Comité National d'Ethique, passée sous silence dans les Bonnes Pratiques Cliniques, qui parlent de « sujets participants » et « notamment de volontaires sains », et explicitement évoquée par le Conseil d'Etat.

Une indemnité est admise pour les volontaires sains, mais le principe général de participation aux essais est celui de « la gratuité » ;

- L'essai doit être soumis à l'avis d'un comité d'éthique, dont le rôle est de vérifier que les obligations ci-dessus évoquées sont remplies.

Toutes ces recommandations vont être peu ou prou prises en compte dans la majorité des essais réalisés dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, de façon certaine pour les « pré requis », de façon plus aléatoire s'agissant de la qualité scientifique des protocoles et de la rigueur méthodologique. L'appréciation du rapport bénéfice/risque

⁸²⁸ Arrêté du 16 décembre 1975 relatif au protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments : « Les essais cliniques doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants effectués sur l'animal ».

constitue une préoccupation des industriels, et la qualification des expérimentateurs est encadrée par une procédure d'agrément.

Les essais réalisés sur des malades « à l'occasion de leur traitement », les plus nombreux, restent confondus avec l'exercice de la médecine, l'information et le consentement étant aussi peu fréquents pour la situation d'essai que pour la situation de soins.

Les essais ne comportant aucune intention de traiter les participants, et dont la finalité est purement scientifique, sont réalisés avec la compréhension de l'administration de la santé, et celle de la direction de l'AP-HP, explicités lorsqu'ils concernent des « volontaires sains », de façon très discrète lorsqu'ils impliquent des malades.

Durant cette période, les essais « institutionnels » sont notablement moins nombreux que ceux réalisés à l'initiative des firmes pharmaceutiques et les informations manquent quant à la façon dont ils étaient réalisés. Il est toutefois possible de présumer que l'expérimentateur les considérait comme un mode particulier de son exercice médical.

En fait, les essais cliniques mobilisent des acteurs qui n'ont ni les mêmes enjeux, ni les mêmes intérêts, ni d'ailleurs les mêmes analyses des questions posées.

Les industriels de la pharmacie et les pharmacologues-cliniciens hospitaliers ont une idée très précise des questions soulevées par les essais de phase 1 que les autres médecins investigateurs n'imaginent même pas. Ces derniers persistent à pratiquer, de façon régulière, la confusion entre exercice de la médecine et expérimentations, position dont les industriels ne peuvent plus s'accommoder dans les essais de phase 2 ou 3.

Tandis que le médecin expérimentateur confondant médecine et recherche fuit toute idée de normes juridiques encadrant ses pratiques, les industriels en sont demandeurs, jugeant préférable la mise en place d'une régulation faisant passer la recherche clinique d'une activité relevant souvent de l'amateurisme à une réelle professionnalisation.

Une réglementation, voire une législation explicite permettant, ou mieux prévoyant, l'utilisation de volontaires sains ou malades dans les essais de phase 1, aurait l'intérêt de les sortir de la clandestinité tolérée, et de permettre de les intégrer dans les contrats d'assurance garantissant la responsabilité des firmes.

Un texte législatif relatif au consentement des personnes incluses dans les essais cliniques présenterait également, pour les industriels, un progrès certain. La bioéthique est, sur ce point particulier, plus un facteur de confusion que de clarté. Elle laisse une trop grande marge d'appréciation à l'investigateur, là où les autorités délivrant les AMM s'avèrent contraignantes. La préoccupation des firmes pharmaceutiques en matière d'information et de

consentement des personnes n'est pas tant centrée sur le respect des droits de celles-ci que sur les aspects relevant de la qualité des essais. Les BPC inscrivent le recueil du consentement dans les objectifs à atteindre, au risque, s'il est mis en évidence que l'objectif n'est pas atteint, de voir l'essai affecté d'un tel défaut disqualifié, et l'AMM retardée.

Enfin, une organisation juridique de comités d'éthique serait la bienvenue, pour limiter l'arbitraire que certains des comités d'éthique officieux manifestent, et permettre un recours en cas d'avis défavorable, ou tout au moins le respect du contradictoire.

Les pharmacologues, les thérapeutes, les professionnels de l'industrie pharmaceutique vont sensibiliser les pouvoirs publics concernés à leurs difficultés opérationnelles. Ils trouvent des relais efficaces, y compris au sein de la Direction de la Pharmacie et du Médicament.

Les normes éthiques évoquées plus haut leur serviront d'appui pour tenter d'amener le législateur à voter le texte qu'ils espèrent, leur permettant de façon officielle la réalisation des essais dont la finalité, purement scientifique, exclue toute intention de traiter.

Va se constituer un groupe d'intérêts répondant à la définition donnée par Mustapha Mekki⁸²⁹ : « Celui qui a pour activité d'influer sur les pôles décisionnels, qu'ils soient de nature politique ou juridique, groupe [ici] totalement dispersé, dilué dans l'espace sans qu'il ait une structure organisée proprement dite [dont] l'influence normative renvoie davantage à une succession d'actions, individuelles ou collectives, menées dans un même but au moyen d'une influence exercée sur les pôles émetteurs du droit ou sur les centres de décision ».

⁸²⁹ M. MEKKI, Influence normative des groupes d'intérêts : force vive ou force subversive, La Sem. Jur. 2009, 43, 370 : 1-17.

Section 3. La nécessité d'une loi

§1. Une législation de la recherche biomédicale ?

Deux tentatives demeurées inabouties

I. Le premier projet de la Direction de la Pharmacie et du Médicament sur les essais cliniques

En 1974, à l'annonce dans la presse de l'hypothèse d'une disposition législative concernant les essais cliniques « sur volontaires sains », l'Ordre des médecins avait manifesté publiquement son opposition, et le projet n'avait pas dépassé le stade de l'hypothèse⁸³⁰. Toutefois, la question va constituer, à partir des années 1980, un problème récurrent, conduisant les instances représentatives de l'industrie pharmaceutique française à des interventions vis-à-vis des pouvoirs publics, les pharmacologues-cliniciens académiques et industriels à se regrouper pour obtenir une législation correspondant à leurs attentes, et certains hôpitaux à organiser des structures permettant, en dépit de l'absence de règles de droit explicites, de réaliser de telles études. Les unités se constituent en « départements de pharmacologie clinique », dont les premiers titulaires sont nommés par l'Etat en 1978, l'expérience étant ensuite étendue à la France entière en 1980, sous la forme d'un réseau national.

En 1981, le nouveau ministre de la Santé, Jack Ralite, demande à Jacques Dangoumau, un pharmacologue bordelais, un rapport sur le thème « pharmacologie clinique-pharmacovigilance », remis en février 1982⁸³¹.

S'agissant des études cliniques chez les volontaires (sains et malades), après avoir dressé l'inventaire⁸³² des différentes situations représentées dans le cadre des médicaments et

⁸³⁰ L'Ordre des médecins contre l'expérimentation humaine, Communiqué de Presse, Paris 25 janvier 1974.

⁸³¹ Il n'est pas inutile de relever que Jacques Dangoumau s'inscrivait dans la ligne politique du nouveau Président de la République, François Mitterrand. Nous retrouverons plus loin l'influence d'autres proximités politiques dans le même sens, celles des parlementaires Bernard Charles et Franck Sérusclat.

J. DANGOUMAU, Expérimentation clinique, essais thérapeutiques, pharmacovigilance, pharmacologie clinique, Rapport au ministre de la santé, février 1982.

⁸³² D'un point de vue général, la situation de la pharmacologie clinique française est telle, remarque Jacques Dangoumau, que « ni la santé publique, ni l'industrie pharmaceutique ne trouvent les possibilités scientifiques en hommes et en moyens ». Au reste, les protocoles sont désormais élaborés par les industriels, les dosages

les problèmes qu'elles soulèvent, l'auteur déclare ne pouvoir séparer strictement les aspects purement éthiques des aspects scientifiques, étant entendu qu'une réglementation souhaitable peut se résumer ainsi :

« On ne peut pas faire :

- n'importe quoi : l'essai doit être justifié et acceptable ;
- n'importe où : des garanties de sécurité, de compétences techniques à tous les niveaux, et de confort doivent être données ;
- par n'importe qui : l'essai doit être sous la responsabilité d'un expérimentateur compétent, la responsabilité vis-à-vis des sujets étant assurée par un médecin qualifié ;
- n'importe comment : le protocole et les techniques doivent permettre de répondre valablement aux objectifs de l'essai ;
- sur n'importe qui : le consentement libre et éclairé des sujets participants à l'expérimentation doit être recueilli ».

Ces différentes affirmations, considérées en contre-type, inventorient les insuffisances fréquemment constatées dans la réalisation des essais cliniques, à cette époque.

Nommé directeur de la Pharmacie et du Médicament⁸³³, Jacques Dangoumau va définir les dispositions apparaissant nécessaires en matière d'essais cliniques, mais seulement ceux étudiant les médicaments, puisque la compétence de l'administration centrale qu'il dirige ne concerne que ceux-ci.

effectués par leurs laboratoires, les données traitées par leurs statisticiens et les rapports écrits par leurs pharmacologues. « Le rôle [de l'investigateur] se borne à exécuter le protocole ... il a abdiqué au profit des spécialistes de l'industrie, plus compétents, son rôle de concepteur et d'interprétation de l'essai. Mais paradoxalement, l'obstacle principal auquel on se heurte est la fausse compétence. Les spécialistes de l'industrie se plaignent d'une manière significativement convergente que les experts et les investigateurs soient à la fois incapables de comprendre leurs besoins et leur langage, mais aussi tout à fait persuadés d'être totalement compétents en la matière, puisque c'est eux qui utilisent les médicaments. Ce manque de prise de conscience est peut-être l'obstacle le plus important à tout progrès ».

⁸³³ Il le sera de 1982 à 1987, puis de 1991 à 1993. Jacques Dangoumau, médecin et professeur de pharmacologie succède, à la DPhM, à Jean Weber, énarque et inspecteur des finances. Ils n'auraient pas eu la même approche du sujet.

Il présente un projet comportant 11 articles⁸³⁴, le 30 juin 1983, au Conseil supérieur du médicament⁸³⁵ :

- l'article 1 présente les essais cliniques chez l'homme comme « toute administration de médicaments ou de substances destinées à le devenir, dans le but d'évaluer leurs propriétés et leur activité thérapeutique, ainsi que les conditions de leur utilisation ». Cette définition implique aussi bien les essais dits « précliniques » réalisés chez le sujet sain ou sur le malade mais sans action sur la pathologie qu'il présente, que les essais à visée thérapeutique ;

- « l'auteur des essais » désigne toute personne sollicitant l'autorisation de procéder à un essai ;

- « l'expérimentateur » est tout docteur en médecine disposant des qualifications et titres nécessaires ;

- le « sujet » est la personne sur qui l'essai est pratiqué ;

- l'essai ne peut être réalisé « qu'avec le consentement libre et éclairé du sujet », lequel peut interrompre sa participation à tout moment.

Des précautions particulières sont préconisées en faveur de certaines catégories de malades : les mineurs ou les personnes sous tutelle peuvent participer avec le consentement de leur représentant légal, sauf si eux-mêmes le refusent. Les détenus, les personnes au service de l'organisateur de l'essai ne peuvent participer que si l'essai présente un intérêt pour leur santé ;

- « l'essai doit faire l'objet d'une convention écrite entre le sujet et l'auteur de l'expérimentation. La convention fixe notamment les modalités de la rémunération »⁸³⁶ de la personne participant à l'essai.

⁸³⁴ J. DANGOUMAU, Etude chez l'homme des médicaments ou substances destinées à le devenir. Garanties protégeant ceux qui acceptent d'y participer, DPhM 19 juin 1983.

Ce projet a été préparé par un groupe de travail interministériel comportant des représentants des ministères de la Justice, de la Consommation, de la Recherche et de la Santé. Outre le Conseil supérieur du médicament, sont consultés : les conseils des Ordres des médecins et des pharmaciens, les Académies de médecine et de pharmacie, le Comité National d'Ethique, en voie de constitution, présidé par Jean Bernard, le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique. Le projet « ne constitue qu'un cadre qui doit être rempli par des décrets ... Il s'agit d'un domaine qui touche à la personne humaine, extrêmement sensible ... [qu'il est] impossible de ne pas porter ... devant le Parlement ».

⁸³⁵ Le Conseil supérieur du médicament, créé en 1982, a un rôle de consultation et de concertation sur les grandes orientations de la politique du médicament dans ses aspects sanitaires. Il disparaît en 2004. Il comporte des représentants des ministères de la Santé, de la Recherche, de la Solidarité nationale, de l'Agriculture, de la Consommation, des syndicats de l'industrie pharmaceutique, des caisses d'Assurance maladie, des médecins et des pharmaciens.

Un contrôle externe est envisagé : une autorisation délivrée par le ministre de la Santé sur « avis conforme d'un conseil d'éthique régional »⁸³⁷ après examen du protocole expérimental. Cette autorisation « n'est délivrée que lorsqu'aucune autre méthode scientifique ne permet d'éviter l'essai, que le risque prévisible encouru n'est pas hors de proportion avec le bénéfice attendu, et que des essais analytiques, pharmaco-toxicologiques préalables ont été réalisés ».

« Tout dommage subi par le sujet du fait de l'essai est réparé par l'auteur dudit essai », qui doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité, la charge de la preuve, l'absence de relation de causalité entre l'essai et le dommage, en cas de litige, appartenant « à l'auteur de l'essai et, le cas échéant, à l'expérimentateur ».

Ce projet comporte donc la définition d'un essai, celle de ses participants (auteur, expérimentateur, sujet), les modalités de participation du sujet, son consentement, et les possibilités d'une rétribution.

La réalisation d'un essai implique l'avis préalable d'un comité d'éthique et l'autorisation du ministre de la santé.

Le texte prévoit les conditions de réparation d'un éventuel dommage résultant de l'essai et la nécessité d'une assurance.

Le document ainsi présenté est motivé par trois préoccupations⁸³⁸ :

- un aspect éthique « tout à fait primordial », en référence aux Déclarations d'Helsinki et de Tokyo qui, bien que « n'appartenant pas au droit français, sont très largement reconnues et constituent une charte morale » ;

- des préoccupations scientifiques. Il s'agit, certes, « d'éliminer tout abus, tout scandale » dans la réalisation des essais cliniques où les universitaires et les praticiens sont concernés, mais aussi d'éviter que les études faites en France soient refusées à l'étranger ;

- des préoccupations industrielles. L'industrie pharmaceutique a tout intérêt à ce qu'un texte de loi vienne clarifier la situation des essais, et les « laver du soupçon de pratiques non

⁸³⁶ Il s'agit là véritablement d'un « contrat d'essai » signé par le « sujet » avec le promoteur, sans précision quant au type d'essai considéré ... donc, *a priori*, dans tous les cas.

⁸³⁷ Un décret en Conseil d'Etat devant ensuite déterminer les conditions d'application relatives notamment au consentement, aux conseils d'éthique, à la qualification de l'expérimentateur, aux conditions financières et aux modalités de recrutement des sujets.

⁸³⁸ Compte-rendu de la réunion du 30 juin 1983, Conseil supérieur du médicament.

éthiques », les personnes participantes ayant le droit de disposer de garanties dans ce type d'activité.

Le document va susciter diverses réactions, se focalisant sur plusieurs points : problèmes de responsabilité susceptibles d'apparaître, vocabulaire employé (notamment le mot « sujet », étant toutefois entendu que le mot « *subject* » est employé dans les textes internationaux), l'information à donner pour permettre à la personne de prendre une position en connaissance de cause (l'utilisation d'un placebo s'avérant difficile à présenter), enfin, le rôle des conseils d'éthique régionaux.

Toutefois, les propositions sont bien reçues par les professionnels de la recherche en matière de médicaments qui sont favorables à l'adoption d'un tel texte.

Il en sera autrement pour les autres structures consultées⁸³⁹. Les médecins hospitalo-universitaires manifestent leur opposition à l'intégration des essais thérapeutiques dans une loi de ce genre, ceux-ci devant rester dans le cadre de l'exercice de la médecine. Le syndicat de l'industrie pharmaceutique manifeste quelques réticences : il ne convient pas de doter la France d'un règlement plus contraignant que ceux existant dans d'autres pays, compte tenu des conséquences commerciales ; le système de réparation des éventuels dommages lors d'un essai comportant un « renversement de la charge de la preuve » paraît excessif. L'INSERM, pour sa part, estimant avoir une expérience suffisante en ce qui concerne l'examen des protocoles, objecte qu'il n'est pas nécessaire qu'une loi crée des comités d'éthique.

L'INSERM et le CCNE⁸⁴⁰ vont adopter une position commune pour exclure les essais thérapeutiques d'un futur projet de loi, un tel texte ne devant organiser que les essais sur « volontaires sains ». Les « essais pré cliniques sur les malades » doivent, quant à eux, être interdits. Cette seconde position sera confirmée par l'avis du CCNE d'Octobre 1984⁸⁴¹.

II. Le deuxième projet de la Direction de la Pharmacie et du Médicament ne portant que sur les essais cognitifs

Suite à toutes ces remarques, un nouveau projet est mis en chantier par la DPhM, soumis pour consultation aux mêmes interlocuteurs, auquel s'ajouteront l'Académie des

⁸³⁹ Entretien avec le professeur Jacques Dangoumau enregistré par Jean-Paul Demarez le 24 novembre 1997, disponible en cassette. Jacques Dangoumau fait également notamment état d'une invitation à venir, un samedi matin, au domicile de Jean Bernard, où il se verra signifier n'avoir à se mêler que des essais sur le volontaire sain, les essais thérapeutiques relevant de l'éthique médicale.

⁸⁴⁰ R. FLAMENT, Rapport sur l'évaluation du médicament, INSERM 7 mars 1983.

⁸⁴¹ J. BERNARD, *Ethique des essais thérapeutiques*, Revue du Prat. 1985, 35, 16 : 919-920.

sciences morales et politiques, l'Association des médecins de l'industrie pharmaceutique, la Fédération des malades infirmes et paralysés de France.

Ce texte est parallèlement adressé à la Chancellerie, la rédaction définitive du texte étant adoptée lors d'une réunion interministérielle le 28 janvier 1985, et le dispositif complet présenté par la Direction de la Pharmacie et du Médicament le 26 avril 1985⁸⁴².

Les objections formulées par les représentants des médecins hospitalo-universitaires, l'INSERM et le CCNE ont été entendues : le projet de loi se limite aux essais sans finalité thérapeutique chez le sujet sain.

Il comporte sept sections, les deux dernières ayant trait d'une part aux sanctions pénales, de l'autre à l'existence d'une convention entre le directeur de tout organisme où aura lieu l'essai et le promoteur de l'essai, concernant la prise en charge d'éventuels surcoûts.

Les « conditions relatives aux essais » :

- supposent la capacité juridique de la personne participante, informée et consentante. Sont interdits les essais sur des détenus, les personnes souffrant de troubles mentaux, les majeurs incapables. Il en est de même pour les mineurs, sauf si les essais ne présentent aucun danger sérieux pour leur santé, portent sur un futur médicament pédiatrique ou déjà testé sur des adultes. Si l'avis du mineur peut être recueilli, son refus devra être respecté ;

- imposent l'existence d'essais préalables analytiques et toxico-pharmacologiques, un bilan bénéfice/risque favorable. Ils sont interdits « s'il y a, a priori, lieu de croire que l'essai entraînera la mort ou une infirmité » (sic) ;

- nécessitent la direction et la surveillance clinique d'un docteur en médecine autorisé par le ministre de la Santé en raison de ses qualifications et de ses titres, dénommé « directeur des essais », et un lieu équipé de moyens matériels et techniques adaptés, agréé par le ministre ;

- conduisent à un examen médical préalable des personnes participantes, à la charge du promoteur. En l'absence de cet examen, dont les résultats sont communiqués à l'intéressé,

⁸⁴² Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale, Direction de la Pharmacie et du Médicament, projet de loi relatif aux essais chez l'homme d'un médicament ou d'une substance susceptible de le devenir, en dehors de tout acte de soins, 26 avril 1985. Le titre reprend l'habituelle césure, d'une part les essais thérapeutiques considérés comme « de la médecine », et par conséquent en dehors du champ d'application de cette loi, de l'autre les essais cognitifs, qu'il convient d'organiser.

tout dommage corporel ultérieur non lié à un événement extérieur identifiable est présumé lié à l'essai ;

- prévoient, pour la personne participante, une indemnité versée par le promoteur, en compensation des frais, des pertes de gains, des contraintes et des désagréments qu'elle pourrait subir du fait de l'essai.

« Lorsqu'il existe une certitude que l'essai entraînera un préjudice, le promoteur s'engage à verser à la personne qui participe une indemnité. Le montant de cette indemnité et celui de l'indemnité résultant du désagrément sont indiqués dans la convention. Le juge peut, à la demande du participant, réviser le montant de l'indemnité convenu lorsqu'il apparaît hors de proportion avec le préjudice subi ».

Les rédacteurs du texte commettent ici une confusion entre deux éventualités : si le fondement est le préjudice subi, la question est alors posée en termes de responsabilité et conduira à des dommages et intérêts. S'il s'agit de la compensation de « désagréments », la somme d'argent versée est une indemnité et non une indemnisation ;

- organisent des comités consultatifs. Institués à l'échelon régional, ils sont saisis par la personne envisageant de réaliser un essai, dénommée « le promoteur ». Ils rendent des avis et non des autorisations.

L'avis préalable à l'essai porte sur :

- Le respect des conditions ci-dessus énoncées ;
- La nature et les modalités de l'information préalable au consentement ;
- L'éventuelle situation de dépendance entre le promoteur et le directeur de l'essai d'une part, et de l'autre les personnes susceptibles de participer ;
- Les indemnités, qui ne doivent pas être « hors de proportion avec les faits générateurs ». Là encore, parle-t-on d'indemnité ou d'indemnisation ? Que sont « les faits générateurs » : le préjudice causé ou le désagrément ?

Les comités sont composés pour les deux tiers de personnes particulièrement qualifiées pour leur connaissance des essais appartenant aux professions de santé, et d'un tiers de personnes n'appartenant pas à ces catégories, nommées par « l'autorité administrative » et tenues au secret professionnel.

L'avis est destiné au ministre de la Santé, lui est communiqué par le promoteur (avec l'attestation d'assurance de l'essai) avant mise en place de l'essai. « Si cet avis est négatif, l'essai ne peut être entrepris sans l'accord du ministre qui doit prendre sa décision dans les trente jours qui suivent ». L'accord est supposé acquis passé ce délai.

Les relations entre le promoteur et les personnes participantes sont régies par une convention écrite, exposant la durée de l'essai, son but, ses éventuels désagréments, « les dommages certains et le montant de leur indemnisation », les dommages éventuels mais aléatoires, la référence de la police d'assurance, l'avis du comité et la date de notification au ministre⁸⁴³.

La personne ayant accepté de prendre part à l'essai peut interrompre à tout moment sa participation sans avoir à justifier sa décision, et « n'encourt aucune responsabilité ». Le promoteur doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile. Tout dommage « est réparé par le promoteur sans qu'il soit besoin d'établir qu'une faute a été commise ».

Des dispositions relatives aux régimes de protection sociale sont prévues : tout essai sur une personne ne bénéficiant pas d'une assurance ou d'une protection sociale est interdit. « L'organisme de protection dispose contre le promoteur d'une possibilité d'action récursoire ». « Il ne peut en aucun cas être porté atteinte aux droits qu'une personne qui accepte de participer à un essai tient de son affiliation à un régime de protection sociale ». Cette dernière mesure poursuit un double but : éviter le recrutement dans les essais de personnes dépourvues de protection sociale, socialement les plus défavorisés, permettre la prise en compte d'un éventuel dommage par l'Assurance maladie, le temps que l'assurance du promoteur intervienne.

Cet avant-projet de loi ne dépassera pas le stade des réunions interministérielles⁸⁴⁴.

Postérieurement aux élections législatives de 1986, le directeur de la DPhM adresse à la nouvelle ministre de la Santé⁸⁴⁵ l'avant-projet de loi, accompagné d'une note explicative. Les circonstances font que cette démarche restera sans réponse.

Le 5 septembre 1988, suite à la production du rapport demandé au Conseil d'Etat⁸⁴⁴, le nouveau premier ministre, Michel Rocard, demande au conseiller Braibant de former un autre groupe de travail dans le but de proposer, dès la prochaine session parlementaire, un texte

⁸⁴³ Il s'agit bien là d'une logique de responsabilité.

⁸⁴⁴ Le texte est adressé au cabinet du premier ministre Laurent Fabius trop tard pour être programmé à la session parlementaire de l'automne 1985. Puis le gouvernement renoncera à déposer le projet. A quelques mois d'une élection législative, au vu des circonstances politiques, bien qu'estimant qu'il s'agit d'un bon projet, le cabinet du premier ministre juge inopportun de lancer un débat sur le thème de l'expérimentation humaine. Les circonstances comportent notamment la demande par le premier ministre Jacques Chirac, le 19 décembre 1986, à la section du rapport et des études du Conseil d'Etat, présidé par Guy Braibant, de procéder à un « approfondissement de la réflexion, au plan juridique des questions posées par les importants progrès intervenus dans le domaine scientifique. La section est également invitée à explorer le cadre législatif dans lequel pourrait ou devrait être placée l'action des praticiens et des chercheurs ». Le rapport sera publié à la Documentation Française sous le titre « De l'éthique au droit » le 21 janvier 1988.

⁸⁴⁵ Le premier ministre est devenu Jacques Chirac, Michèle Barzach remplace Edmond Hervé au ministère de la Santé le 25 mars 1986.

visant à transformer en projet de loi les propositions formulées par le rapport⁸⁴⁶. Cette initiative est toutefois court-circuitée par une proposition d'origine parlementaire du sénateur Claude Huriet déposée le 2 avril 1988⁸⁴⁷.

§2. Une proposition de loi très attendue, celle des sénateurs Huriet et Sérusclat

I. La proposition Huriet

La proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique déposée le 2 avril 1988 vise à résoudre « l'imbroglio juridique »⁸⁴⁸ posé aux professions médicales comme à l'industrie pharmaceutique par « le dispositif incomplet et parfois même incohérent » concernant les essais de médicament. Ces incohérences sont, d'une part que les conditions du respect des « principes essentiels en matière éthique et scientifique sont très peu réglementés », de l'autre que les essais (sur

⁸⁴⁶ Qui se concrétisera par un avant-projet de loi « sur les sciences de la vie et les droits de l'homme », lui-même précurseur des lois dites de « bioéthique ».

⁸⁴⁷ Une « expérimentation » à la même époque vient perturber la situation. Au cours d'un procès d'assises, ayant à juger deux médecins accusés d'assassinat (15 février 1988), l'expert Jean Lassner révèle avoir reçu une cassette enregistrée montrant les conséquences de la ventilation en azote pur à la place d'oxygène d'un patient en état végétatif chronique. La manœuvre a été réalisée de son propre chef par un praticien hospitalier, Alain Milhaud, pour servir dans le cadre du procès : une malade était décédée suite à une ventilation en protoxyde d'azote pur pendant une intervention chirurgicale. Le CCNE rendra un avis le 7 novembre 1988 (avis n° 12 sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale) dans lequel il distingue « l'essai thérapeutique, dont le sujet pourrait éventuellement bénéficier et qui, de ce fait, est légitime, et l'expérience scientifique, sans rapport avec le cas pathologique qui est à rejeter ». Le professeur Milhaud avait précédemment adressé au CCNE les résultats d'une expérimentation consistant à une transfusion massive de sang par voie intra osseuse après spoliation sanguine, chez un sujet comateux. Le CCNE rendit l'avis n° 7 (avis sur les expérimentations sur des malades en état végétatif chronique) le 24 février 1986, précisant « qu'un malade ne peut faire l'objet d'un essai thérapeutique sans rapport avec le traitement de la maladie qui l'atteint ». Le comité contestait vivement l'appréciation de l'expérimentateur selon lequel les sujets en état végétatif chronique seraient « des modèles humains presque parfaits, intermédiaires entre l'animal et l'homme ».

Le sénateur Huriet a été sensibilisé à l'importance de cette question lors d'une réunion organisée au Sénat, à l'initiative d'une association de pharmacologues cliniciens, l'Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique, le 28 octobre 1987, sur « *le volontaire sain* », Lettre du Pharmacologue 1988, vol. 2, supp. 1.

Proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, Sénat 286 et 286 bis rectifiée 2 juin 1988.

Le sénateur Huriet, sénateur de Meurthe-et-Moselle, précède de peu le sénateur Franck Sérusclat, sénateur du Rhône, qui envisageait la même initiative. Ils décident de s'unir. Claude Huriet est médecin, et UDF « barriste », Franck Sérusclat pharmacien et socialiste. Leur accord va dans le sens de l'élargissement de la majorité présidentielle au centre droit, voulue par le premier ministre Michel Rocard.

⁸⁴⁸ C. HURIET, Proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, enregistrée à la présidence du Sénat le 2 juin 1988, p. 2-8.

volontaires sains et parfois malades) « sont aujourd'hui illicites et passibles de sanction pénale ».

Le sénateur Huriet reprend la plupart des dispositions figurant dans le projet de loi de 1985. Les conditions générales :

- Relatives à la valeur scientifique du projet :
 - Obligation de prérequis analytiques, pharmacologiques et toxicologiques ;
 - Nécessité d'un rapport bénéfice/risque favorable, l'essai ne pouvant être effectué « s'il y a lieu de croire qu'il pourrait entraîner la mort ou une infirmité » ;
 - Direction et surveillance par un médecin qualifié et expérimenté, dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques garantissant la sécurité des participants ;
- Relatives à la participation de la personne :
 - Consentement informé préalable, « exprès, donné par écrit ou certifié devant témoins », révocable à tout moment sans responsabilité pour le sujet, avec le cas particulier des mineurs ou des majeurs protégés ;
- Concernant l'avis préalable d'un comité indépendant :
 - Avis préalable d'un comité d'éthique déclaré auprès du ministre de la Santé. L'avis porte sur les conditions de validité de l'essai et la pertinence générale du projet.

Ces dispositions s'appliquent à tous les essais cliniques « ayant pour objet d'évaluer les propriétés définies à l'article L.511 CSP », c'est-à-dire les propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines des médicaments. Ces essais sont dits « thérapeutiques ».

La proposition de loi s'affranchit des limites précédemment posées qui cantonnaient une future loi aux seuls essais dits « sur volontaires sains ».

Pour ces derniers, intitulés « essais sans finalité thérapeutique », la proposition de loi énonce des dispositions particulières :

- interdiction chez les détenus et les malades en état végétatif chronique ;
- possibilité de réalisation chez les mineurs, à la condition de ne présenter aucun risque sérieux pour leur santé et de viser des thérapeutiques pédiatriques ;
- une limitation, chez la femme enceinte, aux essais « présentant un intérêt pour le déroulement de la grossesse ou des pathologies » la concernant ;

- la situation des essais réalisés chez des malades sans avoir d'intérêt pour la pathologie qu'ils présentent, dont le CCNE a récemment rappelé le caractère inéthique, est abordée par une phrase ambiguë : « les essais sans finalité thérapeutique chez les malades ne sont admis qu'à la condition de présenter un intérêt pour le traitement de la maladie dont ils sont atteints ou des pathologies qui pourraient leur être associées » ;

- le principe d'une indemnité compensant les contraintes subies est repris. Celle-ci est plafonnée chaque année par le ministre, de même que le nombre maximal d'essais auxquels un volontaire peut se soumettre annuellement.

Les essais sans finalité thérapeutique font l'objet, pour le promoteur et l'expert clinicien, d'une responsabilité « même sans faute », de façon solidaire, le promoteur souscrivant une assurance pour l'un et l'autre des deux acteurs. Une telle disposition spécifique conduit à penser que les dommages résultant d'essais avec finalité thérapeutique relèvent, eux, de la responsabilité organisée par les règles du droit commun.

Tout essai sans finalité thérapeutique chez une personne ne bénéficiant pas d'une assurance ou d'une protection sociale est interdit, l'Assurance maladie bénéficiant d'une action récursoire à l'encontre du promoteur.

Du point de vue administratif, tout programme d'essai clinique doit être déclaré au ministre qui dispose d'un mois pour s'y opposer. Le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou d'irrespect de la loi, après avis du comité d'éthique concerné, suspendre ou interdire l'essai.

La proposition de loi comporte deux modifications : l'une, de l'article 9 du Code Civil⁸⁴⁹, ainsi complété « Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité corporelle d'autrui sans son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi », l'autre, de l'article 318⁸⁵⁰ du Code Pénal disposant, dans le cadre d'un essai sans finalité thérapeutique, « celui qui aura occasionné à autrui une maladie ou une incapacité de travail personnel, sans avoir obtenu son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi ⁸⁵¹, en lui administrant volontairement, de quelque manière que ce soit, des substances qui sans être de nature à donner la mort sont nuisibles à la santé, sera puni ... ». La modification de l'article 318 du Code Pénal vise à en empêcher

⁸⁴⁹ L'article 9 du Code Civil version en vigueur au 30 juillet 1994 : « Chacun a droit au respect de sa vie privée. Les juges peuvent sans préjudice de la réparation du dommage subi prescrire toutes mesures propres à empêcher ou faire cesser une atteinte à l'intimité de la vie privée ».

⁸⁵⁰ L'article 318 du Code Pénal version en vigueur au 28 février 1994 : « Celui qui aura occasionné à autrui une maladie ou incapacité de travail personnelle, en lui administrant volontairement des substances nuisibles à la santé sera puni ... ».

⁸⁵¹ Souligné par nous.

« l'application dans le cadre d'un essai de médicament chez l'homme, dûment autorisé par la loi et auquel le sujet de l'essai avait librement consenti »⁸⁵² des sanctions prévues.

L'ensemble du texte va être notablement modifié au cours des travaux parlementaires, notamment par l'intervention du rapporteur à l'Assemblée Nationale, le député Bernard Charles⁸⁵³.

II. La question du champ d'application

Compte-tenu de son importance (on a pu dire qu'il s'agissait de la 1^{ère} loi de bioéthique) et de son retentissement sur la réalisation d'expérimentations humaines, il paraît indispensable de retracer l'évolution de la proposition au cours des travaux parlementaires, élément par élément :

- son titre ;
- son champ d'application ;
- les conditions techniques préalables à la mise en place des essais ;
- les modalités d'organisation ;
- le contrôle interne ;
- les modalités particulières relatives à certains participants ;
- les contrôles externes ;
- les conditions de réparation d'éventuels dommages ;
- les sanctions pénales ;
- ainsi que les modifications envisagées du Code Civil et du Code Pénal.

⁸⁵² C. HURIET, Exposé des motifs de la proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, Sénat 2 avril 1988, p. 3.

⁸⁵³ Le député Bernard Charles, député du Lot, radical de gauche et pharmacien, appartient lui aussi à la majorité présidentielle élargie. Il avait participé, avec le sénateur Franck Sérusclat, aux réflexions relatives au projet de loi préparé en 1985 par la DPhM.

Initialement intitulée « essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique », titre complété dans une proposition bis par « destinée à faire l'objet d'une demande d'AMM », la proposition devient, dès les premiers échanges au Sénat, « proposition de loi relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale ». Ce titre évolue en fonction d'interrogations concernant l'impact du texte⁸⁵⁴ sur les activités qu'il envisage d'appréhender, mais également sur le caractère de la participation de la personne. D'où le titre final « des personnes qui se prêtent » à des recherches.

Il s'agit, au départ, d'autoriser de façon explicite les essais en général, les essais sans finalité thérapeutique en particulier, sans aucune référence à l'acte de soin. La catégorie des essais pré AMM fait craindre une lacune constituée par l'absence de prise en compte des phases 4⁸⁵⁵, propice à un détournement commercial par les industriels.

La commission des affaires culturelles familiales et sociales de l'Assemblée Nationale⁸⁵⁶ préférera à l'expression « chez l'homme » celle de « sur l'être humain », plus cohérente avec la méthodologie de l'expérimentation clinique qui mobilise l'organisme humain dans son ensemble. Une meilleure compréhension de ce titre par les acteurs des recherches aurait permis d'éviter de nombreuses erreurs d'interprétation, conduisant à s'interroger sur l'application de cette loi à des évaluations scientifiques ne mobilisant pas l'organisme humain tel que le fait un essai clinique, par exemple, des travaux relatifs aux

⁸⁵⁴ Auditions devant la Commission des affaires sociales du Sénat 28 septembre 1988.

⁸⁵⁵ Les études dites « de phase 4 » sont un ajout à la classification des études cliniques préconisée par la FDA (phases 1, 2, 3). Elles sont réalisées après l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication validée. Tandis que les phases 1, 2, 3 se définissent par la nature des évaluations et la méthodologie utilisée, la phase 4 se situe par rapport à un acte administratif, l'AMM. Les études de phase 4 peuvent avoir un intérêt scientifique pour la connaissance de la spécialité considérée, permettant de la positionner vis-à-vis des spécialités concurrentes, de la tester sur des populations particulières (enfants, sujets âgés, etc...), ou d'en étudier plus précisément la tolérance. C'est d'ailleurs dans ces différentes optiques que l'actuelle utilisation des phases 4 est organisée par la réglementation européenne (*Post Authorisation Safety Studies*⁸⁵⁵). Elles peuvent être mises en place par un institut de recherche, une structure hospitalière ou la firme pharmaceutique exploitant la spécialité. L'administration peut d'ailleurs imposer à cette dernière d'en réaliser. Elles figurent dans les dossiers de renouvellement de la prise en charge par l'Assurance maladie du coût de traitement pour l'évaluation du service médical rendu (SMR) par la spécialité. Leur réalisation pouvait, avant le vote de la loi de décembre 1988 et l'existence d'une autorisation administrative de mise en place des essais, faire partie de la stratégie commerciale de l'entreprise exploitant la spécialité, soit pour en faciliter l'implantation, soit pour habituer les prescripteurs à l'utilisation du produit, soit à des fins publicitaires, soit en « achat de prescriptions ».

« Les praticiens s'y prêtant le font, les uns par intérêt financier, les autres par méconnaissance des exigences d'un véritable essai scientifique⁸⁵⁵, la qualité de ce type d'étude promotionnelle étant le plus souvent médiocre ».

C. HURIET, Rapport au nom de la commission des affaires sociales du Sénat 11 octobre 1988

Sénat séance du 12 octobre 1988 première lecture.

Proposition de loi adoptée par le Sénat, transmission à l'Assemblée Nationale enregistrée le 13 octobre 1988.

* Directive n° 2001/83 du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments.

** J. DANGOUMAU, *Rapport sur l'expérimentation clinique*, Industrie santé 1982, 74 : 19-23.

⁸⁵⁶ Auditions devant la commission des affaires culturelles familiales et sociales de l'Assemblée Nationale, 10-15 novembre 1988.

cultures de cellules humaines ou aux échantillons biologiques, voire même les prélèvements permettant la collecte de cellules ou de tissus.

La commission des Affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée Nationale proposera, le 16 novembre 1988, de différencier dès le début du texte, les études dont on attend un bénéfice pour la santé, dites « à finalité thérapeutique », et toutes les autres, qu'elles soient réalisées sur des personnes malades ou non malades, dites « sans finalité thérapeutique ». Le bénéfice sera qualifié, lors des débats de « direct »⁸⁵⁷.

Les « prérequis », décrits dans le texte initial comme les études analytiques, pharmacologiques ou toxicologiques, finiront par être désignés par ces deux composantes : « le dernier état des connaissances scientifiques et une expérimentation préclinique suffisante ». L'adjectif « préclinique » renvoie aux études réalisées au préalable chez l'animal. Le sens ainsi donné au mot est différent de celui figurant dans le premier avant-projet préparé par la DPhM.

Lors de la construction du protocole expérimental devra être effectuée une évaluation de l'intérêt ou du bénéfice thérapeutique à confronter au risque envisagé, risque qui se limitera à ce qui est « prévisible ».

L'interdiction des essais dont « il y a lieu de croire qu'ils pourraient entraîner la mort ou une infirmité » disparaît dès la première correction du texte initial. La formulation avait un caractère incongru, traduisant une exagération des risques prêtés aux essais de phase 1, et aurait conduit à un texte inapplicable en pratique.

Seront finalement prohibés les essais « ne visant pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition », ambition dépassant largement les frontières de la biologie humaine et de la médecine. Lors de la séance du 24 novembre 1988, à l'Assemblée Nationale, le député Denis Jacquat⁸⁵⁸ avait demandé l'exclusion des essais en cosmétologie du champ d'application de la loi⁸⁵⁹ : « dans le cas d'une application à la cosmétologie de la proposition de loi, le risque est grand de voir certaines entreprises aller procéder à des expérimentations dans les pays étrangers où n'existe aucune réglementation touchant les essais sur l'homme. Evidemment, seules les grandes entreprises pourront se payer ce luxe. Les petites entreprises seront tentées de renoncer à tout

⁸⁵⁷ B. CHARLES, Rapport au nom de la commission des Affaires culturelles familiales et sociales de l'Assemblée Nationale, 16 novembre 1988.

⁸⁵⁸ DENIS JACQUAT, député de la Moselle, UDF, médecin.

⁸⁵⁹ Assemblée Nationale séances des 24 novembre et 12 décembre 1988 première lecture.

essai sur l'homme, ceux-ci n'étant pas obligatoires. Ainsi, les premiers consommateurs deviendront des testeurs involontaires ».

Les études d'épidémiologie, « collecte de données existantes », paraissent également devoir être exclues, selon le député Bernard Charles, car n'ayant pas le caractère de recherches pratiquées sur l'être humain. L'interdiction des essais « ne visant pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition », dans sa généralité se heurte, dans le cas des spécialités pharmaceutiques, aux réalités administratives. Imaginons une firme pharmaceutique décidant de remplacer, dans la formulation d'un de ses produits titulaire d'une AMM, pour des motifs purement industriels, une forme chlorhydrate par une forme citrate. La réglementation va lui imposer, avant que la nouvelle formulation ne soit acceptée, des essais cliniques dont l'issue ne fait aucun doute avant même qu'ils soient réalisés, tant en termes de risques que de bénéfice. De tels essais entrent dans la catégorie de ce qu'il est convenu d'appeler la « science réglementaire », formalités nécessaires à l'obtention d'une autorisation administrative. Il est possible de s'interroger sur les aspects éthiques d'une telle obligation, des malades vont être exposés à une situation expérimentale sans d'autre raison que la satisfaction d'une réglementation. Quant à prétendre que de tels essais contribuent « à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition », il est loisible de s'interroger ?

Dès le début, les modalités d'organisation passent par un monopole médical, et le recours à un « docteur en médecine » qualifié, ayant une expérience tout à la fois pratique et scientifique, définition qui mériterait des précisions complémentaires. Ce docteur en médecine aura le rôle « d'investigateur ». Il est attendu qu'il justifie « d'une expérience appropriée », sa mission étant « la direction et la surveillance » des opérations. Rien n'est dit quant à son mode d'exercice de la médecine, mais tout conduit à penser qu'il doit être inscrit à l'Ordre des médecins, et soumis au Code de déontologie médicale dans sa pratique médicale comme lors d'un essai clinique.

Le député Denis Jacquat insiste sur « la notion de médecin, qui garantit le respect de la déontologie ». Ce mot médecin sera donc retenu, le rapporteur Bernard Charles soulignant qu'il n'est pas ici question de diplôme, mais d'exercice effectif de la médecine.

Il faut attendre la commission de l'Assemblée Nationale lors de la séance du 16 novembre 1988 pour voir apparaître le « promoteur », celui qui prend l'initiative de la recherche. C'est-à-dire, dans la très grande majorité des cas en 1988, une firme pharmaceutique.

Le sénateur Claude Huriet, dans son exposé des motifs le conduisant à sa proposition de loi, n'avait pas manqué de souligner que la situation qu'il souhaitait modifier par son initiative « pesait gravement sur notre industrie pharmaceutique », le dispositif réglementaire

auquel la mise sur le marché était soumise souffrant d'incohérence, car, pour être respecté, il plaçait les intervenants dans une situation illicite.

Les sénateurs Charles Lederman et Paul Souffrin manifesteront leur crainte de voir la population des malades livrée aux intérêts de l'industrie, le député Georges Hage⁸⁶⁰, estimant en écho insuffisantes les garanties apportées par le texte pour éviter que les malades deviennent « une marchandise négociable au gré des intérêts des grands laboratoires ou des grandes firmes pharmaceutiques », demandera la mise en place de « vraies mesures » permettant « d'éviter, par des finalités bien maîtrisées, qu'aucune pratique ne vienne disqualifier » la recherche biomédicale.

Le lieu de réalisation de l'essai doit comporter « les conditions matérielles et techniques permettant d'assurer la sécurité des personnes », formule qu'il conviendra de compléter par une mention de cette « rigueur scientifique » devant présider à l'essai envisagé, où il convient de voir la transcription des recommandations éthiques visant la « valeur scientifique du projet » de recherche.

Ce lieu, nullement qualifié plus précisément, peut fort bien être un service hospitalier public, une clinique privée, un cabinet médical ou tout autre lieu de soins ou d'investigation. Il est simplement nécessaire qu'il soit « adapté à l'essai ».

III. De l'importance de l'information donnée à la personne et du recueil de son consentement

Le contrôle interne de la mise en place d'une recherche biomédicale repose sur l'expression de la volonté de la personne sollicitée pour participer à la recherche : un consentement exprès exprimé par écrit ou certifié devant témoin, révocable à tout moment « sans encourir aucune responsabilité ».

Cette dernière précision se situe, notamment, en référence implicite à l'article 1142 du Code Civil : « Toute obligation de faire ou de ne pas faire se résout en dommages et intérêts en cas d'inexécution de la part du débiteur »⁸⁶¹.

Cette précision de la proposition de loi a pour objectif d'indiquer clairement le rôle du consentement : l'acceptation de prêter son corps pour mener à bien l'essai, autorisation sur

⁸⁶⁰ CHARLES LEDERMAN, sénateur du Val-de-Marne, PCF. PAUL SOUFFRIN, sénateur de la Moselle, PCF, médecin. GEORGES HAZE, député du Nord, PCF.

⁸⁶¹ Disparaît du nouveau Code Civil, remplacé par une rédaction différente à l'article 1221 CC.

laquelle la personne peut toujours revenir, autorisation qui n'est pas un engagement de nature contractuelle.

L'exigence de l'expression par écrit du consentement apparaît comme un formalisme permettant à l'investigateur de prouver qu'il a recueilli ce consentement.

La première version de la proposition de loi se borne à énoncer que « préalablement à tout essai, le consentement personnel du sujet doit être recueilli, après que ce dernier ait été informé des conditions de l'essai, du but poursuivi et des risques encourus », ce consentement étant « donné par écrit ou certifié devant témoin ».

L'Assemblée Nationale, en première lecture, entend détailler le contenu de l'information : « l'investigateur, ou un médecin qui le représente, fait connaître [à la personne] :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité (initialement « d'éthique », puis de « protection des personnes dans la recherche biomédicale »).

La personne doit être informée de « son droit de refuser de participer à une recherche, ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité »

L'obligation de l'information et du consentement préalables est susceptible de se heurter, en pratique, à certaines difficultés, particulièrement « en situation d'urgence⁸⁶² et en cas d'incapacité du sujet ». Il est prévu, dans ces deux situations, que « le protocole soumis à l'avis préalable du comité local d'éthique ... prévoit de passer outre à cette exigence » (proposition de loi rectifiée). Vont être relevés au cours des débats « la difficulté de définir l'urgence » (sénateur Paul Souffrin), « le risque d'exclure du bénéfice des recherches à finalité thérapeutique les personnes incapables », l'exigence du consentement méritant, selon

⁸⁶² Il ne s'agit pas des « situations d'urgence » en général, mais, en particulier « de celles ne permettant pas le recueil du consentement ». En pratique, on imagine mal, lorsque chaque minute compte pour la vie de la personne, de faire l'information préalable à un essai. La situation de stress résultant d'une telle situation rend illusoire un consentement « libre ».

le député Jean-Pierre Foucher⁸⁶³ une certaine souplesse laissée à l'appréciation de l'investigateur.

Le texte final disposera « qu'à titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance⁸⁶⁴, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité » ... « Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché, et que seul sera sollicité celui de ses proches, s'ils sont présents. L'intéressé sera informé dès que possible, et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche », ce qui conduit un tiers à pouvoir se substituer à la personne concernée pour exprimer un consentement.

Cette formulation soulève deux questions :

- « peut prévoir » ?

Le texte ménage, lorsqu'il semble que l'urgence empêcherait de rechercher le consentement de la personne, la possibilité de s'en abstenir. On peut imaginer que, dans une telle éventualité, le recueil du consentement des proches sera la position couramment adoptée par l'investigateur. Quelle est la validité d'un consentement donné par un tiers pour une décision impliquant l'état de santé de la personne dans une perspective vitale ?

Dès lors que le protocole ne prévoit pas cette solution du consentement par un tiers, seul le consentement de la personne elle-même est opérant.

- « celui de ses proches s'ils sont présents » ?

Reste à définir ce qu'est un « proche », situation non juridiquement caractérisée⁸⁶⁵. Lorsque les « proches » sont absents, le médecin doit-il s'abstenir d'inclure la personne dans l'essai faute du consentement par un tiers, ou peut-il, constatant l'absence et l'impossibilité de satisfaire à la disposition prévue, mettre la recherche en œuvre ? Tout dépend de la prééminence donnée au respect de la personne ou à l'intérêt de la recherche.

⁸⁶³ JEAN-PIERRE FOUCHER, député des Hauts-de-Seine, UDF, pharmacien.

⁸⁶⁴ La rédaction est, d'un point de vue stylistique, assurément maladroite, la confiance de qui ?

⁸⁶⁵ Le dictionnaire de vocabulaire juridique de G. Cornu ne donne pas de définition. Selon le sens courant, « proche : celui qui entretient des relations étroites avec quelqu'un ». Va alors se poser la question de la preuve de ce lien de proximité avec la personne concernée.

Lorsque la personne sera sortie de cette période d'urgence, elle sera à même d'exprimer sa volonté. L'investigateur aura alors à l'informer et à recueillir son consentement. Doit-on comprendre que si elle refuse, le cahier d'observation propre à l'essai devra être annulé et la situation de recherche interrompue pour la personne concernée ? Quid alors du cahier d'observation d'une personne décédant dans le cours de l'intervention ?

IV. Des protections particulières pour certaines catégories de participants

L'annulation d'un cahier d'observation soulève des questions relatives à l'analyse des résultats de l'essai, car la méthodologie impose d'inclure dans l'analyse globale TOUS les sujets auxquels l'un des traitements à l'essai a été attribué, quelle que soit la quantité prise (y compris en l'absence de prise), qu'ils aient ou non suivi le protocole jusqu'à son terme (analyse « en intention de traiter »)⁸⁶⁶. En la circonstance, il conviendrait d'indiquer qu'après avoir reçu l'un des traitements à l'essai, le sujet a souhaité l'interrompre ..., ce refus de continuer n'ayant pas pour effet le retour en arrière comme si rien ne s'était passé. Le consentement n'est en fait demandé que pour « la poursuite de la recherche ». La partie réalisée sous l'accord d'un tiers pourrait donc être prise en compte, sauf refus de l'intéressé, puisqu'en tout état de cause la prise en compte des données relatives à sa santé dans les résultats globaux de l'essai nécessite son autorisation. Il y a là un conflit de situations.

Dès le texte initial, les règles relatives au recueil du consentement ont tenu compte des particularités propres à certaines catégories de patients :

- les mineurs et les majeurs protégés, pour qui les titulaires de l'autorité parentale ou les organes tutélaires vont intervenir ;

- les détenus et les malades en état végétatif chronique chez qui les essais sans finalité thérapeutique sont interdits. Ces deux cas d'interdiction disparaîtront au cours des débats parlementaires.

Les essais sans finalité thérapeutique ne sont admis chez les mineurs qu'à la condition que le produit expérimenté soit destiné à leur catégorie d'âge, chez les femmes enceintes qu'à la condition de présenter un intérêt pour le déroulement de la grossesse ou des pathologies la concernant.

⁸⁶⁶ L'analyse dite « en intention de traiter » s'oppose à celle dite « *per protocole* », les patients n'ayant pas suivi l'intégralité du protocole en étant exclus. Ce dernier mode d'analyse des résultats s'avère souvent beaucoup plus favorable, statistiquement, au produit testé, et, de ce fait est susceptible d'être interprété comme une manipulation.

Chez les malades, il n'est possible de réaliser des essais sans finalité thérapeutique « qu'à la condition qu'ils présentent un intérêt pour le traitement de la maladie dont ils sont atteints ou des pathologies qui pourraient leur être associées ». Certes, la possibilité de réaliser des essais sans finalité thérapeutique chez des malades était attendue par les pharmacologues cliniciens. Mais la rédaction ainsi proposée ne répond pas aux objectifs de ces essais pratiqués en particulier chez des malades insuffisants rénaux ou hépatiques. Il s'agit en fait, schématiquement, de pouvoir étudier les perturbations causées sur le métabolisme et l'excrétion de n'importe quelle substance par une insuffisance hépatique ou rénale. Tel produit est donc administré à des malades porteurs de ces pathologies et les analyses idoines réalisées sans qu'un intérêt sous-jacent ne vise leur pathologie hépatique ou rénale. L'intérêt est ici celui, futur, d'autres patients présentant la maladie évoquée. Il est nul pour les malades inclus dans la recherche.

La proposition de loi corrigée prend en compte ce qui précède par l'addition d'une modalité particulière : « ne sont admis qu'à la condition de présenter un intérêt ultérieur pour le traitement de la maladie dont ils sont atteints, ou de tester l'incidence de cette maladie sur l'activité de la substance ». Puis cette disposition disparaît dans les versions suivantes. Finalement les conditions spécifiques permettront d'inclure ces catégories particulières dans les essais sans finalité thérapeutique.

- pour les femmes enceintes ou allaitantes dès lors que, ne présentant aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant, « ils sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement ». Le législateur ne fait pas état de la parturiente et des phénomènes liés à l'accouchement. Cet oubli sera corrigé postérieurement ;

- pour « les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative » dès lors qu'il « en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé ». Relevons que la catégorie ainsi définie dépasse largement la population des détenus qui vient immédiatement à l'esprit à la lecture de cet énoncé⁸⁶⁷ ;

- pour les personnes mineures, majeures sous tutelle, personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, malades en situation d'urgence, l'interdiction des essais sans finalité thérapeutique est la règle, l'exception étant constituée par la réunion de ces trois conditions cumulatives :

- « Ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;

⁸⁶⁷ Cette catégorie a probablement mal été évaluée par les parlementaires car, juridiquement, elle inclut aussi, notamment, les personnes ayant fait l'objet d'un retrait de permis de conduire.

- Être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- Ne pouvoir être réalisés autrement ».

Dans tous les cas, les recherches « sans finalité thérapeutique » (ne comportant aucun risque prévisible sérieux pour la personne) doivent être précédées d'un examen médical, dont « les résultats sont communiqués [aux personnes concernées] par l'intermédiaire d'un médecin de leur choix »⁸⁶⁸.

V. *Contrôles et sanctions*

Les contrôles externes initialement prévus sont :

- l'exercice du pouvoir de police de l'autorité administrative compétente, c'est-à-dire, ici, le ministre de la Santé. Tout programme incluant des essais doit être communiqué au ministre de la Santé qui dispose d'un mois pour s'y opposer. Il peut en outre, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect de la loi, suspendre ou interdire un essai « après avis du comité d'éthique concerné », pouvoir étant donné aux médecins et pharmaciens inspecteurs de veiller au respect de ces dispositions législatives et des textes pris pour leur application. Le délai d'un mois est rapidement porté à deux mois, compte-tenu du fait que le silence gardé par le ministre vaut autorisation.

Les modalités de l'information du ministre se précisent et se complètent. Avant la mise en œuvre de la recherche, le promoteur transmet au ministre une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre⁸⁶⁹ ;

- l'avis d'un comité dénommé, au départ, « d'éthique ». Ce comité, d'éthique dans le texte initial, est « déclaré auprès du ministère de la Santé. Les dispositions relatives à sa création, son fonctionnement, ses compétences sont renvoyées à un futur décret ». L'avis « porte, notamment, sur les conditions de validité de l'essai et sur la pertinence générale du

⁸⁶⁸ En 1988, les personnes ne disposent pas d'un accès direct exhaustif aux informations médicales les concernant.

⁸⁶⁹ L'idée même qu'un protocole ayant fait l'objet d'un avis défavorable d'un comité puisse néanmoins être mis en œuvre dès lors que le ministre ne s'y oppose pas va soulever des commentaires défavorables. Il s'agissait là d'une hypothèse toute théorique, car on imaginait mal un promoteur prenant le risque de mettre en place un tel essai, un investigateur acceptant d'y participer, et la personne sollicitée, informée de cet avis défavorable, consentir malgré tout à y être incluse.

projet ». Cet avis « ne dégage pas le promoteur de l'essai de sa responsabilité », par exemple, en cas de demande de réparation d'un éventuel dommage affectant un participant.

Les débats au Sénat permettent d'affiner les caractéristiques de ce comité d'éthique. Il est consultatif, sa composition est pluraliste, les membres devant avoir certaines compétences justifiant leur participation à l'élaboration des avis : compétences biomédicales, compétences dans les domaines éthique, social, psychologique, juridique. Les conditions de validité de la recherche sont à trouver notamment dans la pertinence générale du projet, les moyens techniques et financiers mis en œuvre, la protection des participants.

A l'Assemblée Nationale, des précisions complémentaires sont apportées. L'appellation « comité d'éthique » disparaît. Selon le rapporteur, « ces comités doivent avoir une compétence spécifique et précise qui n'en fasse ni des comités d'éthique décentralisés, chargés de se prononcer sur les grands problèmes d'éthique, ni des « pré-commissions » d'Autorisation de Mise sur le Marché ». Leur compétence, selon le député Bernard Charles, n'est par conséquent ni éthique, ni scientifique.

Le rapporteur recommande « sans tomber dans une rigidité administrative excessive, d'éviter la prolifération anarchique de comités « ad hoc » soumis à l'influence prépondérante de personnalités ou de groupes locaux... Ils doivent être organisés autour de l'Etat, qui seul peut garantir le respect prioritaire des personnes et de l'intérêt général... ».

« Il importe de structurer leur répartition sur le territoire et d'assurer leur indépendance en les rattachant aux directions régionales de l'action sanitaire et sociale ».

Lors des débats à l'Assemblée Nationale, ces orientations seront partagées par les différents intervenants, le député Jean-Pierre Foucher refusant qu'ils aient un rôle de « contrôle » (scientifique) des essais, et souhaitant leur « indépendance vis-à-vis d'un certain pouvoir scientifique local », le député Alain Calmat⁸⁷⁰ demandant qu'ils « ne soient pas rattachés aux CHU », et le député Bernard Debré⁸⁷⁰ insistant bien sur le caractère purement « consultatif » de ces instances.

Dénommés Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB)⁸⁷¹, ils siégeront au niveau régional, seront agréés par le ministre de la Santé, et leurs membres nommés par tirage au sort sur une liste de candidats par le

⁸⁷⁰ Alain Calmat, député du Cher, socialiste, chirurgien. Bernard Debré, député de l'Indre-et-Loire, RPR, chirurgien.

⁸⁷¹ Le remplacement du terme « comité d'éthique » par « Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale » a été soufflé au rapporteur Bernard Charles par Jacques Dangoumau, hostile au concept de « comité d'éthique », trop vague, trop arbitraire et inadéquat dans un texte de droit administratif.

représentant de l'Etat dans la région. Les membres sont tenus au « secret professionnel » ainsi qu'à une obligation d'indépendance vis-à-vis du promoteur ou de l'investigateur. La composition des CCPPRB devra refléter le pluralisme des compétences évoquées plus haut.

En cas de recherches confiées à plusieurs investigateurs, le promoteur désigne parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur chargé des relations avec le CCPPRB de la région où il exerce.

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information, les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues⁸⁷², la pertinence générale du projet, et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la Santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche »⁸⁷³.

Les conditions de réparation d'un éventuel dommage résultant de la recherche vont évoluer au cours des travaux parlementaires.

Initialement, des modalités de réparation prévoyant que la victime prétendue n'avait qu'à établir le dommage subi, le fait de l'avoir subi dans une situation de recherche, la relation de cause à effet étant difficile à contester, étaient envisagées pour les deux catégories de recherche.

Les promoteurs industriels objectèrent que ceci paraissait beaucoup trop favorable aux éventuelles victimes et par conséquent, potentiellement très coûteux pour l'industrie.

Un amendement déposé par la secrétaire d'Etat à la Santé⁸⁷⁴ propose que pour les recherches à finalité thérapeutique directe, le mode de réparation soit « aussi proche que possible de celui couvrant tout traitement thérapeutique », c'est-à-dire répondant au droit commun de la responsabilité en fonction du mode d'exercice de la médecine du médecin investigateur concerné (responsabilité civile pour l'exercice libéral, responsabilité administrative pour la pratique hospitalière).

⁸⁷² Dues aux personnes majeures non malades participant à des recherches sans finalité thérapeutique directe, « en compensation des contraintes subies », le montant total annuel étant plafonné. La disposition prévue initialement est demeurée dans toutes les rédactions successives.

⁸⁷³ Une étude particulière de l'évolution des comités d'éthique dans la loi est réalisée à la fin du présent travail (Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 2, Section 1).

⁸⁷⁴ HÉLÈNE DORLHAC DE BORNE, secrétaire d'Etat à la Santé.

Finalement, les débats aboutirent à un régime de responsabilité ou, s'agissant des recherches à finalité thérapeutique, est conservée une responsabilité pour faute, avec une modalité particulière avancée par le gouvernement. La charge de la preuve d'une relation de causalité entre une faute éventuelle du promoteur (ou de l'investigateur) et le dommage subi n'incomberait pas à la victime prétendue : « le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, sans toutefois que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne ».

S'agissant des essais sans finalité thérapeutique, les intervenants aux débats peu ou pas familiarisés avec le monde de la recherche clinique plaçaient le risque très haut, les industriels, en revanche, en avaient une vision plus concordante avec la réalité et considéraient ce risque beaucoup plus modeste. L'on s'accorda donc facilement sur le principe d'une garantie intégrale par une responsabilité dite objective.

« Pour toute recherche biomédicale, le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile, telle qu'elle résulte ... [de ces deux modalités différentes de réparation]... et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur ».

Afin d'éviter toute disposition contractuelle destinée à contourner ou amoindrir les garanties ainsi offertes aux personnes participant à des recherches biomédicales, la disposition sera dite « d'ordre public ».

Dès l'origine⁸⁷⁵, des sanctions pénales seront prévues, à l'intention des personnes entreprenant une recherche sur une personne sans son consentement, ou dès lors que ce consentement a été retiré, la réalisant sans avoir obtenu l'avis préalable d'un « comité d'éthique », ou sans avoir garanti leur responsabilité civile par une assurance spécifique.

Le texte final étendra ces sanctions, la plupart de l'ordre du droit pénal administratif⁸⁷⁶ à toute infraction aux dispositions de la loi.

⁸⁷⁵ La punition des personnes physiques ou morales pratiquant des recherches biomédicales sans le consentement de l'intéressé figurera à l'article 223-8 du Code Pénal de 1994, en application de l'article 7 du pacte international des droits civils et politiques.

⁸⁷⁶ A l'opposé du droit pénal, droit de la peine, le droit pénal administratif est un droit de la discipline. Il a pour fonction d'obliger certains acteurs sociaux à observer des comportements définis par des textes de droit administratif. Les infractions sont renvoyées à des références documentaires, la faute sanctionnée étant l'inobservation des dispositions de tel article. L'administration a le contrôle de la recherche des infractions, non pas dans le but de préparer l'action de la justice pénale mais pour effectuer un contrôle sur les administrés afin d'obtenir le respect de la réglementation. Le principe d'opportunité remplace ici le principe de légalité,

La définition du champ d'application avait ici grande importance. Avec une lecture trop restrictive, les patients soumis à des essais à but prophylactique, diagnostique, ainsi qu'aux études d'épidémiologie ne bénéficieraient pas du régime de protection ainsi organisé. Il serait regrettable que l'obligation faite aux organisateurs de souscrire une police d'assurance destinée à garantir la réparation d'éventuels dommages se limite aux seuls essais sans finalité thérapeutique.

Cette différenciation serait, en outre, selon la commission des affaires sociales du Sénat, contraire au principe d'égalité des citoyens devant la loi.

Lors des débats au Sénat des 11 et 12 octobre 1988, il est entendu que le texte sera destiné à s'appliquer à « toute recherche organisée avec un suivi médical destinée à permettre une meilleure connaissance de la vie et de l'être humain », afin de répondre à « la nécessité d'une législation globale », c'est-à-dire « concernant les essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués chez l'homme » ... dénommés « recherches biomédicales », ayant occasionné à autrui une maladie ou une incapacité de travail personnel sans avoir obtenu son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi en lui administrant des substances nuisibles à la santé »...⁸⁷⁷.

La proposition de loi initiale visait à modifier l'article 9 du Code Civil et l'article 318 du Code Pénal. Le rapporteur⁸⁷⁸ signale, s'agissant du Code Civil, que le but de la modification était d'introduire « une disposition selon laquelle il ne peut être porté atteinte à l'intégrité corporelle d'autrui sans son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi ». Les raisons de cette disposition étaient relatives « à l'inexistence d'une reconnaissance formelle de l'inviolabilité du corps humain en tant que *substratum* de la personnalité » ... « l'évolution scientifique et technique de la recherche remettant en cause ce principe, le corps humain apparaissant de plus en plus, en médecine, comme un objet parcellisé » et menacé par les lois du marché.

Bernard Charles propose de renoncer à cette modification, susceptible de « donner lieu à des interprétations ne correspondant sans doute pas aux intentions de ses initiateurs », et de

l'infraction constatée n'est jamais transmise directement au parquet, et l'administration ayant le plus souvent le pouvoir de décider d'une éventuelle poursuite.

⁸⁷⁷ Proposition de loi modifiée par l'Assemblée Nationale transmission au Sénat 13 décembre 1988.

C. HURIET, Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales du Sénat 13 décembre 1988.

Adoption définitive par le Sénat 13 décembre 1988.

⁸⁷⁸ B. CHARLES, Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles familiales et sociales sur la proposition de loi adoptée par le Sénat, relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, Assemblée Nationale 16 novembre 1988, p. 58-60.

renvoyer à une autre fois « une intervention du législateur propre à affirmer de façon formelle un des grands principes les plus sacrés de notre droit ».

Pour l'article 318 du Code Pénal, « en faisant du consentement de la victime et de l'existence d'une loi un fait justificatif de l'information, une telle disposition aurait pour effet d'autoriser les investigateurs à attenter gravement et en connaissance de cause à l'intégrité de la personne qui s'est prêtée à la recherche biomédicale, sans risquer de poursuites pénales ». Ayant constaté que « les investigateurs ne souhaitent pas occasionner des troubles de santé sur les personnes qu'ils utilisent à des fins expérimentales », et que la proposition de loi vise à aménager « un système protecteur des droits de la personne qui se prête à une expérimentation », il en conclut « qu'il paraît inutile, et qui plus est dangereux de modifier cet article du Code Pénal ». Suivant la position de son rapporteur, la commission de l'Assemblée Nationale préconisera avec succès la disparition de ces deux modifications.

La loi sera promulguée le 20 décembre 1988 sous le titre « Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales »⁸⁷⁹.

⁸⁷⁹ Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, J.O. 22 décembre 1988.

Chapitre 2. La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

La loi du 20 décembre 1988 « relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » met en place les dispositions souhaitées au regard des nécessités relatives aux essais cliniques de médicaments en vue d'une AMM (Section 1). La recherche biomédicale s'autonomise vis-à-vis de l'exercice de la médecine. Elle est autorisée sous la réserve de la prise en compte de conditions spécifiques (Section 2). La loi identifie deux catégories de recherches, dont celles sans finalité thérapeutique directe. Elle organise des comités indépendants chargés d'émettre un avis préalable sur le protocole expérimental. Précédé d'une information explicite, le consentement de la personne est le point central du dispositif, et l'absence de son recueil constitue une infraction pénale (Sections 3 et 4).

Section 1. Trois points essentiels

§1. La recherche biomédicale : une activité autonome
identifiée par sa finalité

I) La construction du texte

Le titre le précise clairement, « des personnes qui se prêtent » : ce pluriel a ici tout son sens. Car à la différence de l'exercice de la médecine, où l'on soigne un patient, on expérimente sur des populations.

Les recherches biomédicales sont autorisées dans les conditions prévues par la présente loi, ce qui conduit les organisateurs à la prise en compte des dispositions ci-après. Elles sont énumérées dans les 5 titres du livre II bis du Code de la Santé Publique, « Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » :

- dispositions générales : cette partie reprend les préalables nécessaires à la mise en place d'une recherche (existence de « pré requis », évaluation de la balance bénéfice/risque, finalité scientifique, qualification de l'investigateur, conditions de réalisation, protections spécifiques pour les personnes estimées particulièrement vulnérables, conditions de réparations d'éventuels dommages, absence de contrepartie financière à la participation) ;

- nécessité d'une information résumée par écrit et d'un consentement, libre, éclairé, exprès, écrit ;

- dispositions administratives, avec notamment l'avis préalable d'un comité, et une déclaration d'intention de recherche au ministre de la santé ;

- dispositions particulières aux recherches dites « sans finalité thérapeutique directe » faisant apparaître celles-ci comme une exception au droit commun des recherches biomédicales, « dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne », exception conduisant à des mesures de protection renforcées ;

- enfin, des sanctions pénales destinées à ceux (personne physique, l'investigateur, ou morale, le promoteur) qui contreviendraient aux dispositions de la loi, les infractions étant constituées par le fait :

. De ne pas avoir recueilli le consentement de la personne ou d'avoir poursuivi la recherche malgré son retrait ;

. D'avoir pratiqué ou fait pratiquer une recherche au mépris des protections spéciales visant certaines personnes ;

. D'avoir réalisé une recherche sans l'avis préalable d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), ou malgré l'interdiction du ministre ;

. D'avoir réalisé une recherche sans finalité thérapeutique directe sur une personne se prêtant déjà à une autre recherche ;

. De prendre l'initiative d'une recherche sans avoir mis en place les garanties relatives à la responsabilité civile du promoteur.

II) Définitions d'une recherche biomédicale

Une « recherche biomédicale » est : « tout essai, étude ou expérimentation pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

L'accumulation de mots à première vue synonymes pour caractériser les différentes catégories de recherches biomédicales vise à donner à cette loi de protection le plus vaste champ d'application possible⁸⁸⁰, dès lors que le travail envisagé concerne l'être humain.

La recherche biomédicale est réalisée « sur »⁸⁸¹ l'être⁸⁸². L'usage de la préposition « sur » précise qu'une activité de recherche biomédicale se pratique en utilisant l'être humain dans son intégralité et non à partir d'un prélèvement biologique. Les règles de protection particulière que comportent la loi ne sont applicables que dans ces conditions⁸⁸³.

« Organisée et pratiquée sur l'être humain » : la présente loi ne vise pas à organiser l'activité de recherche biomédicale, mais la protection des personnes qui s'y prêtent.

La finalité poursuivie par la recherche biomédicale : « le développement des connaissances biologiques et médicales », différencie cette activité de l'exercice de la médecine qui a, lui, pour finalité les soins prodigués à un malade.

Si la recherche biomédicale peut viser l'amélioration de la connaissance des maladies, leur prévention, leur traitement, elle concerne également la biologie humaine.

Toutefois, le modèle pris en considération lors des travaux parlementaires et la rédaction de la loi est celui de l'essai contrôlé de médicament, soit dans le cadre de la thérapeutique, soit dans celui des essais sans finalité thérapeutique⁸⁸⁴, mis en œuvre chez le sujet malade ou sur le sujet sain. Il en est de même dans la Déclaration d'Helsinki, dans ses premières versions.

⁸⁸⁰ Le Syndicat de l'Industrie Pharmaceutique souhaitait en voir exclus les essais de phase 4, au motif que ceux-ci sont réalisés postérieurement à l'autorisation de mise sur le marché, avec des produits devenus spécialités pharmaceutiques. « Les essais de phase 4 ne sont en définitive que des actes thérapeutiques concernant un produit connu, autorisé par l'autorité administrative et utilisé dans les conditions normales d'emploi ». In Y. Juillet, Intervention devant la commission des affaires sociales du Sénat, 28 septembre 1988.

⁸⁸¹ Certains investigateurs perfectionnistes ou craignant de mal faire se sont interrogés sur le point de savoir si, par exemple, le prélèvement d'un échantillon sanguin supplémentaire destiné à une évaluation scientifique pendant une opération de prélèvement destiné à la surveillance d'un malade entraine dans le champ d'application de la loi.

⁸⁸² La définition de « l'être humain » est simple : « qui appartient au genre *homo* ». L'intention globalisante de l'usage de l'expression par le législateur trouve ses limites dans l'usage parallèle de « personne qui (se prête) à des recherches biomédicales ». Il s'agit donc ici d'un être humain doté, en tant que tel, de la personnalité juridique. Ce qui exclut le fœtus et l'embryon, la personne en état de mort cérébrale, le cadavre. Ce qui intègre l'être humain maintenu en état végétatif continu et stable.

⁸⁸³ D'autres règles de protection s'appliquent, par exemple, lors d'un acte de prélèvement biologique, concernant notamment l'information et le consentement de la personne concernée et la qualification du préleveur.

⁸⁸⁴ Les industries cosmétiques et agro-alimentaires, de même que les organisateurs de certains essais en milieux particuliers (plongeurs par exemple) mettront du temps à comprendre que la loi s'applique dans leur activité de recherche et développement.

Si l'activité de soins comporte une incertitude, propre à tout acte médical, cette incertitude constitue un aléa dans un acte ayant pour finalité l'intérêt d'un patient. Dans l'activité de recherche « dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête », de la même façon que dans la pratique du soin, existe bien une incertitude, mais cette incertitude dans le cadre d'une recherche biomédicale est le moteur même de la démarche dont la finalité est « le développement des connaissances biologiques ou médicales (art. L.209-1) - (variante: étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition – art. L.209-2).

Les travaux parlementaires ayant fait référence à la Déclaration d'Helsinki⁸⁸⁵, considérée comme un modèle pour les chercheurs, il est intéressant de comparer les énoncés de la loi du 20 décembre 1988 avec les recommandations de cette déclaration. On observe les similitudes suivantes :

- la dénomination « recherche biomédicale »⁸⁸⁶ ;
- l'existence de deux catégories de recherches, les unes dites « à finalité thérapeutique », les autres « sans finalité thérapeutique »⁸⁸⁷ ;
- l'exigence de prérequis. « Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante »⁸⁸⁷ ;
- la compétence de l'investigateur : l'investigateur qui dirige et surveille la réalisation de la recherche doit avoir des compétences particulières, et justifier d'une expérience appropriée⁸⁸⁸ ;
- l'appréciation du rapport bénéfice-risque : une recherche biomédicale « ne peut être effectuée si le risque encouru est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour les personnes ou⁸⁸⁹ l'intérêt de cette recherche »⁸⁹⁰.

⁸⁸⁵ Dans sa version de 1983, Venise.

⁸⁸⁶ Selon la déclaration d'Helsinki : « amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse.

⁸⁸⁷ - Helsinki 1983 : « recherche médicale associée avec des soins médicaux » (recherche clinique) / « recherche biomédicale non thérapeutique » ;

- Helsinki 1983 : la recherche biomédicale « doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, et une connaissance approfondie de la littérature scientifique ».

⁸⁸⁸ Helsinki 1983 : « la recherche biomédicale doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent ».

§2. Une obligation pour l'investigateur, informer la personne et recueillir son consentement⁸⁹¹

I) Une information préalable

La description de cette obligation indispensable à la mise en œuvre d'une recherche biomédicale nécessite un titre entier du Code de la Santé Publique⁸⁹² : « le consentement libre et éclairé et exprès de la personne doit être recueilli après que l'investigateur ou un médecin qui le représente », lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité (de protection).

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. « Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers ». Il importe de relever ici que les modalités du consentement précèdent, dans la rédaction de la loi de 1988, l'existence de l'information, qui apparaît comme l'une de ses conditions.

⁸⁸⁹ L'usage de la conjonction « ou » peut conduire à penser qu'il y a là deux éventualités à considérer de façon alternative, soit le bénéfice individuel, soit l'intérêt collectif.

⁸⁹⁰ Helsinki 1983 : « l'expérience ne peut être tentée que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet ». « Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer les risques et avantages pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société ».

⁸⁹¹ Helsinki 1983 : « 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 devra être informé qu'il a le privilège de ne pas participer à l'expérience, et qu'il 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 ».

⁸⁹² Titre II : du consentement. Art. L.209-9 et L.209-10.

II) Des modalités particulières de protection

La loi définit, s'agissant de l'information préalable, des situations particulières :

- « à titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade, le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance (sic) réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité »⁸⁹³ ;

- « en cas de recherche à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents. L'intéressé sera informé dès que possible, et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche »⁸⁹⁴ ;

- « lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle, le consentement doit être donné par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale ».

Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur pour les recherches à finalité thérapeutique directe ne présentant pas de risque prévisible sérieux, et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles.

⁸⁹³ Cette disposition particulière, dont la rédaction est, sur un point, maladroite (le respect de la confiance de qui ?), n'est pas issue de Helsinki 1983, mais de l'article 42 du Code de déontologie médicale de 1979 : « Pour des raisons légitimes que le médecin apprécie en conscience, un malade peut être laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave ». Cette latitude est donc ouverte tant dans les situations de soins que dans une recherche biomédicale.

⁸⁹⁴ La situation d'urgence n'est pas abordée dans la Déclaration d'Helsinki 1983. Elle est mentionnée dans le Code de déontologie médicale de 1979 (art. 43) seulement dans le cas des mineurs ou des incapables majeurs : « Le médecin doit s'efforcer de prévenir les parents ou le représentant légal et d'obtenir leur consentement. En cas d'urgence, ou si ceux-ci ne peuvent être joints, le médecin doit donner les soins nécessaires ». Toutefois, il s'agit là d'une disposition s'appliquant à l'exercice de la médecine, il est fait mention des parents ou du représentant légal (et non d'un proche), l'urgence constitue un cas où l'on peut s'abstenir de joindre ceux-ci.

Le texte de la loi dispose que le protocole « peut prévoir de solliciter le consentement « des proches ». La loi prévoit donc un consentement pour autrui, par une personne mal définie, à la condition qu'elle soit présente. En cas d'absence, l'investigateur est par conséquent libre d'inclure le patient dans l'essai.

Il est évident, en pratique, qu'une situation d'urgence ne permet pas de délivrer l'information telle qu'elle est définie dans la loi. Encore faudra-t-il à ce moment-là que le patient soit en état de l'entendre et de la comprendre. Encore faudrait-il que l'investigateur mobilisé par l'urgence trouve le temps d'un exposé à l'intention de la personne et d'une attestation à visée procédurale.

Le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. « Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement »⁸⁹⁵.

L'énoncé de cette disposition appelle plusieurs remarques :

- la protection des mineurs ou majeurs sous tutelle dont on envisage qu'ils participent à une recherche est renforcée lorsqu'il s'agit d'une recherche biomédicale sans finalité thérapeutique directe : le tuteur qui se prononce doit être spécialement autorisé à le faire par son autorité de contrôle (conseil de famille ou juge des tutelles) ;

- le seul régime de protection évoqué ici est la tutelle. Celle-ci a pour finalité « de prendre soin de la personne du mineur et de le représenter dans tous les actes de la vie civile, sauf les cas dans lesquels la loi où l'usage autorise les mineurs à agir eux-mêmes »⁸⁹⁶ ;

- en ce qui concerne le majeur protégé⁸⁹⁷, la loi prévoit une protection dès lors « qu'une altération de ses facultés personnelles le met dans l'impossibilité de pourvoir seul à ses intérêts, ou lorsque sa prodigalité, son intempérance ou son oisiveté l'expose à tomber dans le besoin ou compromet l'exécution de ses obligations familiales ».

A la différence de ce que prévoit la sauvegarde de justice ou la curatelle, la tutelle « est ouverte quand un majeur a besoin d'être représenté d'une manière continue dans les actes de la vie civile »⁸⁹⁸ :

- la loi n° 88-1138 organise, pour le tuteur, une nouvelle compétence, susceptible d'être dénommée « protection de la personne dans la gestion de son corps », et non plus seulement dans la gestion de ses biens ;

- la loi prévoit qu'en dépit du caractère de la tutelle, consistant pour le tuteur à exercer les droits du mineur ou du majeur protégé, il est demandé à ce dernier, dès lors qu'il est apte, d'exprimer lui-même sa volonté, tout au moins son refus⁸⁹⁹, auquel cas il ne sera pas inclus

⁸⁹⁵ Helsinki 1983 : « En cas d'incapacité légale, et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal. 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. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement des responsables légaux ».

⁸⁹⁶ Art. 450 CC, loi n° 64-1230 du 14 décembre 1964, modifiée par la loi n° 2007-308 du 5 mars 2007

⁸⁹⁷ Art. 488 CC, loi n° 68-5 du 3 janvier 1968, modifiée par la loi n° 94-631 du 5 juillet 1974 (version en vigueur jusqu'au 1^{er} janvier 2009).

⁸⁹⁸ Art. 492 CC nouveau code.

⁸⁹⁹ Citons JEAN-PAUL SARTRE : « Etre libre, c'est savoir dire non ».

dans la recherche, même si le tuteur a préalablement consenti pour lui : « Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement »⁹⁰⁰ ;

- la Déclaration d'Helsinki (1983) se borne à énoncer un principe général : « le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet ». La loi fait de ce consentement une exigence centrale pour la conduite d'une recherche biomédicale, détaille le contenu de l'information à délivrer à l'intéressé sous le contrôle de l'investigateur, les modalités particulières relevant de l'urgence ou du fait que la personne est mineure ou majeure protégée, et qualifie d'infraction pénale le fait de « pratiquer ou faire pratiquer sur l'être humain une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement ou alors qu'il aura été retiré » ;

- la procédure écrite tant pour l'information (« les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité »), que pour l'expression du consentement (« le consentement est donné par écrit ») présente ici un double intérêt. Elle oblige l'investigateur qui sollicite la personne à l'informer préalablement à la réalisation de la recherche. Cette information est tout d'abord orale, puis résumée par écrit. L'écrit constitue également un moyen de preuve pour l'investigateur et le promoteur quant au contenu de l'information fournie ainsi que sur le fait que la personne a accepté de participer à la recherche qui lui était proposée, sachant qu'elle a toujours la possibilité de revenir sur le consentement qu'elle a donné⁹⁰¹.

§3. Un avis préalable indispensable à la réalisation d'une recherche biomédicale

L'avis d'un comité indépendant est requis : « Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) ayant son siège dans la région où il exerce son activité ».

⁹⁰⁰ Art. L.209-10 CSP.

⁹⁰¹ Cette redondance en matière d'écrit (information résumée par écrit, consentement exprimé par écrit) a conduit certains promoteurs et investigateurs à de longs débats : faut-il un seul document contenant information et consentement, ou deux documents séparés ?

Le titre III est, dans sa presque totalité, consacré à l'organisation et à la mission du CCPPRB⁹⁰². Pas plus que la Déclaration d'Helsinki 1983, qui utilise initialement la dénomination « comité indépendant », la loi n'a retenu l'expression « comité d'éthique ». Elle a préféré une dénomination détaillée, Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, ayant donné lieu à l'acronyme CCPPRB.

Le député rapporteur de la proposition de loi a précisé « qu'il paraissait souhaitable que leur mission soit limitée à l'appréciation des protocoles de recherche à l'exclusion de toute autre réflexion, soit sur les grandes questions éthiques (ce qui revient au CCNE), soit sur les problèmes liés à des décisions cliniques ou thérapeutiques concrètes (ce qui relève du colloque singulier entre le praticien et ses patients), mais également à l'exclusion de toute appréciation qui en ferait des pré-commissions d'Autorisation de Mise sur le Marché, s'agissant des protocoles d'essai de substances pharmaceutiques »⁹⁰³.

Le sénateur Franck Sérusclat⁹⁰⁴, également à l'origine de la proposition de loi, estimant que l'homme politique devait « transcender les diverses structures pouvant exister - Conseil d'Etat, Conseil National d'Ethique, instances ordinales - pour dire la loi », voulait, en l'espèce, éviter le risque « mandarin ». La perspective « qu'un président pressenti puisse coopter les membres (d'un CCPPRB) nous a tous révoltés et nous a fait suggérer un mode aussi démocratique que possible ». Cette remarque était destinée au professeur Jean Bernard⁹⁰⁵, président du Comité National d'Ethique, qui avait considéré le fait que les membres d'un CCPPRB puissent être « nommés par le préfet de région par tirage au sort des candidats » comme « une idée incroyable ».

L'évolution de la place, du rôle et des missions du CCPPRB dans le droit de l'expérimentation humaine nécessite une analyse particulière (cf. Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 2, Section 1).

Mais une différence doit être soulignée dès maintenant entre le comité indépendant de la Déclaration d'Helsinki (1983) et le CCPPRB. Le premier rend avis et conseils à l'investigateur, le second s'adresse au ministre de la Santé, dans le cadre d'une procédure consultative : « le promoteur transmet au ministre de la Santé l'avis du comité consulté. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de

⁹⁰² Helsinki 1983 : « 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 conseil ».

⁹⁰³ B. CHARLES, Rapport n° 356 au nom de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales.

⁹⁰⁴ F. SERUSCLAT, Débats au Sénat 13 décembre 1988. J.P. ALMERAS, *La recherche biomédicale à finalité thérapeutique*, C. Méd. 1989, 111, 05 : 363-364.

⁹⁰⁵ J. BERNARD, Entretien, Le Monde 25 décembre 1988.

deux mois à compter de leur réception par le ministre », qui pourra ainsi exercer son pouvoir de police. Le CCPPRB, de son côté, « communique à l'autorité compétente tout avis défavorable ».

La Déclaration d'Helsinki (1983) comporte une disposition spécifique : « 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 ». Elle va conduire les promoteurs et les investigateurs à placer dans leur protocole la mention suivante en guise de considérations éthiques : « cette étude sera réalisée conformément aux dispositions de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 », ce qui conduit à confondre deux catégories de normes différentes.

Section 2. Des dispositions relatives à la conduite de la recherche

§1 L'identification des acteurs

I) Le promoteur

A côté de ces considérations susceptibles de relever tout à la fois de l'éthique de la recherche, selon la Déclaration d'Helsinki, et du droit positif, depuis le 20 décembre 1988, la loi n° 88-1138 comporte d'autres dispositions relatives à la protection des personnes :

- la définition des intervenants (autres que la personne qui se prête à la recherche) : d'une part le promoteur « personne physique et morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain », et de l'autre l'investigateur « personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche ».

- le promoteur peut être quiconque, y compris un investigateur. Mais il s'agit, en 1988, la plupart du temps, d'une firme pharmaceutique, ou, plus rarement, d'une structure de droit

public (établissement hospitalier, institut de recherche). On ne peut pas, semble-t-il, être présumé promoteur dès lors qu'il faut, pour le devenir, prendre l'initiative d'une recherche⁹⁰⁶.

II) L'investigateur

L'investigateur est « un médecin justifiant d'une expérience appropriée », qui dirige et surveille la recherche. Ces précisions conduisent à considérer qu'il dirige en toute indépendance, conformément à la déontologie médicale. C'est-à-dire que la convention passée entre le promoteur et l'investigateur ne comporte pas de subordination⁹⁰⁷. L'investigateur surveille, en particulier, l'évolution de l'état de santé de la personne soumise à la situation expérimentale⁹⁰⁸ ;

L'investigateur est un médecin, c'est-à-dire qu'il est, selon le Code de Santé Publique, titulaire d'un doctorat d'Etat en médecine, et inscrit à un tableau de l'Ordre des médecins⁹⁰⁹. L'investigateur doit être par conséquent, d'une part en état d'exercer la médecine, de l'autre tenu d'observer le Code de déontologie médicale au risque de sanctions disciplinaires en cas d'irrespect des règles que celui-ci contient. Le Code de déontologie, s'agissant de la situation de recherche, fait référence à la loi (art. 15 Code de déontologie de 1995). Les commentaires de cet article insistent sur la difficulté d'être en même temps médecin traitant et médecin-investigateur d'une personne, en séparant ces deux fonctions⁹¹⁰.

L'investigateur doit également pratiquer les recherches biomédicales « dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai, et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique⁹¹¹ et de sécurité des personnes qui se prêtent à des recherches ».

⁹⁰⁶ Il est possible de s'interroger sur la qualification d'une firme pharmaceutique subventionnant un investigateur pour que celui-ci se déclare investigateur-promoteur afin de recueillir des données cliniques sans apparaître impliqué dans l'essai. Pourrait-elle être qualifiée, lors d'une recherche de responsabilité, « promoteur de fait » ?

⁹⁰⁷ Dès lors que le promoteur est une personne de droit public et l'investigateur un agent du service public, l'indépendance est de même nature que celle résultant des règles applicables au praticien hospitalier vis-à-vis de la direction de l'établissement.

⁹⁰⁸ La loi n° 88-1138 ne comportait initialement aucune disposition administrative en matière de déclaration d'événement grave survenant au cours de la recherche.

⁹⁰⁹ Art. n° L.4111-1 CSP, n° L.4131-1 CSP.

⁹¹⁰ Ordre national des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale, Ed. 1996, p. 95.

⁹¹¹ Dans une recherche clinique à promotion industrielle, l'intervention de l'investigateur sur la construction du protocole, le choix de la méthode statistique, le recueil des données (à l'exception de celles qu'il recueille lui-même), la rédaction du rapport et son utilisation postérieure est souvent mineure sinon nulle. Curieusement, aucun des textes relevant de l'éthique cités dans les travaux parlementaires ne concerne l'éthique du scientifique. La question soulevée ici est celle de l'intégrité du médecin chercheur face à l'obtention, l'analyse et l'exploitation des résultats d'une recherche (rigueur et objectivité de la méthode, qualité des données, véracité des résultats), dès lors que ce n'est pas lui qui les réalise. L'article 15 du Code de déontologie dispose, pour sa part : « Il doit s'assurer de la régularité et de la pertinence de ces recherches, ainsi que de l'objectivité de leurs conclusions ».

Apparaissent ici deux considérations complémentaires : l'une concerne les données susceptibles d'être collectées au cours de la recherche, l'autre les conditions de réalisation de celle-ci au regard des personnes qui s'y prêtent.

La rigueur suppose de la part de l'investigateur une rectitude⁹¹², une exactitude, une précision s'agissant de la finalité de la recherche, le développement des connaissances biologiques ou médicales. Elle apparaît également dans les BPC, comportant pour l'investigateur l'engagement « d'assurer que les observations et les résultats sont correctement et complètement enregistrés dans les cahiers d'observation », et de « mener l'essai conformément au protocole ».

La sécurité des personnes impose que les conditions matérielles dans lesquelles la recherche est menée sont de nature à mettre les participants à l'abri du danger. Ces conditions feront l'objet de recommandations de la part de l'Administration et de dispositions de nature réglementaire⁹¹³.

§2. Les personnes objet d'une protection renforcée en fonction de leur état ou de leur statut

Les personnes bénéficiant d'une protection particulière se caractérisent d'une part par leur statut juridique : les mineurs, les majeurs sous tutelle, elles sont d'autre part identifiables par une conséquence de leur état de santé : personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social⁹¹⁴, malades en situation d'urgence.

Les personnes appartenant à ces catégories ne seront sollicitées pour une recherche biomédicale que « si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé ».

⁹¹² Dictionnaire Robert 2004.

⁹¹³ Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration, Guide intitulé « *Protection des personnes dans la recherche biomédicale* ».

Art. R.2021 à R.1028, CSP, Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration.

⁹¹⁴ Sont « établissements sanitaires », les établissements dispensant, avec ou sans hébergement, des soins de courte durée ou concernant des affections graves en phase aiguë, des soins de suite ou de réadaptation. Sont « établissements sociaux », les établissements prenant en charge des mineurs ou des majeurs de moins de vingt-et-un an relevant de l'aide sociale à l'enfance, les établissements assurant une éducation et un accompagnement social aux mineurs ou aux jeunes adultes handicapés, les établissements mettant en œuvre les mesures éducatives ordonnées par l'autorité judiciaire, les établissements d'aide et de rééducation par le travail, les établissements accueillant des personnes âgées, des adultes handicapés, des personnes en difficulté etc.

Toutefois, les recherches sans finalité thérapeutique directe sont admises si elles « ne présentent aucun risque sérieux prévisible », sont « utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ».

Deux autres catégories de personnes apparaissent dans la loi :

- « Les femmes enceintes ou qui allaitent »⁹¹⁵. Elles peuvent participer à toute recherche avec finalité thérapeutique directe, mais les recherches sans finalité thérapeutique « ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant, et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement » ;

- « les personnes privées de liberté »⁹¹⁶ par une décision judiciaire ou administrative ». L'hypothèse d'expérimenter sur les prisonniers a soulevé, lors des débats parlementaires, des réticences. Toutefois, a été pris en compte le risque de les priver d'une thérapeutique novatrice, notamment pour une maladie sévère⁹¹⁷. Dès lors, ils « ne peuvent être sollicités que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé ».

§3. Des règles spécifiques pour l'indemnisation d'un éventuel dommage

Dans la première version de la proposition de loi, une indemnisation conventionnelle était prévue si la recherche comportait une certitude de préjudice, étant entendu que le promoteur prenait en charge tout dédommagement pour frais, perte de gain et désagrément liés à une recherche.

Le régime de réparation évolua pour les recherches sans finalité thérapeutique vers une réparation *in solidum* par le promoteur et l'investigateur de tout dommage, sans même qu'une faute en soit à l'origine, à charge pour le promoteur de garantir la réparation par une assurance de responsabilité. En l'absence de mention particulière, la réparation d'un

⁹¹⁵ Le législateur a donc oublié qu'entre la grossesse et l'allaitement, la femme accouche. Cet oubli sera réparé postérieurement par l'adjonction des « parturientes », en 1994.

⁹¹⁶ Décision judiciaire : il s'agit ici de la réclusion criminelle ou de l'emprisonnement, mais également d'une détention provisoire. Décision administrative : relèvent de cette catégorie les personnes hospitalisées sans leur consentement du fait de troubles mentaux, notamment ...

⁹¹⁷ Le SIDA, bien sûr ... G. MENARD, *Essais cliniques et personnes privées de liberté*, Univ. Droit et Santé, Lille 2, Thèse médecine 2013.

dommage lié à une recherche avec finalité thérapeutique directe semblait demeurer dans le droit commun de la responsabilité. Puis, pour chaque recherche biomédicale, le promoteur fut tenu d'assumer, même sans faute, la responsabilité d'un dommage. Ce qui conduisit, au cours des auditions effectuées par la Commission des affaires sociales du Sénat, les représentants des industriels⁹¹⁸ à accepter, étant entendu que les essais de phase 4 ne devaient pas être inclus dans le champ d'application de la loi, une responsabilité sans faute pour les essais sans finalité thérapeutique, à la condition « qu'une relation de cause à effet entre le dommage subi et la réalisation de l'essai ait été démontrée ». Cette responsabilité « n'excluant pas celle de l'expérimentateur en cas de faute professionnelle de ce dernier ».

La loi organise finalement un dispositif différencié :

- pour les recherches sans finalité thérapeutique directe, la responsabilité du promoteur est une responsabilité objective impliquant l'indemnisation intégrale du dommage sans « que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne » ;

- pour les recherches à finalité thérapeutique directe, la responsabilité du promoteur est une responsabilité pour faute : il assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute.

Il doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant (indépendamment des liens existant entre tout intervenant et le promoteur selon les conditions de responsabilité déterminées par la loi). Cette disposition est d'ordre public.

L'article L.209-7 CSP prévoyait, dans sa version initiale, que le promoteur indemniserait « les conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ».

A la suite de la mort d'un malade au cours d'un essai clinique « à finalité thérapeutique », un assureur releva que la personne étant décédée, la loi ne prévoyant de n'indemniser que celle-ci, l'affaire était close. Excepté en cas de revendication d'un éventuel préjudice « par ricochet ».

Informé, le sénateur Huriet veilla à compléter la loi par l'adjonction de « et celle de ses ayants-droits », ce qui fut fait par la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994.

⁹¹⁸ Audition Commission des affaires sociales du Sénat, 28 septembre 1988, Dr Yves Juillet.

§4. Un principe, l'absence de contrepartie financière pour la personne

La recherche biomédicale ne donne lieu pour la personne à aucune contrepartie financière, seul le remboursement de frais éventuellement exposés est possible.

Dans le cas d'une recherche sans finalité thérapeutique directe, le promoteur peut prévoir une indemnité aux participants, en compensation des contraintes subies. Le montant total annuel de ces indemnités est limité à un maximum fixé par le ministre. Une telle indemnité ne peut être versée aux mineurs, aux majeurs sous tutelle, aux personnes séjournant dans un établissement. Le versement d'une indemnité est une latitude, en aucun cas une obligation.

§5. La protection des personnes dans les recherches « sans finalité thérapeutique directe »

Considérées comme présentant des risques particuliers supérieurs à ce que comportent les autres, les recherches sans finalité thérapeutique directe font l'objet d'un régime spécifique en matière de protection :

- elles ne doivent comporter aucun risque sérieux prévisible.
- un examen médical préalable est réalisé dont les résultats sont communiqués à l'intéressé par le médecin de son choix.
- nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches de ce type. Le protocole doit comporter une période d'exclusion pendant laquelle la personne doit s'abstenir de toute participation, période dont la durée varie en fonction de la nature de la recherche. Cette éviction fait l'objet d'une inscription dans un fichier national.
- toute recherche sans finalité thérapeutique sur une personne n'étant pas affiliée à un régime de protection sociale est interdite. L'organisme de sécurité sociale dispose d'une action récursoire à l'encontre du promoteur, en paiement des prestations versées ou fournies.

- une autorisation préalable du ministre permet de vérifier, le cas échéant, que le lieu où vont être réalisées des recherches sans finalité thérapeutique est équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatible avec les impératifs de sécurité.

Section 3. Les sanctions pénales

Elles visent « quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer sur l'être humain » ... une recherche sans avoir recueilli le consentement de la personne, ou lorsqu'il aura été retiré, une recherche sur des personnes appartenant à des catégories particulièrement protégées sans respecter les dispositions spécifiques de protection, une recherche sans avoir obtenu l'avis d'un CCPPRB, une recherche sans respecter le délai d'exclusion, une recherche interdite ou suspendue ...

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue est puni.

Section 4. Les décrets d'application

§1. Des dispositions administratives simples, le
« minimum nécessaire »

Les dispositions administratives sont simples. L'investigateur, avant de réaliser une recherche, doit soumettre le projet à l'avis d'un CCPPRB siégeant dans la région où il exerce son activité (l'investigateur coordonnateur, en cas de recherche comportant plusieurs investigateurs). Puis il informe le promoteur de l'avis rendu.

Le promoteur transmet au ministre une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité. (Tout avis défavorable est communiqué parallèlement au ministre directement par le comité). « Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre ».

Dans le cadre de son pouvoir de police administrative, le ministre « peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions » ci-

dessus décrites « suspendre ou interdire une recherche biomédicale ». Le ministre intervient après contrôle des faits allégués par les médecins et pharmaciens inspecteurs de la santé.

Initialement, cette déclaration d'intention avait pour finalité de laisser au promoteur la liberté d'entreprendre, et l'entière responsabilité de ce qui pouvait découler de la réalisation de la recherche. Ceci afin d'éviter une autorisation administrative préalable, susceptible d'engager la responsabilité de l'Administration.

Dans les établissements disposant d'une pharmacie interne, le pharmacien en assurant la gérance « doit être préalablement informé des recherches biomédicales envisagées sur des produits substances ou médicaments », dont il va organiser la détention et la dispensation.

§2. Mais un appareil réglementaire complexe va suivre, nécessitant un « guide explicatif »

La mise en place du dispositif de la loi de décembre 1988 nécessitait des décrets en Conseil d'Etat. Si bien que certaines modalités d'application de la loi, relatives aux CCPPRB, au fichier national prévu pour les essais sans finalité thérapeutique et à l'autorisation des centres où ils seront réalisés, à la nature des informations communiquées par le promoteur dans sa lettre d'intention ont été suspendues à la parution de textes réglementaires.

Les services du ministère de la Santé vont, d'une part rédiger les décrets et arrêtés, complétés par un texte définissant « les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire », et de l'autre publier deux tomes intitulés « Protection des personnes dans la recherche biomédicale ».

Dans ces fascicules figurent, outre les dispositions réglementaires très détaillées, le modèle des documents administratifs destinés à en permettre l'application.

L'Administration a pris soin de composer un « guide des textes législatifs et réglementaires »⁹¹⁹ rédigé en concertation entre celle-ci et des experts pharmacologues-cliniciens issus soit du monde académique, soit de l'industrie. Là encore, des explications très détaillées sont fournies, visant soit la compréhension, soit l'application des nouvelles

⁹¹⁹ Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration, *Protection des personnes dans la recherche biomédicale*. Tome 1 : textes législatifs, réglementaires et internationaux, Tome 2 : guide des textes législatifs et réglementaires, septembre 1991.

dispositions législatives et réglementaires. La nature juridique de ce guide reste de l'ordre du conseil en direction des usagers. Ces derniers sont, principalement, les industriels de la pharmacie mettant en place des essais de médicament, en vue d'une AMM, ou postérieurement à celle-ci, et les pharmacologues-cliniciens participant au réseau instauré, à cette époque, par la DPhM, et exerçant au sein d'établissements hospitaliers publics. Les investigateurs prendront connaissance de ce guide par le truchement des promoteurs industriels.

Chapitre 3. La loi Huriet-Sérusclat, réception par la « doctrine juridique » et les professionnels de la recherche biomédicale

Les analyses exprimant la doctrine se feront positives (Section 1), avec des discordances quant au champ d'application de la loi, au rôle du comité de protection, et à la force du dispositif mis en place au regard du principal risque identifié, l'utilisation de personnes par l'industrie pharmaceutique comme « sous-produit de l'essai thérapeutique ». Si les professionnels de l'essai clinique (Section 2), en particulier les pharmacologues-cliniciens, industriels ou académiques, vont considérer le nouveau dispositif de façon favorable, les investigateurs en revanche s'avèrent essentiellement préoccupés par les difficultés inhérentes à l'information et au consentement des personnes, déclinées en fonction de certaines spécialités médicales.

Section 1. Une analyse positive de la part de la doctrine juridique

§1. Les points d'accord

I) Une certitude, il n'y avait pas de « vide juridique »

La nouvelle loi va faire l'objet d'analyses émanant de la doctrine juridique qui en proposera des interprétations parfois contradictoires.

Contrairement à la plupart des professionnels des essais cliniques, les juristes ne retiennent pas, pour décrire la situation précédant le vote de la loi, l'existence d'un « vide juridique »⁹²⁰, mais plutôt des dispositions législatives et réglementaires centrées sur l'AMM des médicaments⁹²¹ règles partielles et souvent contestables⁹²², ne concernant que les essais

⁹²⁰ Cette expression « vide juridique » traduit l'idée qu'il n'existe pas de règle juridique exactement adaptée à la situation en cause. Mais cela ne signifie pas pour autant qu'il n'existe aucune règle applicable.

⁹²¹ D. THOUVENIN, La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, Act. Législ. Dalloz 1989, 10^{ème} cahier : 89-116, 12^{ème} cahier : 117-128.

visant un bénéfice thérapeutique, et, compte-tenu de la pratique avérée d'essais purement cognitifs, entraînant, du fait de l'illégalité de ceux-ci, un climat d'insécurité ⁹²³ pour les promoteurs et les investigateurs cliniciens.

Il y avait là une lacune ou, au moins, une insuffisance du droit relevée par différents auteurs, le bien fondé et la nécessité de ces deux catégories de recherches n'étant plus contestés.

II) La protection des personnes, un titre ambigu

L'énoncé du titre, loi « relative à la protection des personnes », conduit à l'interrogation : protection contre qui ?

Il convient de protéger la personne qui se prête à des recherches biomédicales contre les tiers (promoteur et investigateur notamment) susceptibles de l'inclure à son insu dans une recherche au mépris de ses droits, mais également contre elle-même, mue par un esprit de lucre⁹²⁴. Basée sur le caractère inaliénable du corps humain⁹²² ou autrement dit son indisponibilité⁹²⁵, cette protection ne peut être que du domaine de la loi. Mais il s'agirait davantage d'une loi d'autorisation que de protection, les expérimentations humaines n'étant permises qu'aux conditions énoncées.

Pour Bernard Edelman⁹²⁶, cette loi consacre « l'avènement de l'expérimental », alliant le savoir et le profit, comme un moyen de contourner le principe de « l'indisponibilité du corps » au bénéfice de l'évolution technoscientifique.

III) Entre santé publique et marché

La loi semble réaliser une conciliation entre deux concepts antinomiques, nécessité de l'expérimentation et droits de la personne⁹²¹, conciliation précaire entre différents intérêts, la politique de santé publique (amélioration des connaissances en biologie humaine et en

L. DUBOIS, La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (commentaires de *la loi du 20 décembre 1988*), RDSS 1989, 25, 2 : 155-172.

⁹²² J.M. AUBY, La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des *recherches Biomédicales*, Semaine Jur. 1989, 12, I 3384 : 1-20.

⁹²³ J. BORRICAND, Commentaires de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Recueil Dalloz Sir. 1989, 26^{ème} cahier : 167-178.

⁹²⁴ C. CHABERT-PELTAT, *La recherche biomédicale et la protection des personnes*, Gazette du Pal. 1992, 31 janvier : 22-29.

⁹²⁵ Référence étant faite à l'article 34 de la Constitution de 1958 fixant les domaines de la loi, et notamment « les garanties fondamentales accordées aux citoyens pour l'exercice des libertés publiques ».

⁹²⁶ B. EDELMAN, *La recherche biomédicale dans l'économie de marché*, Recueil Dalloz Sir. 1991, 30^{ème} cahier : 203-208.

médecine) d'une part, le marché de la santé (bénéfices de l'industrie pharmaceutique notamment) de l'autre⁹²⁷, conciliation entre les exigences de la recherche et les droits et libertés des sujets⁹²¹.

Constatant que « pour la première fois, le Parlement a légiféré dans le domaine de la recherche biomédicale », Claude Jacquinot émet une analyse critique très péjorative. Pour lui, ce texte satisfait ceux « qui recherchent des corps humains pour développer leurs travaux dans « l'intérêt supérieur de la science ». Car c'est bien la finalité d'un texte marqué par « le tout biologique », faire en sorte que « la personne humaine [puisse] être utilisée pour l'expérimentation ».

Des pudeurs de vocabulaire conduisent à parler d'essai thérapeutique plutôt qu'expérimentation, mot renvoyant « au souvenir encore récent des camps de la mort ».

L'essai est dit « thérapeutique du seul fait qu'il se passe en milieu médical ». Il y a là « un plan bien établi, une orchestration, une action psychologique qui tend à abaisser le niveau intellectuel » ... pour éviter d'ouvrir le dialogue ... sur la question essentielle : « l'homme et sa finalité ».

En la circonstance, tout conspire à aller dans le même sens, le Comité National d'Ethique est animé par des partisans de l'expérimentation humaine, dépend « matériellement et intellectuellement de l'INSERM [et] dépasse son cadre consultatif pour agir sur l'opinion ».

« Les comités locaux d'éthique sont composés de biologistes, de médecins expérimentateurs » qui « donneront leur agrément pour les expérimentations souhaitées par les chercheurs ».

« Il n'y a aucune limite que la science puisse se tracer à elle-même ». Il faut qu'une autorité plus haute qu'elle rappelle la nécessité que « l'homme dès son aurore jusqu'à son passage dans l'Eternité ne [puisse] être considéré comme un objet ».

IV) Médecine ou recherche biomédicale

Une discordance apparaît s'agissant de l'articulation médecine de soins-recherche biomédicale.

⁹²⁷ C. JACQUINOT, *La première loi relative à l'expérimentation humaine*, Gazette du Pal. 4 mars 1989 : 107-108.

La loi consacre l'autonomie de la recherche biomédicale vis-à-vis de l'exercice de la médecine⁹²¹. La médecine, comme l'a précisé Georges Canguilhem, est une technique où un art visant à restaurer la normativité individuelle du patient, nécessitant une relation personnelle entre le médecin et le malade⁹²⁸. La recherche biomédicale observe une série de personnes, une population, dans la volonté de savoir. Son motif principal est l'acquisition de connaissances nouvelles, non la guérison éventuelle de malades, ce dernier but, souvent poursuivi, n'est pas le principal. La recherche biomédicale utilise des modèles issus des statistiques, « résultats de calculs de moyenne dont les individus véritables s'écartent plus ou moins, et c'est précisément en cela que consiste leur individualité ». Au reste, les recherches purement cognitives ne se préoccupent que de données nouvelles et n'ont, par définition, aucune finalité thérapeutique directe.

On peut estimer, à l'inverse⁹²², une fois admis le « devoir d'essai »⁹²⁹, que le but essentiel est de soigner, celui de dégager des conclusions n'étant que secondaire, la finalité d'une recherche biomédicale ne pouvant être uniquement scientifique dès lors qu'il s'agit de malades. L'éthique médicale conduit beaucoup d'investigateurs à penser ainsi, ce qui constitue, au regard de la loi de décembre 1988, une interprétation inaboutie.

Mais si l'on passe de la volonté de guérir à la volonté de savoir, on ne peut connaître que pour soigner⁹²⁶, et guérir dans les meilleurs des cas.

§2. Les divergences d'interprétation

I) Le champ d'application, sujet d'interprétations diverses

Le champ d'application de la loi ne doit pas être appréhendé en fonction des catégories de recherches, mais des catégories de personnes concernées⁹²¹, car c'est en fonction des catégories de personnes que les modalités de protection vont varier, et la loi est une loi « de protection ».

Pour toute recherche doit être mis en place une égalité de protection, ce qui peut d'ailleurs se réaliser par un renforcement de celle-ci en fonction de l'état ou du statut de

⁹²⁸ G. CANGUILHEM, *Statistique, moyenne, norme et anormalité*, Le normal et le pathologique, PUF 1979.

⁹²⁹ Défini par le CCNE, In Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, n° 2, p. 98, 9 octobre 1984.

certaines catégories de personnes (mineurs, majeurs protégés, personnes privées de liberté, femmes enceintes ou allaitantes ...).

L'adjectif composé « biomédical » (bio faisant référence à la biologie humaine, science fondamentale, et médical, renvoyant à l'art de soigner), qualifie une recherche de nature biologique ayant une influence en médecine. Il peut s'agir d'un but médical, cognitif, prophylactique, diagnostique, épidémiologique, thérapeutique, etc.

La distinction « finalité thérapeutique, absence de finalité thérapeutique » renvoie, elle aussi, à des catégories de personnes (celles pour qui ce dernier type de recherche est possible et les autres) plutôt qu'à des catégories de recherches, la variante étant constituée de protections particulières apparaissant en plus de la protection relevant du régime général. Dans les recherches biomédicales comportant une finalité thérapeutique directe, un bénéfice doit être attendu. Dans celles n'en comportant pas, on ne doit craindre « aucun risque sérieux prévisible pour la santé des personnes qui s'y prêtent », disposition paradoxale, les recherches biomédicales relatives aux médicaments (et notamment les phases 1) ayant précisément pour rôle de permettre d'identifier l'existence de risques qui ne deviendront prévisibles qu'à la condition d'être évalués, les recherches sans finalité thérapeutique directe pouvant être pratiquées sur des personnes dites « saines », comme sur certains malades porteurs de pathologies particulières, susceptibles d'influer sur le métabolisme d'un médicament testé.

Mais il est des risques sérieux prévisibles apparaissant dès les essais chez l'animal, voire même liés à la structure chimique de la molécule testée, qui seront de nature à dissuader d'un passage à l'expérimentation humaine.

Le champ d'application peut également être déduit de l'intention médicale, c'est-à-dire de l'intention de traiter. Ce qui exclut les recherches sur cadavres, « coma dépassé », embryon, fœtus (mais une recherche sur la femme enceinte peut impliquer un fœtus *in utero*). Il convient de ne pas être trop limitatif, en incluant les études de physiologie, et, en matière de médicament, les études post-AMM (phase 4). Le mot « malade » doit lui aussi être entendu au sens large. S'agissant des recherches impliquant « les personnes privées de liberté », Louis Dubouis rappelle l'article D.380-3 du Code de Procédure Pénale⁹³⁰.

De ce champ d'application, pourraient être exclues⁹²³ les études agro-alimentaires, celles réalisées en cosmétologie (sauf lorsqu'elles visent à apprécier la tolérance ou l'innocuité d'un produit), celles relevant de la psychologie ou de la sociologie, de même que

⁹³⁰ Décret n° 72-852 du 12 septembre 1972, « Les détenus ne peuvent être soumis à des expériences médicales ou scientifiques pouvant porter atteinte à l'intégrité de leur personne physique ou morale ».

les études d'épidémiologie consistant en la collecte de données sans atteinte à l'intégrité corporelle spécifiquement nécessitée par la recherche⁹³¹.

Relevant les divergences d'interprétation entre les déclarations du sénateur Huriet et celles du député Charles, Louis Dubouis⁹²¹ considère que ce champ d'application est illimité et diversifié, incluant la biologie et la médecine, étendant le caractère de licéité aux essais sans bénéfice thérapeutique, étant entendu que la loi ne se limite pas aux seuls médicaments. Il regrette les restrictions apportées aux confins de la vie, que ce soit pour l'embryon ou les sujets en coma dépassé. Le but principal de la loi consiste, selon lui, à éviter le dévoiement de la recherche dans des perspectives contraires à l'éthique.

II) Une répartition des rôles

Les conditions objectives de réalisation des recherches biomédicales mobilisent⁹²¹ la rigueur scientifique de l'investigateur (lequel dispose d'un monopole médical et doit faire la preuve d'une expérience appropriée), de même que le recours à des moyens matériels et techniques adaptés, compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes. En cas de recherche sans finalité thérapeutique, le lieu de réalisation doit être préalablement autorisé.

Le principe d'absence de contrepartie financière versée à la personne qui se prête à la recherche n'exclut pas la possibilité de verser une indemnité à certains sujets, en compensation des contraintes subies dans un essai sans finalité thérapeutique.

La rigueur scientifique renvoie, selon Louis Dubouis⁹²¹ à des considérations éthiques, et se détaille par la disposition de prérequis scientifiques, l'expérience de l'investigateur, ainsi que par l'existence d'un ratio risque/bénéfice favorable de la recherche envisagée.

Cette question d'un ratio risque/bénéfice, généralement limité au sort de la personne se prêtant à la recherche, a pu être étendu par Bernard Edelman⁹²⁶ aux trois partenaires impliqués, l'un étant le promoteur (qui prend l'initiative de la recherche et la finance), le deuxième, l'investigateur (qui dirige et surveille), le troisième, enfin, la personne participante qui subit, un malade, dans le cas des essais avec finalité thérapeutique, un malade ou un sujet sain dans celui des essais en étant dépourvus.

⁹³¹ Cette définition peut être discutée à la lumière de celle utilisée par les pharmaco-épidémiologistes. Il ne s'agit pas d'une atteinte à l'intégrité corporelle, mais d'une modification des relations médecin-malade présidant aux conditions usuelles de l'exercice médical, de la prescription en particulier. A la différence des recherches biomédicales, les études d'épidémiologie ne modifient généralement pas ces relations par un protocole expérimental.

L'analyse en termes de bénéfice conduit cet auteur à identifier pour le promoteur, le plus souvent industriel, un bénéfice économique en termes d'AMM d'une spécialité (ou d'homologation d'un dispositif médical). Pour l'investigateur, le bénéfice serait, outre la production de données scientifiques conduisant à une connaissance nouvelle, une satisfaction pour l'égo, l'accession à une certaine notoriété, et « de-ci, de-là, à quelques émoluments ». Pour la personne, dans le cas d'un essai avec finalité thérapeutique, existe la perspective de guérir ou d'améliorer son état de santé.

Dans sa version initiale, la loi de décembre 1988 identifie « les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête ». Que ce soit en situation de recherche ou en exercice médical, le bénéfice thérapeutique individuel est toujours une hypothèse et non une certitude. Dans la pratique de la médecine, la démarche du prescripteur est conduite par l'existence d'une évaluation préalable à l'AMM des spécialités qu'il va conseiller au malade, évaluation issue d'essais contrôlés réalisés dans le cadre du dossier de demande d'AMM, ou postérieurement à celle-ci, et conduisant à des probabilités de résultats positifs, sous la réserve que ces essais répondent à une méthodologie correcte, assurant des résultats crédibles et fiables. Et sous la condition que le patient considéré soit sensible au traitement prescrit, ce qui reste une interrogation pouvant conduire à en modifier les composantes. Le bénéfice thérapeutique individuel, dans la pratique médicale, est également une hypothèse : le patient répondra-t-il au traitement ? L'obtention d'une AMM ne garantit nullement une efficacité thérapeutique et une sécurité d'utilisation à tous les malades à qui le médicament est prescrit.

En situation de recherche biomédicale, impliquant un candidat médicament, préalablement à son AMM (la catégorie prise en référence par le législateur en 1988), il y a également une incertitude. Mais tandis que, en situation de soins l'incertitude est liée à la réponse au traitement d'un malade donné, lors d'une recherche, elle relève de l'hypothèse à valider. Il existe effectivement une perspective de guérison ou d'amélioration de l'état de santé des malades que l'investigateur choisit d'inclure dans l'essai. Toutefois, l'incertitude au cœur de la problématique s'inscrit dans une alternative ainsi définie par le CCNE⁹³² :

« Deux objectifs doivent être atteints dans les meilleures conditions possibles : traiter le patient et évaluer le traitement. Deux éventualités 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 ;

⁹³² CCNE, Avis n° 2, 9 octobre 1984.

- 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 est mineur, l'essai pourra être envisagé à titre exceptionnel ».

L'avis pose ensuite un postulat : « 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 », ce, sous la réserve des prérequis nécessaires. La situation, lors d'un essai ayant une finalité thérapeutique directe, n'est par conséquent pas binaire, et dépend largement du jugement préalable de l'investigateur sur le pouvoir thérapeutique des produits comparés dans l'essai.

Lors d'un essai sans finalité thérapeutique, la personne peut avoir le sentiment de générosité ou de solidarité, comme participant sans autre contrepartie que cette satisfaction de contribuer aux progrès de la médecine, ou, dans le cas d'un sujet sain, bénéficier en contrepartie du versement d'une « rémunération »⁹³³.

Quant au risque, Bernard Edelman n'en identifie aucun pour le promoteur et l'investigateur, le but de l'essai étant d'identifier d'éventuels risques liés au produit mis en expérimentation. Le risque est donc uniquement pour la personne, encore faut-il s'entendre sur le sens du mot dans la situation expérimentale d'une part, dans l'interprétation de la loi de l'autre, qui vise aussi la protection de la santé publique.

III) Contrat de recherche, contrat de soins ?

Les conditions subjectives de la réalisation d'une recherche biomédicale sont centrées principalement sur l'exigence du consentement de la personne. Le législateur entend ici traduire, juridiquement, « un principe éthique considéré comme fondamental par les milieux de la recherche, aux termes duquel un essai ne peut être conduit sans l'accord des individus »⁹²¹. Mais le mot « consentement » n'est pas sans ambiguïté, et contribue à produire nombre de confusions. Le recueil du consentement n'est ici qu'une modalité de la conduite à tenir dans le cadre d'un essai, même si son exigence traduit le respect de la liberté individuelle de la personne sollicitée.

⁹³³ La loi, justement, exclut cette hypothèse de rémunération pour ne prévoir qu'une indemnité en compensation des contraintes subies.

Le lecteur de la loi Huriet-Sérusclat ne doit pas considérer le mot « consentement » dans le sens qu'il prend dans l'ordre du droit civil⁹³⁴. Car, dans les dispositions que celle-ci expose, le consentement n'engage pas ceux qui l'ont exprimé. Le médecin à qui incombe le « recueil du consentement », après une information résumée par un écrit, se borne à faire signer un document et à attester l'expression de l'accord de la personne. « L'information à fournir puis le recueil du consentement ne sont pas des conditions de validité d'une relation juridique de type contractuel⁹³⁵ qui s'instaurerait entre un médecin et une personne. La demande formulée par le médecin ne constitue qu'une des conditions pour que la recherche soit autorisée ». C'est également dans ce sens que le consentement est imposé par les textes de nature éthique.

IV) *Consentement ou acquiescement ?*

La loi prévoit des conditions où une information peut être occultée par l'investigateur⁹³⁶, réintégrant ainsi le modèle de la relation de soins figurant dans le Code de déontologie⁹³⁷. La personne ayant consenti à participer à une recherche peut « retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité »⁹³⁸, ce qui exprime bien que la situation n'est pas contractuelle puisqu'elle ne comporte aucun engagement pour celle-ci. « Nous estimons que le terme « consentement » ne convient pas pour désigner la situation organisée par la loi » ... « Le terme d'acquiescement serait beaucoup plus pertinent » comme « désignant l'adhésion d'une personne à une demande ». Le terme « solliciter » utilisé par l'article L.209-9 alinéa 2 conforte cette analyse puisqu'il signifie que l'on fait appel à quelqu'un en vue d'obtenir quelque chose. » « Tout le titre II de la loi « du consentement » rentre dans cette logique de prise de décision et non dans celle des accords contractuels »⁹³⁹.

L'information complète prévue par la loi, remarque Dominique Thouvenin, « signe l'emprise du modèle expérimental sur le modèle médical. La recherche [était antérieurement] englobée dans l'acte médical, lorsqu'elle était pratiquée sur des malades, ces derniers étant

⁹³⁴ Consentement : « accord de deux ou plusieurs volontés en vue de créer des effets de droit ; rencontre de ces volontés qui est la condition de la formation du contrat ». G. CORNU, Vocabulaire juridique, PUF 1996.

⁹³⁵ La nature des relations entre le promoteur, l'investigateur et la personne sera analysée plus loin (Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 2).

⁹³⁶ Art. L.209-9 CSP : « A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité ».

⁹³⁷ Art. 42 CD 1979 : « Pour des raisons légitimes que le médecin apprécie en conscience, un malade peut être laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave ».

⁹³⁸ Art. L.209-9 CSP.

⁹³⁹ « Dès lors que deux consentements portant sur un objet défini par le contrat se sont échangés, les contractants sont liés et l'irrespect du contrat par l'une ou l'autre partie peut entraîner leur responsabilité contractuelle ».

In D. THOUVENIN, *Les règles applicables aux recherches biomédicales sur l'être humain*, Répertoire des essais thérapeutiques, Arcat-Sida 1992, p. 42.

rarement informés qu'une expérimentation était conduite sur eux. Dorénavant, l'obligation de les informer entraîne la séparation du médical et de l'expérimental, et, par voie de conséquence, entraîne l'émergence de ce dernier ». Les personnes sont tout à la fois informées qu'une expérimentation leur est proposée, qu'elle comporte des risques éventuels et des bénéfices probables.

Le consentement étant formulé par écrit, se pose immédiatement cette question : « en fonction de cet écrit : sommes-nous dans le cadre du formalisme, ou s'agit-il d'une formalité ? ». En l'absence d'écrit, le formalisme conduirait à déclarer nulle la recherche. « Mais si la nullité est bien la sanction des actes juridiques qui ne remplissent pas les conditions requises pour leur formation, encore faut-il que l'on soit dans le cadre juridique, notamment d'une convention, ce qui n'est nullement le cas »⁹³⁹. L'écrit rentre donc dans la catégorie juridique des formalités, c'est-à-dire des formes considérées comme nécessaires, mais qui ne mettent pas en cause la valeur intrinsèque de l'opération. Le recours à l'écrit est ici uniquement probatoire.

L'exigence du consentement peut être toutefois considérée comme « une condition de validité des recherches biomédicales »⁹⁴⁰, telle qu'elle est « formulée traditionnellement à propos des actes portant atteinte au corps humain et qui ne sont pas expressément autorisés par la loi ». « Ce principe, maintes fois affirmé par la jurisprudence, demeure incontesté et s'applique notamment à la relation du médecin et du malade, qu'elle soit fondée sur un contrat ou une autre situation ».

Pour Jean-Marie Auby, la loi reprend ce principe en formulant les conditions classiques exigées du consentement, poursuivant la comparaison avec le modèle des actes médicaux, jusqu'au consentement dans le cas des incapables. Sans être nommément évoqué, le « contrat de soins » évoqué par l'arrêt Mercier⁹⁴¹ est sous-jacent dans cette analyse.

V) *Le rôle du CCPPRB*

Cet organisme nouveau, ainsi qu'a pu le préciser le député Bernard Charles⁹⁴², n'est pas un comité d'éthique. Ceci le différencie des comités susceptibles de donner un avis préalable sur un essai clinique, et que l'on peut rencontrer dans les autres Etats membres, selon les Bonnes Pratiques Cliniques pour les essais de médicaments dans la Communauté

⁹⁴⁰ J.M. Auby, La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Sem. Jurid. 1989, 12, I, 3384 : 1-20.

⁹⁴¹ « Attendu qu'il se forme entre le médecin et son client un véritable contrat », d'où résulte une obligation contractuelle sanctionnée par une responsabilité de même nature, CC. Civ. 20 mai 1936.

⁹⁴² BERNARD CHARLES, Rapport fait au nom de la Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée Nationale, 16 novembre 1988.

Européenne⁹⁴³. Ceci le différencie également quant à la dénomination car, selon certains auteurs, l'absence de référence à l'éthique dans l'appellation n'exclut pas que le comité puisse avoir un avis dans ce domaine⁹⁴⁴.

Pour Louis Dubouis, il s'agit ni plus ni moins de « comités locaux d'éthique »⁹⁴⁵, n'ayant pas « un champ de compétence aussi large que celui qui a été reconnu au CCNE », recevant « une mission limitée à l'appréciation des protocoles de recherche », entrant « dans les garanties du respect de la réglementation », ce qui semble confondre éthique et droit. Pour Jean-Marie Auby⁹⁴⁶, l'examen du comité porte sur les conditions de validité de la recherche, conditions qui sont « assez largement des conditions juridiques, mais également non juridiques, scientifiques, techniques, peut-être morales ou éthiques ».

⁹⁴³ Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community.

⁹⁴⁴ Le décret n° 90872 du 27 septembre 1990 relatif aux CCPPRB placera, parmi les membres (art. R.2001 CSP) quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, ainsi qu'une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions éthiques.

⁹⁴⁵ L. DUBOUIS, La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Commentaires de la loi du 20 décembre 1988), RDSS 1989, 25, 2 : 155-172.

⁹⁴⁶ J.M. AUBY, La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des *recherches biomédicales*, La Sem. Jurid. 1989, n° 12, 3384, 2004.

- LOUIS DUBOUIS considère que la loi concernant l'expérimentation sur l'homme « consacre le triomphe des partisans, longtemps minoritaires, de la réglementation de l'expérimentation médicale ». Il relate une attitude fort représentative de l'opinion des milieux médicaux et scientifiques selon laquelle le gouvernement comme le législateur n'ont « pas démontré une suffisante aptitude à comprendre les nécessités de la recherche. La loi ne saurait être qu'inadaptée aux besoins, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de prévoir des solutions pour les problèmes (scientifiques) à venir. Elle constitue de plus une contrainte qui fait violence à la liberté du chercheur. Ce dernier, clamant haut et fort son droit de se livrer aux expériences qu'il juge nécessaire, n'accepte guère que la soumission à l'éthique. C'est que le jugement éthique est la libre émanation de la conscience individuelle des médecins chercheurs, s'appuyant, si besoin est, sur le consensus qui se dégage de la communauté scientifique et médicale ».

- Et, citant J.M. BOUYALA (in « *De la recherche à l'éthique* » « Ethique médicale et morale de la santé », Avenir de la santé 1989, t.2 p. 812 à 817) : « Si peu de domaines sont autant sollicités par autant d'influences que l'expérimentation humaine, et peu sont aussi vulnérables ... la véritable garantie reste la rigueur scientifique et la conscience humaine » ... « la loi ne saurait se substituer à la conscience, l'éthique doit rester vivante en chaque individu où qu'il se trouve, et la référence à l'action, elle ne peut en aucun cas n'être qu'une application de la loi ». Les faits d'observation ont pu démontrer que les recommandations éthiques relatives au consentement se sont avérées inopérantes chez les médecins chercheurs. Il a fallu la loi pour parvenir à imposer les droits des personnes, la loi concrétisant en la matière l'échec de l'éthique.

Paradoxalement, dans les années 1980, il est apparu que la question du consentement à la recherche faisait davantage l'objet d'une difficulté pour les médecins chercheurs que pour l'opinion publique.

- Une enquête d'opinion, réalisée en 1987 (*enquête d'opinion publique à propos des essais cliniques sans but thérapeutique*, In 1^{ère} journée d'étude de l'association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique, Paris 28 octobre 1987), avait mis en évidence que 75 % des personnes interrogées étaient favorables aux essais de médicaments, 25 % étant prêts à y participer.

- Une étude réalisée la même année en milieu hospitalier montrait que, sur 134 patients hospitalisés pour une maladie grave et sélectionnés au hasard, 100 acceptaient de participer à un essai après information. J.P. DEMAREZ – Y. PLAT – P. LABORDE – H. ALBIN, Essai clinique et consentement éclairé, acceptabilité chez le malade français hospitalisé, *Thérapie* 1988, 43 : 1-4.

Jacques Borricand⁹⁴⁷ les voit chargés d'un contrôle éthique, et regrette « que la loi n'emploie pas l'expression comités d'éthique mais comité consultatifs », regrets fondés sur le fait que « le rôle essentiel de ces comités est de veiller au respect des règles éthiques », qu'il décline ainsi : « protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet, d'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, ainsi que la qualification du ou des investigateurs », ceci constituant les conditions de validité de toute recherche entreprise.

Pour lui, ce contrôle éthique précède le contrôle administratif rendu possible par la déclaration par le promoteur au ministre de l'intention de procéder à une recherche biomédicale, laquelle comporte l'avis du CCPPRB.

Le comité apparaît à Catherine Chabert-Peltat⁹⁴⁸ comme chargé de vérifier que les garanties que la loi prévoit pour les personnes sont réunies avant de donner un avis, celui-ci étant défavorable s'il n'en est rien. « Si le comité a rendu un avis défavorable, le dernier garde-fou reste la décision du ministre qui peut suspendre ou interdire une recherche ». Ce « garde-fou » lui semble toutefois fragile, car « on peut gager qu'en situation d'urgence, la recherche sera terminée avant même que le ministre n'ait eu le temps d'examiner la requête ».

Pour Dominique Thouvenin, le comité s'intègre dans le contrôle de la mise en place des recherches. Il « rend son avis sur les conditions de validité de la recherche ». Ces conditions de validité paraissent renvoyer à une lecture juridique de ce texte⁹⁴⁹. « Mais il n'en est rien, puisqu'il ne rend que des avis ». La formule sert ici à désigner « ce sur quoi doit porter l'avis ». C'est-à-dire, de façon distincte « sur les conditions juridiques aux termes desquelles la loi autorise une recherche » d'une part, et de l'autre sur « la qualité scientifique du projet ». En fait, « tout au plus peut-il vérifier que les chercheurs se proposent de respecter les règles imposées par la loi », le véritable contrôle ne pouvant intervenir qu'*a posteriori*, et encore, sera-t-il « essentiellement formel ».

« Le système est en définitive extrêmement libéral pour les chercheurs », le contrôle apparaissant « bien peu efficace, et, en tout cas, peu exigeant ».

⁹⁴⁷ J. BORRICAND, Commentaires de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Recueil Dalloz Sirey, 1989, 26 : 167-178.

⁹⁴⁸ C. CHABERT-PELTAT, La recherche biomédicale et la protection des personnes, Gazette du Palais 1992, 31 janvier, 22-29.

⁹⁴⁹ « Juridiquement, un acte est valide lorsqu'il présente les conditions requises pour produire ses effets, et la nullité est la sanction traditionnelle des actes qui ne remplissent pas les conditions nécessaires à leur validité ». In D. THOUVENIN, *La loi du 20 décembre 1988*, Recueil Dalloz-Sirey 1989, 10^{ème} cahier : 89-116, 12^{ème} cahier : 117-128.

La question de la définition des conditions de validité de la recherche va opposer, dans une controverse incessante, les conceptions des professionnels de la recherche biomédicale et les analyses juridiques. Avec, en sous-jacente, de la part des cliniciens, membres de CCPPRB, des enjeux de pouvoir et le souci de contrôler les protocoles de recherche, en particulier ceux émanant de l'industrie pharmaceutique. Cette volonté de contrôle n'est pas dépourvue d'arrière-pensées moralisatrices visant les aspects économiques des recherches industrielles.

VI) Un texte diversement apprécié

Les différents commentateurs cités plus haut ont pu montrer tout à la fois les faiblesses dont ce texte est porteur, tout en reconnaissant le progrès qu'il représente s'agissant de l'expérimentation humaine.

Considérée comme « la première grande intervention du législateur dans les problèmes d'éthique suscités par le développement des sciences de la vie », « parfois imprécise, incomplète ou discutable, la loi du 20 décembre 1988 marque cependant un progrès par rapport au régime antérieur⁹⁵⁰ de l'expérimentation sur l'homme. Au besoin, l'expérience indiquera en quel sens l'amender. Au reste, l'imperfection n'est-elle pas le tribut du passage de l'éthique au droit »⁹⁵¹.

Discutable, la loi l'est assurément pour Dominique Thouvenin, et le système qu'elle met en place « pernicieux ». « Il s'appuie officiellement sur la libre participation des individus à l'expérimentation » mais « on peut se demander si un choix véritable pourra être exercé, puisque le contenu de l'information dépend de l'investigateur, et peut varier en fonction de l'idée qu'il se fait des intérêts de la personne ». « La loi paraît protéger les personnes, mais, chaque fois que l'intérêt général est en jeu, elle le privilégie et cesse de ménager les intérêts particuliers » ... « Il n'est jamais sain de paraître organiser quelque chose et de faire autre chose. Ceci explique les nombreuses ambiguïtés, incertitudes et non-dits dont ce texte est porteur »⁹⁵².

Bernard Edelman⁹⁵³ va plus loin : « En définitive, si la loi a prétendu maintenir l'équilibre entre les différents partenaires d'une recherche, le résultat est mitigé. Le promoteur

⁹⁵⁰ Ce régime antérieur était en fait soit l'illégalité pour les essais cognitifs, soit celui de l'exercice de la médecine si l'expérimentation comportait une intention thérapeutique.

⁹⁵¹ L. DUBOIS, La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Commentaires de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales), RDSS 1989, 25, 2 : 115-172.

⁹⁵² D. THOUVENIN, La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, Act. Législ. Dalloz 1989, 10^{ème} cahier : 89-116, 12^{ème} cahier : 117-128.

⁹⁵³ B. EDELMAN, *La recherche biomédicale dans l'économie de marché*, Recueil Dalloz Sir. 1991, 30^{ème} cahier : 203-208.

tire toujours son épingle du jeu, l'investigateur, soumis aux contraintes économiques et animé du désir de reconnaissance, ne considère plus l'intérêt du malade comme son souci dominant. Quant au malade, il tend à devenir un « sous-produit de l'essai thérapeutique »». « Cet équilibre précaire est, au demeurant, mis gravement en péril par une logique de marché, qui tend à réorganiser l'expérimentation sur d'autres bases ». Car, pour Bernard Edelman, le promoteur est un industriel de la pharmacie.

Section 2. Un accueil mitigé des professionnels de l'essai clinique

§1. Des difficultés de compréhension

I) Une grande implication des investigateurs émanant du milieu de la pharmacologie clinique

Cette loi⁹⁵⁴ va donner lieu à une littérature abondante dans le monde des essais cliniques. Elle sera également matière à un nombre considérable de « journées », de colloques, de tables rondes, de séminaires, où, de l'expérience de l'auteur de cette thèse, les orateurs inscrits seront, en une écrasante majorité, des professionnels de santé, médecins et pharmaciens académiques, des membres de l'administration de la santé, des experts de l'industrie pharmaceutique, des élus des ordres des médecins ou des pharmaciens, et, de façon très exceptionnelle, quelques juristes.

Les différents titres de la loi vont faire l'objet d'interrogations.

La plupart des auteurs soulignent que cette loi met fin à un « vide juridique », et donne un cadre législatif à la recherche biomédicale en France⁹⁵⁵.

⁹⁵⁴ Loi dite Huriet-Sérusclat :

- le sénateur Huriet se fera le propagandiste et le pédagogue de la loi dont il aura été l'un des créateurs.
- le sénateur Sérusclat sera, lui, beaucoup plus discret, tant et si bien que son nom disparaîtra de l'appellation populaire du texte.

⁹⁵⁵ A. REBEL, *A propos de la loi Huriet*, Conférence des doyens des facultés de médecine, Angers 4 mars 1991.

Mais le titre « protection des personnes » conduit à des commentaires : « cette loi sous-entend un état d'esprit qui est assez loin de celui des chercheurs et des médecins français », et concrétise la « méfiance que la législation française manifeste à l'égard des médecins ». « S'il y a protection, c'est qu'il y a risque, et ce risque ne peut provenir que des médecins et des industriels. Il faut donc ... les enserrer dans des règles administratives étroites », déplore la communauté médicale hospitalière.

« Ce qui vient de naître et qui va être la trame d'une portion de notre vie professionnelle constitue un défi à l'efficacité de la recherche et une provocation quant aux chances de maintenir une relation médecin-malade humaine »⁹⁵⁶.

II) Une modification des conditions de la recherche

Les professionnels les plus favorables à l'apparition de ce texte dans le paysage de la recherche biomédicale remarquent que la loi nouvelle « bouleverse un certain nombre d'attitudes ou de pratiques » ... créant un problème psychologique (voire même socio-culturel). Tout d'abord, la loi modifie les rapports du malade et du médecin ... le médecin doit en effet demander au malade, après l'avoir très clairement et complètement informé des risques encourus, d'accepter de participer à la recherche⁹⁵⁷. Elle soulève également « deux problèmes spécifiques : le champ d'application exact de la loi n'est pas clair ..., l'autre problème concerne la recherche biomédicale non financée par l'industrie privée. Qui va payer les frais de cette recherche ? Les crédits publics (INSERM, ministères, DRASS) ? ».

Les charges financières pesant sur le promoteur ne sont en effet pas anodines. Pour les uns « les industriels, détenteurs de brevets ou de licences, pour lesquels la recherche visée est la voie étroite vers une mise sur le marché d'une nouvelle indication, cette source de profit remboursera le coût de la recherche ». Pour les autres « hospitaliers universitaires et chercheurs publics qui se préoccupent du progrès thérapeutique ou de l'accroissement des connaissances ... nul organisme ne se préoccupe de financer la recherche clinique. Ni l'INSERM (qui n'en a pas les moyens), ni l'Assurance maladie, ni l'Université dont la recherche n'est pas le premier de ses soucis »⁹⁵⁸.

⁹⁵⁶ S. BONFILS, Entrée de la loi Huriet dans les mœurs médicales : le parcours du combattant, La Presse Méd. 1991, 20, 10 : 441-442.

L'auteur persiste à confondre exercice de la médecine et recherche biomédicale. Confusion largement partagée par les investigateurs, y compris en 2019.

⁹⁵⁷ P. JAILLON, La loi de 1988 sur la recherche biomédicale : docteur qu'en pensez-vous ?, La Lettre du Cardiologue 1992, 180 : 3-4.

⁹⁵⁸ J.P. BOISSEL, L'aliénation de la recherche clinique, ou les effets pervers d'une loi nécessaire, La Lettre du Pharmacologue 1992, 6, 5 : 99.

C'est pourquoi la confusion médecine-recherche, dans cette deuxième situation, était confortable, les coûts étant renvoyés au budget de l'hôpital ou à l'Assurance maladie. L'autonomie de la recherche par rapport à la médecine lève en fait le voile sur ce problème de financement.

III) Un accord général mais des obstacles spécifiques

L'article 1 de la loi destiné à inclure dans le champ d'application de la loi « les essais, études et expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales », par la généralité des termes retenus, vise à englober tous les types d'expérimentations humaines ayant pour finalité l'accroissement de « la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ».

Il est apparu aux auteurs de la loi, tant au sénateur Huriet (« toute recherche organisée avec un suivi médical ayant pour objet une meilleure connaissance de la vie et de l'être humain en particulier »)⁹⁵⁹, qu'au député Charles (« il s'agit non seulement des recherches visant à connaître, prévenir ou soigner les maladies parmi lesquelles les études sur les substances médicamenteuses, ainsi que les recherches liées à toutes les nouvelles techniques chirurgicales, aux implants, aux prothèses, à la procréation médicalement assistée, mais également les études purement scientifiques et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient, telles les recherches en physiologie du sport, en ergonomie, en diététique, en cosmétologie, les essais en milieu sous-marin et en apesanteur, etc. »)⁹⁶⁰, « qu'il est difficile de dresser une liste exhaustive des études ainsi visées, mais il apparaît que le champ d'application ... est extrêmement vaste ».

Les représentants de l'industrie pharmaceutique en prennent acte. « Tous les types de produits ou matériels qui rentrent dans le cadre d'un protocole d'étude et qui doivent être soit administrés, soit testés sur l'être humain, rentrent dans le champ d'application de la loi ».

L'inclusion des phases 4 ne fait aucun doute. « A noter, néanmoins, que lors des débats à l'Assemblée Nationale (1^{ère} séance du 23 novembre 1988) il a été indiqué que la loi ne s'applique pas aux recherches épidémiologiques qui ne sont constituées que d'une collecte

⁹⁵⁹ C. HURIET, Première lecture au Sénat. Discussion et adoption de la loi relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, Sénat 12 octobre 1988.

⁹⁶⁰ B. CHARLES, Discussion générale sur la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Assemblée Nationale 23 novembre 1988.

de données existantes sans que l'intégrité de la personne physique soit atteinte en aucune manière »⁹⁶¹. Ce qui sera postérieurement contesté dans l'application du texte final.

La Fédération de l'industrie cosmétique s'interroge. Dans quelle mesure est-elle impliquée ? « On peut considérer que la grande majorité des essais cliniques réalisés couramment avec les produits cosmétiques est hors du champ d'application de la loi Huriet »⁹⁶², c'est-à-dire les tests d'usage réalisés avant le lancement d'un produit⁹⁶³, les tests qui sont accompagnés de mesures physico-chimiques, d'élasticité, d'hydratation, les tests qui simulent le froid, le chaud, les tests d'évaluation de l'indice de protection solaire, les tests destinés à vérifier la bonne tolérance (patch test unitaire).

La « loi Huriet s'applique », en revanche, pour les patchs-test répétés, les essais de toxicité ou de photosensibilisation, les études nécessitant biopsies, prises de sang, bulles de succion, les essais pour lesquels on ne dispose pas de données pertinentes⁹⁶⁴, les études susceptibles de révéler un effet systémique⁹⁶⁵.

Au reste, les industriels de la cosmétique resteront longtemps peu soucieux de l'application de cette loi à leurs activités de développement.

IV) Une première difficulté, différencier soins et recherche biomédicale

La différenciation entre soins et recherche semble soulever moult questions pour les investigateurs. En particulier lorsqu'il s'agit d'une comparaison entre thérapeutiques déjà validées (produits titulaires d'une AMM), entreprise hors promotion industrielle. Il leur paraît difficile de séparer le traitement de l'expérimentation. Se pose en outre la question de l'identification du promoteur, étant entendu que pour de telles études institutionnelles, c'est l'investigateur qui, en la circonstance, « prend l'initiative de la recherche », recherche publique réalisée au sein d'un établissement public sans disposer des moyens financiers pour assumer les dépenses prévues pour le promoteur (contrat d'assurance, fourniture des produits, etc.).

⁹⁶¹ SNIP secrétariat général, Loi du 20 décembre 1988. Premières réponses aux principales questions posées par les adhérents et des problèmes rencontrés dans l'application de la loi, 17 mars 1989.

⁹⁶² Fédération française de l'industrie des produits de parfumerie, de beauté et de toilette, Recherche biomédicale, Réunion d'information du 14 novembre 1991.

⁹⁶³ Etant entendu qu'un produit cosmétique n'a pas d'effet revendiqué, « il ne doit pas nuire à la santé humaine lorsqu'il est appliqué dans des conditions normales ou normalement prévisibles d'utilisation », Directive n° 76/768/CEE du 27 juillet 1976.

⁹⁶⁴ Ce qui conduit à s'interroger sur la légitimité de leur réalisation.

⁹⁶⁵ Ayant pour conséquence de faire apparaître que le produit n'est pas stricto sensu un cosmétique.

Interrogés sur l'identification du promoteur par un investigateur réalisant des recherches institutionnelles et coordinateur d'un réseau de recherches cliniques INSERM⁹⁶⁶, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris⁹⁶⁷, la CNAMTS et l'INSERM lui-même⁹⁶⁸ semblent se rejeter mutuellement le rôle de promoteur. La direction des affaires médicales de l'AP-HP va préciser les conditions de réalisation de tels essais où « un problème va se poser dans les hôpitaux lorsque le promoteur et l'investigateur sont une seule et même personne, c'est-à-dire lorsqu'un médecin prend l'initiative de réaliser un essai en l'absence de toute demande d'un industriel »⁹⁶⁹.

La conséquence de ce type d'interrogation va faire apparaître qu'en dehors des recherches biomédicales mises en place par un industriel dans le cadre du développement d'un nouveau médicament, les chercheurs institutionnels manquent singulièrement de moyens leur permettant de se conformer à la loi pour des travaux qui étaient antérieurement intégrés dans les traitements mis en œuvre pour le malade mais ayant le caractère de traitement expérimental, confondu avec l'exercice de la médecine. « La loi n'est pas mauvaise. Simplement elle n'est pas cohérente avec son environnement. Le législateur aurait dû prendre en compte le fait que les pouvoirs publics n'assurent pas leur mission en matière de recherche clinique, par un financement spécifique »⁹⁷⁰.

Certains spécialistes de renom, tout en reconnaissant un intérêt dans cette nouvelle loi, soulignent son inadaptation à leur discipline. « La loi Huriet n'est pas applicable en chirurgie », car, dans ce domaine « il est impossible de dissocier thérapeutique et expérimentation ... Le chirurgien qui réalise un essai à finalité thérapeutique directe espère toujours qu'ainsi il va à la fois soigner mieux son malade et faire progresser les connaissances »⁹⁷¹.

« La loi Huriet menace les études randomisées en cancérologie », estime le professeur Jacques Rouesse⁹⁷², car la méthodologie en usage (randomisation, tirage au sort) fait l'objet désormais d'une information du patient, et « cela suppose qu'on lui ait préalablement

⁹⁶⁶ B. DAUTZENBERG, Lettre à Mr le Directeur général de l'AP-HP, 12 mai 1989.

⁹⁶⁷ M.C. GRENOUILLEAU, AP-HP Direction des affaires domaniales et juridiques, Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, 8 juin 1989.

⁹⁶⁸ M. DODET, Secrétaire général INSERM, 5 septembre 1989.

⁹⁶⁹ Direction des affaires médicales AP-HP, Modalités d'application de la loi du 20 décembre 1988, 5 avril 1989

⁹⁷⁰ J.P. BOISSEL, L'aliénation de la recherche clinique ou les effets pervers d'une loi nécessaire, Lettre du Pharmacologue 1992, 6, 5 : 99.

⁹⁷¹ R. HOUDART, *La loi Huriet n'est pas applicable en chirurgie*, Quotidien du Méd. 15 mars 1991, 4709 : 31, Séance à l'Académie de médecine 12 mars 1991.

⁹⁷² J. ROUESSE, Recherche biomédicale : la loi Huriet menace les études randomisées en cancérologie, Quotidien du Méd. 14 janvier 1991, 4664 : 13.

expliqué la nature du traitement et de sa maladie », ce qui « entrave trop la réalisation d'essais randomisés ».

Les anesthésistes-réanimateurs, les médecins internistes⁹⁷³, les pédiatres⁹⁷⁴, les psychiatres⁹⁷⁵ trouvent également des remarques à formuler, principalement s'agissant du consentement de la personne dans les conditions d'exercice de leur discipline.

V) *Le bénéfice individuel direct (BID), un concept imprécis*

La différenciation des essais avec et des essais sans bénéfice individuel direct semble malaisée. « Les cancérologues refusent en bloc d'admettre que leurs phases I sont sans BID pour deux raisons : sans cela ils n'obtiendraient jamais le consentement du patient, et ils pensent qu'il y a globalement 5 % de réponses objectives au traitement testé, ce qui justifie le BID pour tous ... Le BID est finalement à géométrie variable, ce qui n'est pas satisfaisant pour l'esprit »⁹⁷⁶, l'exercice intellectuel visant à distinguer ce qui est recherche « avec » de ce qui est « sans bénéfice individuel » a pu être qualifié de « dialectique artificielle ».

VI) *Le CCPPRB, une particularité incomprise*

A partir d'une interprétation discutable de leur mission, les CCPPRB soulèvent l'interrogation des différents acteurs.

Attendu qu'ils rendent un avis « sur les conditions de validité de la recherche », les professionnels de la recherche biomédicale, tant industriels qu'académiques, voire même administratifs, ont compris cette validité non comme une validité au regard des conditions de la loi, mais du point de vue scientifique, en considération, notamment de ses aspects méthodologiques. Cette compréhension est renforcée par l'expression « pertinence générale du projet » dans le même article L.209-12 CSP.

⁹⁷³ J. MARTY – J.C. PIETTE, La loi Huriet et la recherche clinique : du bon et du moins bon, Rev. Prat. 1992, 42, 19 : 2477-2479.

⁹⁷⁴ Y. AUJARD et groupe de pharmaco-thérapeutique, *Loi Huriet en pédiatrie*, Rev. Prat. 1994, 44 : 1855-1856.

⁹⁷⁵ J.P. OLIE - M.F. POIRIER - P. LEVY-SOUSSAN - A. MERCUEL – F. CAROLI, *Application de la loi du 20 décembre 1988 à la recherche en psychiatrie*, Presse Méd. 1992, 21, 29 : 1357-1358.

⁹⁷⁶ C. GUERIN – G. HAZEBROUCQ, *Essais cliniques des médicaments : loi Huriet*, Encyclopédie Méd. Chir. Thérapie 1995, Fa 21-850 D-10 : 1-3.

Les études de phase I en cancérologie consistent généralement à l'administration de doses progressives d'un candidat médicament à des malades parvenus au stade ultime de leur maladie, pour en évaluer la toxicité humaine.

Selon les travaux parlementaires, l'appréciation de la pertinence du projet ne doit pas s'entendre comme un jugement d'ordre scientifique⁹⁷⁷. Mais les scientifiques l'entendent autrement, armés de l'aphorisme « ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ».

Pour leur part, les représentants des industriels souhaitent éviter que ces comités se transforment en « comités de contrôle des essais qui auraient tendance à exercer un contrôle préalable, non seulement sur l'opportunité des essais, mais même sur leur méthodologie »⁹⁷⁸.

La brochure interprétative publiée par le ministère des Affaires sociales et de l'Intégration⁹⁷⁹ laisse persister une ambiguïté. Certes, les CCPPRB ne constituent pas des « comités d'éthique ». « Leur vocation n'est pas d'énoncer des avis de principe en matière de recherches biomédicales. Elle n'est pas non plus d'examiner les problèmes que peut poser l'exercice courant de la pratique médicale et des soins ». Ils ont « pour mission de s'assurer que les projets de recherche biomédicales satisfont aux conditions fixées par la loi ».

Cette mission, selon les rédacteurs du guide, implique « d'une part de vérifier que la recherche présente une rigueur suffisante, de l'autre de garantir les droits des personnes qui s'y prêtent ». Ce qui n'exclut pas des interrogations de nature scientifique, incluses dans le mot « rigueur » appliqué à la recherche.

Et, dès lors, comment s'assurer que parmi les membres de ces comités siègeront des « personnes compétentes en évaluation des thérapeutiques et en méthodologie en général »⁹⁸⁰ ?

§2. Des craintes pour la mise en pratique

I) Le consentement, difficulté majeure

Disposition principale de la loi et condition de fond, le « consentement libre, éclairé et exprès de la personne » soulève des remarques.

⁹⁷⁷ C. HURIET, Conférence de presse, Sénat 21 décembre 1988.

⁹⁷⁸ SNIP Compte-rendu de l'assemblée générale du 9 janvier 1989.

⁹⁷⁹ Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration, *Protection des personnes dans la recherche biomédicale*, Guide des textes législatifs et réglementaires – Tome II.

⁹⁸⁰ J.P. BOISSEL, *Le nouvel environnement des essais thérapeutiques en France*, Gestions hospitalières 1992, 320 : 704-709.

Il opère un renversement du rituel de la relation médecin-malade. Ce n'est plus le malade qui est le solliciteur, mais le médecin devenu investigateur. C'est ce dernier qui formule une demande particulière, la participation volontaire à une recherche biomédicale, c'est lui qui a l'obligation de fournir des informations relativement précises⁹⁸¹, de demander un consentement à l'issue de cette information, consentement recueilli par écrit⁹⁸².

Les observations négatives au regard de cette obligation vont se décliner en fonction de la spécialité médicale concernée, certaines se montrant plus « sensibles » que d'autres. Les spécialistes vont étayer leurs remarques au besoin par la production d'articles issus de la presse scientifique anglo-saxonne, les chercheurs états-uniens ayant une avance importante dans la réflexion sur les différents aspects de « l'*informed consent* ».

Cas de figure après cas de figure, les spécialistes français objectent.

Les psychiatres, tout d'abord, car « la maladie mentale pose des problèmes administratifs et réglementaires spécifiques que le législateur n'a ni ignorés, ni totalement considérés »⁹⁸³.

S'ensuivent des considérations relatives au processus mental appelé « consentement », considéré non pas comme un droit de la personne ou une condition *sine qua non* de la réalisation d'une recherche biomédicale sur celle-ci, mais comme une opération mentale du malade soumise à l'appréciation du clinicien⁹⁸⁴. Il y a, d'une part, un élément intellectuel, la faculté pour la personne de comprendre et d'apprécier correctement la signification, l'opportunité et les conséquences d'une situation, et de l'autre un élément volontaire, la faculté d'agir librement, sans contrainte physique ou morale, en se fondant sur l'appréciation intellectuelle que l'on s'est faite de la situation.

Dès lors, il conviendrait de réserver le terme de consentement « à l'accord libre et éclairé d'une personne capable de discernement et de raison »⁹⁸⁵, d'une personne autonome « au sens philosophique de qualité de peser, de choisir ses propres lois, c'est-à-dire la façon

⁹⁸¹ Il est possible de s'inspirer ici de la décision de la Cour de Cassation (arrêt du 21 février 1961) : « Information non pas scientifiquement exacte, mais claire, intelligible et loyale.

⁹⁸² Si l'écrit a ici un caractère probatoire, celui-ci fonctionne dans les deux sens, il fait la preuve que le demandeur s'est acquitté de son obligation, il permettrait à la personne de faire la preuve que son consentement n'était pas valable car résultant d'une information inexacte.

⁹⁸³ J.P. OLIE - M.F. POIRIER - P. LEVY-SOUSSAU - A. MERCUEL - F. CAROLI, *Application de la loi du 20 décembre 1988 à la recherche en psychiatrie*, La Presse Méd. 1992, 21, 29 : 1357-1358

⁹⁸⁴ P. MARTIN-ACHARD, Consentement au traitement et incapacité de discernement, Méd. et Hyg. 1996, 4 décembre : 2271-2273.

⁹⁸⁵ J.M. THEVOZ, Recherche biomédicale : distinguons entre consentement, assentiment et autorisation, Méd. et Hyg. 1994, 2 novembre : 8339.

dont elle veut diriger sa vie ». Dans les autres cas, on devrait parler d'autorisation ou d'assentiment, « l'utilisation de ces trois termes devant permettre de clarifier les textes qui posent des règles de consentement différenciées selon les situations, soins, recherche thérapeutique ou non thérapeutique ».

II) Consentement particulier : celui de l'enfant

Les pédiatres se trouvent confrontés à trois difficultés spécifiques :

- la rareté des études réalisées chez les enfants ;
- le faible arsenal thérapeutique disponible dans les indications pédiatriques faute de validation, conduisant à l'utilisation empirique de spécialités validées pour les adultes ;
- la difficulté liée aux règles du consentement relatives au mineur ;

La loi est donc estimée « particulièrement contraignante »⁹⁸⁶.

III) Une recherche présentant des difficultés spécifiques, l'oncologie

Les oncologues soulignent les difficultés inhérentes à la situation psychologique d'un malade confronté tout à la fois au cancer et à la proposition d'être inclus dans un protocole expérimental. Dans ces conditions, « il va de soi que les difficultés sont considérables pour appliquer à la lettre la loi Huriet ».

La conclusion est paradoxale, « une réécriture de la loi est donc indispensable pour qu'elle soit non seulement applicable, mais réellement appliquée, pour mettre le corps médical à l'abri des poursuites judiciaires qui pourraient résulter de la non-application de la loi actuelle, pour ne pas stériliser la recherche tout en respectant l'intérêt du malade »⁹⁸⁷.

« Les problèmes posés par le consentement éclairé revêtent une importance fondamentale, notamment en cancérologie... Sa pratique ne doit pas déboucher sur une sorte de formalité administrative pour remplir des documents annexés à un protocole thérapeutique,

⁹⁸⁶ Y. AUJARD et la société française de pédiatrie, *Loi Huriet et Pédiatrie*, Revue du Prat. 1994, 44 : 1855-1856.

⁹⁸⁷ H. PIGUET, La loi Huriet en cancérologie : problèmes psychologiques et relationnels vus par le médecin oncologue, Bull. Cancer 1993, 80 : 894-896.

ni, hypocritement, pour tenter de se mettre à l'abri d'actions judiciaires ... Ces difficultés seront surmontées si le consentement éclairé reste inséré dans une relation globale »⁹⁸⁸.

IV) Situation exceptionnelle, l'urgence

Dernière spécialité conduite à s'interroger, la médecine « d'urgence ». Elle pose la question de la capacité à consentir : « celle de comprendre et de pouvoir se déterminer librement », et l'on « peut être inapte à consentir sans être juridiquement incapable ». « Un patient conscient intégré dans une recherche en urgence, s'il est juridiquement capable, est-il apte à donner un consentement éthiquement valable compte-tenu de l'état d'angoisse et de dépendance dans lequel il se trouve ? ». Se pose également celle de la difficulté de la demande de consentement, « le manque de temps dû à la nécessité de donner des soins, immédiats, ne rend-il pas caduque la délivrance d'une information, même succincte ? N'y a-t-il pas un risque d'aggraver l'état du patient lors de la demande de consentement en aggravant son inquiétude ? Le recueil d'un consentement différé permis par la loi dans les situations d'urgence est-il éthique dans le cas d'une recherche sur des médicaments administrés par voie intraveineuse directe (le produit est alors actif, quel que soit l'avis du patient) ? »⁹⁸⁹.

Nonobstant toutes ces remarques et réserves, et la mobilisation de l'éthique au regard du droit, la loi du 20 décembre 1988 est ressentie par les professionnels comme une évolution positive en matière de protection des personnes se prêtant à des expérimentations. Mais il apparaît certain que « la problématique du médicament a obnubilé la pensée du législateur français »⁹⁹⁰.

V) L'analyse des professionnels à l'aune de leurs pratiques

Des difficultés vont rapidement apparaître s'agissant de la mise en pratique de la loi Huriet et des textes réglementaires l'accompagnant. Sous l'influence d'un phénomène que l'on pourrait qualifier « d'endogamie ».

Cette loi relative à la protection des personnes a fait l'objet, dès son apparition dans le paysage normatif français, de commentaires doctrinaux émanant de juristes et publiés dans les revues juridiques classiques.

⁹⁸⁸ B. HOERNI, *Le consentement éclairé en cancérologie*, Bull. Cancer 1989, 76 : 1055-1061.

⁹⁸⁹ M. WOLF – C. HERVE – M. CAMI – C. GUEVELER, *Limites d'application de la loi Huriet : l'exemple du consentement éclairé lors des essais thérapeutiques d'aide médicale urgente*, Réan. Urg. 1994, 3 : 425-428.

Toutefois, ces analyses vont rester lettre morte pour les professionnels de la recherche clinique, tant du fait de leur modeste connaissance du droit que de leur ignorance de l'existence des revues ci-dessus évoquées dans leurs recherches bibliographiques.

Ces professionnels sont médecins ou pharmaciens, n'ont reçu au cours de leur cursus qu'un enseignement très restreint en matière de droit de la santé. Chercheurs académiques, salariés de l'industrie pharmaceutique en charge des affaires réglementaires comme du développement clinique, ou agents des autorités compétentes⁹⁹⁰ appelés à rédiger les décrets et arrêtés d'application et à les faire observer, vont se poser nombre d'interrogations vis-à-vis du nouveau dispositif et tenter de les résoudre avec leurs connaissances propres et à l'aune des pratiques professionnelles.

Ces interrogations vont donner lieu à deux types d'activités : des colloques (ateliers, congrès, séminaires) d'une part, des publications de l'autre.

Il apparaît dans les propos tenus lors de ces différentes activités que ce dispositif visant à assurer la protection des personnes dans la recherche biomédicale, est considéré par les acteurs sociaux chargés de le mettre en pratique comme constituant un ensemble autonome au regard du droit français, destiné à la régulation de leurs pratiques.

Il est également constant que les intervenants qui présentent leur analyse font tout à la fois mention, sans souci de la hiérarchie des normes, de données juridiques, déontologiques, éthiques, mêlées en d'apparentes synonymies.

Se trouvent mis sur le même plan des bribes de droit communautaire, la Déclaration d'Helsinki, les Bonnes Pratiques Cliniques, la loi Huriet et d'autres considérations hétérogènes, parfois liés à l'argument d'autorité mis en avant par l'orateur.

La construction de ces réunions à visée pédagogique, à l'initiative des sociétés savantes, d'associations ou d'entreprises commerciales, répond à un plan assez stéréotypé. Divers intervenants issus du Syndicat de l'Industrie Pharmaceutique, des hospitalo-universitaires, des pharmacologues-cliniciens ou des pharmaciens industriels, des Ordres des médecins et des pharmaciens vont présenter les difficultés qu'ils rencontrent dans leur activité professionnelle s'agissant de l'application du dispositif, et proposer les solutions qui leur semblent idoines. Sous le titre passe-partout : « le point de vue de ... » suivi de l'origine professionnelle de l'orateur, s'égrènent différentes considérations, par exemple le point de vue de l'industriel, le point de vue de l'investigateur, etc.

⁹⁹⁰ A la Direction Générale de la Santé, à la Direction de la Pharmacie et du Médicament puis à l'Agence du Médicament sous ses différentes appellations.

L'intervention éventuelle d'un agent des autorités compétentes va permettre de faire connaître l'interprétation de l'Administration, « le point de vue de l'Agence ».

La participation de l'assistance à cet enseignement étant, la plupart du temps, sous réserve d'un droit d'inscription, les bénéficiaires sont presque exclusivement des salariés de l'industrie pharmaceutique, juniors comme seniors. Leur attente est de pouvoir tirer des exposés les informations leur permettant de ne pas commettre dans la mise en place et le suivi de leurs recherches biomédicales une erreur susceptible d'entraîner des allongements de délais, et donc de retarder l'obtention d'une AMM et la commercialisation d'une spécialité à venir, ou de mettre en jeu la responsabilité de différents acteurs⁹⁹¹. Il ne s'agit pas de réfléchir aux questions qui se posent, mais de sortir de la réunion avec un référentiel de comportement.

Les juristes ne sont qu'exceptionnellement conviés à participer aux exposés, le savoir attendu n'ayant rien à voir avec une analyse juridique. Aux doutes résultant de l'exégèse, les participants préfèrent des certitudes directement utilisables en pratique courante.

Un certain nombre d'erreurs d'interprétation vont se manifester, se conforter par la répétition jusqu'à devenir ce qu'il convient de mettre en pratique. De même, certaines affirmations hasardeuses conduisant à une application excessive du texte⁹⁹² vont, elles aussi, se voir authentifiées par la répétition.

Les publications sont le fait d'investigateurs familiers des essais cliniques, réputés dans leur discipline. La lecture de ces textes met en évidence que les auteurs ont souvent lu la loi Huriet à travers le prisme de la littérature scientifique anglo-saxonne. Ils mêlent volontiers des concepts normatifs différents, éthique, droit, déontologie et méthodologie des essais. La question principalement traitée a trait aux difficultés posées par l'obligation du consentement informé de la personne participant à la recherche, conduisant à la réapparition des objections classiques⁹⁹³.

Le phénomène endogamique ainsi constitué est également observé chez certains auteurs des analyses juridiques, interprétant savamment les nouvelles normes sans connaître les pratiques sous-jacentes, les impératifs méthodologiques ou sans prendre en considération

⁹⁹¹ Retards pouvant prendre facilement l'apparence de faute professionnelle.

⁹⁹² C'est en particulier le cas du « tube en plus » : échantillon biologique supplémentaire prélevé lors d'un examen paraclinique motivé par l'état de santé d'un malade, et destiné à une évaluation scientifique. Certains vont prétendre qu'à cette occasion il convient d'observer les dispositions de la loi Huriet confondant « sur l'être humain » et « avec l'être humain ».

⁹⁹³ C. JASMIN, Bioéthique et recherches thérapeutiques : éclairage d'un consentement, Méd/Science 1991, 7 : 473-477.

la réglementation propre à l'AMM des médicaments, motif de la grande majorité des essais cliniques.

Conclusion Titre 1

Arrivant dans le paysage de l'expérimentation humaine après une longue attente, la loi Huriet est considérée presque unanimement comme un progrès. Sa mise en application sera immédiate par les industriels du médicament, avec la participation sous leur contrôle des investigateurs réalisant leurs essais cliniques vers l'AMM. Le modèle de l'essai comparatif de médicament paraît d'ailleurs avoir été le seul considéré par le législateur.

Les investigateurs prenant l'initiative d'essais institutionnels seront beaucoup plus réticents, certains par inertie, d'autres par ignorance.

Nombre d'activités de recherches pratiquées sur l'homme, tests cosmétiques, études de physiologie, expositions à des situations extrêmes, etc., entrant dans le champ de la loi en resteront à l'écart, leurs réalisateurs n'ayant aucunement conscience de devoir la respecter.

Une opposition ne tardera pas à se structurer avec la participation des sociétés savantes.

Si la nouvelle loi est reçue positivement par l'administration du médicament, l'industrie pharmaceutique et les pharmacologues cliniciens, elle va soulever des oppositions éparses qui vont se constituer en groupes de pression visant à réintégrer l'expérimentation institutionnelle, c'est-à-dire ne poursuivant pas une finalité industrielle, dans les conditions de la pratique médicale.

Titre 2. LES LOGIQUES DU DISPOSITIF EUROPEEN

Introduction du Titre 2

Alors que la loi du 20 décembre 1988 avait défini, en 21 articles, les points essentiels organisant la protection des personnes dans la recherche biomédicale, renvoyant au promoteur l'ensemble des responsabilités résultant de son initiative de mettre en place une recherche biomédicale, le règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments constitue un dispositif d'une centaine d'articles d'une considérable lourdeur administrative.

Il succède à la directive n° 2001/20 qui, du point de vue de l'harmonisation des dispositions relatives à la construction et à la réalisation d'un essai clinique, n'avait pas abouti aux effets escomptés. Bien que distinguant la situation expérimentale de la pratique clinique normale, le règlement n'en réintroduit pas moins la comparaison au modèle médical, ne serait-ce qu'en ce qui concerne le niveau de risque. Le règlement vise à mettre en place les conditions d'obtention au cours des essais cliniques de données fiables et robustes, tout en garantissant parallèlement, le respect des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des personnes participantes. Il donne au consentement informé de la personne acceptant de participer à un essai un caractère absolu, mais prévoit des circonstances où celui-ci sera remplacé par une absence d'opposition. Cette étude des logiques du dispositif européen met en évidence le caractère hétérogène du règlement (Chapitre 1), ses finalités (Chapitre 2), cette deuxième partie rappelant les principes fondateurs du droit de l'expérimentation humaine.

Chapitre 1. Le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament : un texte hétérogène

La directive de 2001 destinée à faire naître, dans le droit interne des Etats membres, des dispositions relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques constituait une avancée en termes d'harmonisation (Section 1). Il est apparu nécessaire d'aller vers une unification, tant pour des raisons de mise à disposition plus rapide des thérapies innovantes pour les malades que de retour sur investissements pour les firmes pharmaceutiques.

En outre, une réglementation unique au niveau de l'Union donnerait à celle-ci une attractivité plus grande pour la mise en œuvre de recherche clinique (Section 2). A condition toutefois que les dispositions mises en place se préoccupent de garantir parallèlement la sécurité des personnes incluses dans les essais et la santé publique. Ce qui implique des mesures de protection (Section 3).

Section 1. Le choix préalable de la directive n° 2001/20 du 4 avril 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques, en vue d'unifier les pratiques

§1. Un impératif, la rapidité

La conférence *ICH* a permis aux différents participants émanant des autorités compétentes en matière de police administrative des médicaments, ainsi qu'aux représentants des industries pharmaceutiques des *USA*, de l'Europe et du Japon, de concevoir un texte consensuel des Bonnes Pratiques Cliniques relatives aux essais cliniques de médicaments. Restait à en faire entrer les dispositions dans le droit pharmaceutique de chacune des entités concernées.

L'Europe a eu recours tout d'abord à la voie d'une directive⁹⁹⁴. Ce texte visait à harmoniser, c'est-à-dire à réduire au mieux les disparités existant entre Etats membres pour la mise en place et la réalisation d'essais cliniques de médicaments. La démarche faisait suite à celle initiée par la directive n° 65/65 du 26 janvier 1965 structurant les dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché.

L'existence de règles uniformes concernant la constitution et la présentation de ces dossiers contribuent à un gain de temps pour la mise à dispositions des malades de nouveaux médicaments, ce gain de temps étant aussi bien de l'intérêt de la santé publique que de celui des industriels. Le but des BPC est de conduire à la production par les essais cliniques de données fiables et robustes, établissant le rapport bénéfices/risques des nouvelles spécialités de façon peu contestable tant du point de vue de leur authenticité que de leur méthode de recueil et d'analyse.

Mais s'est institué dans la Communauté Européenne un consensus relatif aux principes sur lesquels se fondent l'acceptabilité de l'expérimentation humaine, la protection des droits, de la dignité et de la sécurité des participants à un essai, ceci reposant notamment sur le rapport bénéfices/risques favorable de l'essai, pour l'individu comme pour la population incluse. Cette protection nécessite l'intervention d'une autorité compétente dans chaque Etat membre et un examen préalable par un comité d'éthique.

L'accent est mis sur la nécessité de réaliser des essais chez des patients particulièrement vulnérables, dans l'optique du traitement futur de populations similaires, et notamment les enfants, les femmes enceintes, les « malades mentaux », les patients soumis à des traitements psychiatriques, etc... Ces patients particulièrement vulnérables imposent des protections renforcées.

La mise en place de l'avis d'un seul comité d'éthique dans chaque Etat membre au lieu de l'intervention de plusieurs comités locaux « réduit le délai précédant le commencement d'un essai sans compromettre le bien-être des participants ».

Les divergences existant entre Etats membres dans les modalités administratives relatives au commencement et à la conduite des essais se traduisent par des retards et des complications préjudiciables auxquels il convient de remédier.

⁹⁹⁴ Directive n° 2001/20 CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des Etats membres relative à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

La directive tend vers une autorisation implicite qui permettrait de débiter un essai dès lors que le comité d'éthique a émis un avis favorable et que l'autorité compétente n'a pas d'objection à formuler. Ce qui n'exclut pas, pour certains essais, l'existence d'une autorisation explicite.

Parallèlement au dispositif relatif aux essais à promotion industrielle, il convient de retenir l'existence « d'essais cliniques non commerciaux », c'est-à-dire sans la participation financière de l'industrie, situation particulière dont il sera tenu compte dès lors que les produits soumis à expérimentation sont titulaires d'une AMM et utilisés dans les conditions de celle-ci.

§2. Des BPC européennes

L'existence de Bonnes Pratiques Cliniques devant être observées dans la réalisation des essais impliquera des vérifications de conformité, ceci étant « indispensable pour justifier la participation d'êtres humains aux essais cliniques ».

L'éventualité de réaliser les contrôles de qualité et les inspections nécessaires, implique le consentement des personnes se prêtant aux essais et l'habilitation des personnels en charge du contrôle de qualité. Cela va de soi pour les inspecteurs exerçant dans leur propre pays, impose une validation dès qu'ils franchissent leurs frontières, mais mérite des précisions dès lors que sont concernés des personnels des firmes promoteurs.

La directive reprend dans un glossaire la plupart des définitions utilisées par les professionnels administratifs ou industriels, énoncées lors des réunions *ICH*.

Les Bonnes Pratiques Cliniques ont une double finalité, éthique et scientifique : d'une part organiser la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des personnes participantes, de l'autre conduire à la crédibilité des résultats.

La protection des participants comprend un éventail de dispositions : l'évaluation du rapport bénéfices/risques de l'essai, l'intervention d'un comité d'éthique (avis) et d'une autorité compétente (autorisation), et l'existence d'une assurance destinée à garantir les éventuelles conséquences dommageables d'une recherche.

Les droits garantis sont le respect de l'intégrité physique et mentale du participant et celui de sa vie privée.

Le pivot de cette protection est le consentement informé exprès et révoquant de tout participant (avec des spécificités pour les mineurs ou les incapables majeurs). Un système de déclaration et de recueil des événements indésirables contribue à la sécurité de la réalisation d'un essai.

Pour tenir compte de l'évolution des sciences et des techniques, il est prévu que cette directive fasse l'objet de mises à jour régulières.

La directive européenne sera transposée en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Les Bonnes Pratiques Cliniques seront, elles, formalisées par la décision du 24 novembre 2006 du directeur général de l'AFSSAPS « fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches portant sur des médicaments à usage humain ».

La mise à jour de la directive prendra la forme de son abrogation par le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, faute pour elle d'avoir suffisamment harmonisé le droit interne des Etats membres.

Section 2. De l'harmonisation à l'unification relative

§1. Le règlement, un souci d'unification

Un règlement⁹⁹⁵ a donc pris la place de la directive destinée à rapprocher les dispositions des Etats membres relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Conformément au but de cette catégorie d'outils juridiques, il vise, par un texte destiné à être intégré dans le droit national de chaque Etat membre, à éviter que des « éléments à caractère intrinsèquement national » n'entravent la coopération européenne en matière d'autorisation des essais cliniques.

« L'expérience [a montré] que la réglementation des essais cliniques n'a été que partiellement harmonisée » par la prise en compte de la directive ci-dessus évoquée. Ce qui a des conséquences fâcheuses lors de la conception, de plus en plus fréquente, d'essais

⁹⁹⁵ Règlement n° 536/2014 CE du Parlement et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive n° 2001/20 CE.

cliniques multicentriques avec des centres investigateurs répartis dans plusieurs Etats membres. Notamment, « en matière de contrôle de qualité et d'étiquetage des lots de médicaments expérimentaux, au détriment des promoteurs et des investigateurs ». Le règlement devrait conduire à un dossier de demande d'autorisation d'essai unique, moyen d'éviter les retards administratifs et de garantir l'attractivité de l'Union « sans compromettre la sécurité des patients, ni la santé publique ».

Les intérêts des populations, et parallèlement ceux des industriels, seront servis par « un accès rapide aux traitements nouveaux et innovants » ... grâce à « une procédure souple et efficace ».

Le remplacement de la directive par un règlement devra aboutir « à ce qu'un seul ensemble de règles s'applique à la conduite des essais cliniques dans l'Union ».

Tout en garantissant « les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants »⁹⁹⁶ d'une part, « la fiabilité et la robustesse des données obtenues » de l'autre.

§2. Des dispositions propres à chaque Etat membre

I) Une unification partielle

Paradoxalement, alors qu'un règlement européen est « obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout Etat membre »⁹⁹⁷, le présent règlement comporte des considérants ouvrant aux Etats membres la possibilité de dispositions à traiter dans la logique d'une directive, « laissant aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens ».

C'est le cas pour « les exigences linguistiques applicables au dossier de demande » (considérant n° 26). On peut comprendre cette disposition comme générale pour la rédaction de l'ensemble des pièces du dossier⁹⁹⁸, mais il est envisageable, ce que feront sûrement les promoteurs industriels, d'en limiter l'effet aux documents d'information et de consentement

⁹⁹⁶ Selon le glossaire figurant à l'article 2 du règlement, on entend par « participant » « une personne participant à un essai clinique, qu'elle reçoive un médicament expérimental ou qu'elle serve de témoin ». Il ne s'agit donc ni d'un promoteur, ni d'un investigateur.

⁹⁹⁷ G. CORNU, *Vocabulaire juridique*, PUF Ed. 1996.

⁹⁹⁸ En France, selon la loi n° 94-665 du 4 avril 1994 relative à l'emploi de la langue française.

des participants, voire au « comité d'éthique »⁹⁹⁹, le reste des pièces étant, selon l'usage international, rédigé en anglais¹⁰⁰⁰. Il va de soi que ces documents d'information et de consentement des participants doivent être aisément accessibles et compréhensibles par la personne sollicitée, ce qui peut ne pas limiter le langage utilisé à la langue officielle de l'Etat membre de sa résidence.

II) Des spécificités nationales

Constatant que « les règles relatives à la désignation des représentants désignés légalement de personnes incapables et de mineurs ... diffèrent selon les Etats membres »¹⁰⁰¹, le règlement laisse le soin à chaque Etat de définir ses règles propres, en identifiant les participants éventuels devant être l'objet de mesures de protection spécifique : participants incapables, mineurs, femmes enceintes et femmes allaitantes (considérant n° 27).

Le droit interne de l'ensemble des Etats membres prévoit, en préalable à son inclusion dans un essai clinique, que la personne sollicitée a droit à une information « dans une langue qu'elle puisse comprendre aisément », au cours d'un entretien préalable au cours duquel elle « devrait avoir la possibilité de poser des questions à tout moment ». Dans certains Etats membres, l'interlocuteur peut être un professionnel de santé habilité (nurse, par exemple), mais dans certains autres « le médecin est la seule personne habilitée en droit national ». Le règlement prend acte de ces différences et renvoie au droit national le soin de définir l'habilitation (considérant n° 30).

D'une culture à l'autre, relativement à la situation expérimentale, la vulnérabilité peut s'apprécier de façon différente. Les pays d'origine anglo-saxonne mettent l'accent sur la vulnérabilité particulière que donne la dépendance hiérarchique (militaires, fonctionnaires, étudiants travaillant avec l'investigateur, etc...). Les pays d'origine latine sont plus sensibles au poids des incitations économiques (somme d'argent proposée au volontaire). Tous s'accordent cependant à considérer que les personnes que leur âge, leur handicap ou leur état de santé conduisent à séjourner dans des établissements d'hébergement ou de soins, sont en état de dépendance.

⁹⁹⁹ Selon le glossaire « comité d'éthique : organisme indépendant instauré dans un Etat membre habilité à émettre des avis aux fins du présent règlement ».

¹⁰⁰⁰ Car « pour garantir le bon déroulement de la procédure d'évaluation d'une demande d'autorisation d'essai clinique, les Etats membres devraient envisager d'adopter pour les documents non destinés au participant une langue couramment comprise dans le domaine médical ».

¹⁰⁰¹ Le droit français des régimes de protection prévoit la sauvegarde de justice, la curatelle et la tutelle pour les majeurs « présentant une altération de leurs facultés personnelles », et la tutelle pour les mineurs. S'agissant des malades, il identifie la « personne de confiance » (art. L.1111-6 CSP) que ce soit lors d'une hospitalisation ou d'une situation de recherche (art. L.1122-1-2 CSP).

Les Etats membres peuvent mettre en place, ou maintenir, des mesures de protection particulière, voire des interdictions de participer à un essai clinique pour les personnes caractérisées par des situations telles que : service militaire obligatoire, privation de liberté, décision de justice, dépendance liée à l'âge, au handicap ou à l'état de santé, les personnes étant alors placées de ce fait en structure d'hébergement (considérant n° 35).

III) Le respect du droit interne

Résultent des dispositions du droit national des Etats membres les aspects relatifs à la représentation locale et à la responsabilité civile et pénale des promoteurs, de même que ceux organisant les sanctions pénales, et la réparation en cas de dommage résultant d'une participation de la personne à un essai clinique, que la sanction ou l'obligation de réparation vise le promoteur ou l'investigateur (considérants n° 60 et n° 61).

Chaque Etat membre conserve un pouvoir de police administrative s'agissant de l'interdiction, de la suspension d'un essai clinique ou de la modification de son protocole (considérant n° 62). Il lui appartient de définir le rôle et l'organisation du comité indépendant chargé d'émettre un avis sur le protocole de l'essai (comité d'éthique, selon l'appellation commune).

Enfin, en ce qui concerne la prise en charge économique des médicaments ou des dispositifs utilisés pendant l'essai, tout Etat membre est libre de prendre les dispositions qui lui conviennent, le Parlement européen et le Conseil estimant toutefois que le participant ne devrait pas être tenu de les payer¹⁰⁰². Reste ouverte la question de l'intervention de l'Assurance maladie (considérant n° 77). Demeure soumis aux règlements nationaux ce qui relève des stupéfiants et des produits à visée abortive (considérant n° 74).

§3. Un règlement retenant le principe de subsidiarité

Nonobstant ces latitudes ménagées aux Etats membres, « étant donné que l'objectif du présent règlement, qui consiste à garantir dans l'ensemble de l'Union la fiabilité et la robustesse des données des essais cliniques, tout en veillant au respect des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des participants, ne peut pas être atteint de manière suffisante par les Etats membres, mais peut, en raison de son ampleur, l'être mieux au niveau

¹⁰⁰² L'article L.1121-16-1 CSP dispose qu'une prise en charge par l'Assurance maladie peut intervenir à titre dérogatoire, sous certaines conditions, dès lors que le promoteur est un organisme public.

de l'Union », celle-ci peut prendre des mesures, conformément au principe de subsidiarité consacré à l'article 5 du traité de l'Union Européenne. Respectant le principe de proportionnalité tel que définit audit article, le présent règlement n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre cet objectif.

Avant que soient énoncées les dispositions du règlement, les considérants soulignent, en préambule, certains points considérés comme essentiels :

- la nécessité d'une autorisation préalable à un « essai clinique », expression qu'il conviendra de redéfinir ;

- la recommandation d'un portail unique, d'une base de données centrale et d'un registre commun ;

- l'organisation de l'information relative aux résultats obtenus vers le public à la fin de l'essai. A cet égard, « les données comprises dans un rapport d'étude clinique ne devraient pas être considérées comme relevant du secret commercial », postérieurement à l'AMM (considérant n° 68).

Sont également évoquées des questions récurrentes conduisant les professionnels à adopter des solutions en discordance avec la législation ou la réglementation de tel ou tel Etat membre, ainsi, par exemple, la recherche clinique en situation d'urgence, la réutilisation de données obtenues lors d'un essai pour d'autres recherches postérieures à celui-ci, les précautions entourant l'utilisation des médicaments destinés à l'essai ou utilisés pendant celui-ci.

§4. Une nouvelle définition des recherches cliniques

I) Le niveau de risque

Les considérants du nouveau règlement introduisent des notions conduisant à une nouvelle façon d'aborder les situations de recherche clinique (considérant n° 11), notamment celle de niveau de risque : le risque encouru par les participants est ici considéré comme ayant « une double origine : le médicament expérimental et l'intervention ».

S'agissant de l'intervention¹⁰⁰³, elle se caractérise par tout écart fait à la « pratique courante » de la médecine par le protocole de l'étude.

En ce qui concerne le médicament expérimental¹⁰⁰⁴, on considère ici que l'absence de risque surajouté par l'essai est représentée par l'utilisation d'un produit bénéficiant d'une AMM dans les conditions de l'AMM. Nous reviendrons postérieurement de façon plus détaillée sur cet aspect de la définition d'une situation expérimentale (Partie 3, Chapitre 2, Section 1). Cette différenciation basée sur la « pratique courante » conduit à une catégorisation binaire, d'un côté « l'essai clinique », de l'autre « l'étude non interventionnelle », cette dernière n'étant pas soumise aux dispositions du règlement.

Le risque est ici pris comme élément de classification : « par rapport à la pratique clinique normale, de nombreux essais cliniques ne présentent qu'un risque supplémentaire minimal ... Ces essais cliniques devraient être soumis à des règles moins strictes »¹⁰⁰⁵. Le risque est ici un risque « clinique ». Ne sont pas pris en compte les risques d'atteinte à la dignité ou aux droits de la personne.

II) Un consentement simplifié

Dans le même état d'esprit, « il convient de permettre que le consentement éclairé soit obtenu par des moyens simplifiés pour certains essais cliniques dont la méthodologie requiert des groupes de participants, plutôt que des participants individuels », affectés aux différents médicaments expérimentaux (considérant n° 33).

Une procédure « simplifiée » relative au consentement éclairé de participation à de tels essais cliniques résulte du fait que « les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux autorisations de mise sur le marché ».

Si la plupart des essais cliniques concernés par ce règlement sont des essais cliniques à promotion industrielle, est évoquée l'existence « d'une large proportion d'essais effectués par

¹⁰⁰³ L'intervention « concerne les modifications apportées par les conditions de l'essai sur la relation existant normalement entre un thérapeute et un malade ». La directive n° 2001/20 CE définissait comme « étude non interventionnelle », une « étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle, conformément aux conditions fixées dans l'AMM. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai. Elle relève de la pratique courante, et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients ».

¹⁰⁰⁴ Le « médicament expérimental » est « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique ». Un médicament expérimental peut avoir fait l'objet d'une AMM (essai de phase 4), à condition d'être utilisé dans les conditions de celle-ci.

¹⁰⁰⁵ Ces considérations sont en accord avec les recommandations « *on the Governance of clinical trials* » - OECD 2013. Ceci conduit à les envisager comme s'inscrivant dans un contexte industriel et commercial (considérant n° 12), représentés par la phase 4. Bien que de tels essais puissent être « institutionnels ».

des promoteurs non commerciaux », que les Etats membres sont invités à encourager (considérant n° 81).

Le présent règlement revendique « une double base juridique », l'article 114 du Traité Fondateur de l'Union Européenne (TFUE), et son article 168-4-C. Ces deux dispositions justifient :

- d'une part « l'harmonisation des règles régissant la conduite d'essais cliniques dans l'Union en garantissant le fonctionnement du marché intérieur, l'acceptabilité d'un Etat membre à l'autre des données obtenues et figurant dans un dossier de demande d'AMM, et la bonne circulation en Europe des produits expérimentaux » ;

- d'autre part, l'établissement de normes de qualité et de sécurité conduisant à la fiabilité et la robustesse des données obtenues, et à la sécurité des participants, ceci ayant pour conséquence que l'évaluation des futures spécialités ainsi développées repose sur des données « fiables et robustes ».

§5. Les textes fondateurs du nouveau règlement : un ensemble disparate et incomplet

Outre ces deux articles du traité fondateur, le règlement est placé sous l'évocation :

- de la charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne (considérant n° 27), imposant « le consentement libre et éclairé de la personne concernée » en préalable à toute intervention relevant de la biologie ou de la médecine ;

- de la conférence *ICH*, à l'origine d'un « ensemble détaillé de lignes directrices sur les Bonnes Pratiques Cliniques » (considérant n° 43) ;

- de la Déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association médicale mondiale, établissant des recommandations destinées à guider la conscience des chercheurs entreprenant des recherches biomédicales.

Il n'est en revanche nulle part fait mention de la Convention sur les respects des droits humains en matière de médecine et de biomédecine (dite convention d'Oviedo) ratifiée par la

plupart des Etats membres (dont la France, le 7 juillet 2011)¹⁰⁰⁶, ni de son protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale.

Section 3. Un dispositif de nature procédurale

§1. Champ d'application et glossaire

I) De nouvelles définitions

Le champ d'application défini à l'article 1 englobe « tous les essais cliniques conduits dans l'Union ». Le présent règlement « ne s'applique pas aux études non interventionnelles ». Ce qui conduit à rechercher dans le glossaire (article 2) la définition d'un « essai »¹⁰⁰⁷ clinique », « une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

- l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance, et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'Etat membre ;

- la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;

- outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants ».

Le modèle est celui de l'essai contrôlé de médicaments.

On entend, parallèlement, par étude ¹⁰⁰⁷ clinique (article 1 alinéa 1) « toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- à mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments ;

- à identifier tout effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments ou ;

¹⁰⁰⁶ Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, article 1.

¹⁰⁰⁷ Souligné par nous.

- à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou plusieurs médicaments dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments ».

« L'essai » se définit par rapport à la relation investigateur-participant, « l'étude » par la finalité de l'investigation.

L'essai obéit en effet à l'une des conditions suivantes répondant à la décision de l'investigateur :

- affectation du participant à une stratégie thérapeutique ne relevant pas de la pratique clinique ;

- décision d'intégration du participant à un protocole utilisant un médicament expérimental ;

- mise en place de procédures de diagnostic ou de surveillance s'ajoutant à la « pratique clinique normale ».

L'étude, selon la définition du glossaire, vise :

- à mettre en évidence des effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques ;

- à identifier des effets indésirables ;

- à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme d'un ou de médicaments, ceci dans le but d'en étudier la sécurité et/ou l'efficacité.

Dans la définition de l'expression « étude clinique », il est question de « médicaments »¹⁰⁰⁸, dans « essai clinique », il est question de « médicaments expérimentaux ».

Un « médicament expérimental » est « un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo lors d'un essai clinique »¹⁰⁰⁹.

¹⁰⁰⁸ Médicament, au sens de la directive n° 2001/83/CE.

¹⁰⁰⁹ Nous retrouvons encore ici le modèle de l'essai comparatif, avec plusieurs sous-groupes (au moins 2), l'un recevant un produit dont on veut vérifier les propriétés, l'autre étant une spécialité de référence, l'autre encore un placebo.

Une variété de médicament expérimental consiste en un « médicament expérimental autorisé ». Il s'agit, dans ce cas, d'un médicament titulaire d'une AMM qui va être utilisé avec éventuellement une modification d'étiquetage, nécessaire en particulier à une procédure d'anonymisation. Mais il doit conserver, pour être employé comme traitement de référence, la forme galénique et le dosage ayant fait l'objet de l'AMM¹⁰¹⁰.

Autres variétés, le « médicament auxiliaire » et le « médicament auxiliaire autorisé ». L'un et l'autre sont en fait un traitement adjuvant, « destiné à renforcer ou compléter la médication principale » constituée ici par le produit testé¹⁰¹¹, le médicament auxiliaire autorisé étant, lui, titulaire d'une AMM.

II) Un distingo subtil

La différenciation entre « étude clinique » et « essai clinique » est explicitée à l'alinéa 1-4, « étude non interventionnelle : étude clinique autre qu'un essai clinique », c'est-à-dire qu'une étude non interventionnelle (pour laquelle le présent règlement ne s'applique pas) peut permettre d'investiguer dans toutes les finalités identifiées par la définition du mot « étude », sous la réserve d'être réalisée dans le cadre de la pratique clinique normale, sans procédure de diagnostic ou de surveillance surajoutée à celles utilisables dans la pratique clinique normale : « le régime de traitement habituellement suivi pour traiter, prévenir ou diagnostiquer une maladie ou un trouble » (art 2-6).

On peut s'étonner d'une telle contorsion sémantique, ce d'autant qu'en l'absence de procédure de surveillance surajoutée à la pratique clinique, il est impossible techniquement de vérifier les effets pharmacologiques ou pharmacodynamiques de médicaments, comme d'en évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion. De telles études, en pratique, sont obligatoirement des essais, à l'exception de celles visant à identifier les effets indésirables.

Tout essai est une étude, toute étude n'est pas obligatoirement un essai. Cependant, une étude qui ne serait pas un essai peut permettre d'identifier les effets indésirables ou les effets cliniques.

L'antinomie figurant dans la directive n° 2001/20 CE était plus claire : « essai clinique : toute investigation menée chez l'homme afin de déterminer ou de confirmer les

¹⁰¹⁰ Un médicament titulaire d'une AMM peut être testé dans une autre indication ou d'autres conditions d'utilisation que celle figurant à l'AMM. Il se catégorise alors comme un traitement testé hors AMM en vue d'en obtenir une nouvelle pour de nouvelles indications. Un essai de ce type relève des phases 3.

¹⁰¹¹ Selon le dictionnaire Robert, 2004.

effets cliniques, pharmacologiques, et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou de leur efficacité ».

L'essai non interventionnel est, lui, une « étude dans le cadre duquel (sic)¹⁰¹² le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'AMM. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante, et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients, et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies ».

La grande majorité de ces études relèvent, en effet, du domaine de l'épidémiologie.

Les définitions¹⁰¹³ du règlement n° 536/2014 sont centrées sur la méthodologie expérimentale, alors que dans la directive n° 2001/20 CE, elles distinguent clairement l'essai comparatif de la pratique courante, l'essai clinique ne relève pas de la pratique médicale courante, et devrait nécessiter, par conséquent, un autre corps de règles. Dans le premier cas un médicament expérimental est évalué, dans l'autre, le relevé de données dans le cadre de l'exercice médical permet la validation d'informations générales. Dans les deux situations il s'agit non d'un malade mais de populations de malades. Toutefois, dans le premier cas, la population sur laquelle l'essai est conduit est conçue *a priori* par les critères du protocole de l'essai, dans l'autre, il peut s'agir d'une population constituée *a posteriori* parmi les patients ayant successivement été traités individuellement par l'observateur. Dans un cas la situation est expérimentale, dans l'autre, elle porte sur la pratique médicale. Mais il existe des études non interventionnelles prospectives où la population observée est définie *a priori* par des critères de sélection.

¹⁰¹² De laquelle serait plus opportun.

¹⁰¹³ On peut également se référer au dictionnaire pour la définition des mots :

- essai : opération par laquelle on s'assure des propriétés d'une chose ;
- étude : effort intellectuel orienté vers l'intelligence des choses ; pour constater une certaine synonymie. Selon le dictionnaire Robert 2004.

§2. L'essai clinique à faible niveau d'intervention

I) Une particularité méthodologique

La définition de l'essai clinique comporte une sous-catégorie, « l'essai clinique à faible niveau d'intervention : un essai clinique obéissant à l'ensemble des conditions suivantes :

- les médicaments expérimentaux, à l'exclusion des placebos, sont autorisés ;
- selon le protocole de l'étude clinique

. Les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'AMM, ou ;

. L'utilisation des médicaments expérimentaux est fondée sur des données probantes et étayée par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces médicaments expérimentaux dans l'un des Etats membres concernés, et,

- les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance impliquent au plus un risque ou une contrainte supplémentaire minimale pour la sécurité des participants par rapport à la pratique clinique normale dans tout Etat membre concerné » (art. 2-3)

L'exclusion du placebo n'est pas fondée sur le risque particulier qu'il pourrait présenter, mais parce qu'y recourir serait antinomique avec le fait que les médicaments comparés ici sont, dans ce cas, tous titulaires d'une AMM, ou font l'objet d'une documentation scientifique telle que leur intérêt thérapeutique a déjà fait l'objet d'une évaluation.

Cette sous-catégorie n'apparaît dans le corps du règlement qu'à l'article 30 « consentement éclairé lors des essais par grappes ».

II) *La particularité méthodologique justifie une exception relative au consentement*

La définition de « l'essai par grappes »¹⁰¹⁴ ne figurant pas dans le glossaire, il importe, pour la compréhension de cet article du règlement, de l'évoquer ci-après : les statisticiens utilisent cette méthode pour la comparaison de groupes constitués, non pas par des recrutements individuels au fil du temps pendant la période d'observation définie dans le protocole, mais en considérant un groupe de sujets déterminé *a priori* par d'autres critères que des critères individuels d'exclusion ou d'éligibilité. Par exemple, deux blocs opératoires où seront utilisés dans l'un une procédure de désinfection nouvellement proposée, et dans l'autre la méthode classique. Le but est ensuite de recenser le nombre d'infections post opératoires observé dans une période de temps donnée pour tous les malades opérés dans l'un ou l'autre des deux blocs (le bras expérimental et le bras témoin). L'intervention testée ne s'applique pas à l'échelon individuel, mais à l'échelon des équipes travaillant dans l'un ou l'autre bloc.

L'inclusion des sujets se fait alors sans tirage au sort, chacun ayant connaissance du bras dans lequel il figurera, mais le hasard conduit de façon systématique à une situation où l'attribution est antérieure à l'inclusion. Les personnes sont affectées à tel ou tel des deux blocs en fonction du programme opératoire du service, selon des considérations d'opportunité purement administratives. Les deux méthodes de désinfection sont l'une et l'autre validées. Le but est, éventuellement, d'identifier une supériorité de l'une par rapport à l'autre grâce à une comparaison *a posteriori*.

Si, dans un essai randomisé par tirage au sort individuel, le recueil du consentement est un préalable nécessaire à l'inclusion de la personne sollicitée, les méthodologistes considèrent que dans l'essai « par grappes » la recherche d'un consentement préalable va à l'encontre du principe même de la méthode, tout sujet refusant de participer à l'étude introduisant un biais dans le principe de constitution de la population étudiée.

Au reste, lorsque la recherche concerne l'utilisation à large échelle d'agents prophylactiques, par exemple au niveau de villes constituant chacune une grappe, le consentement individuel n'est pas possible. Les populations incluses dans un essai randomisé par grappes peuvent dépasser nettement les effectifs inclus dans un essai clinique classique, et

¹⁰¹⁴ B. GIRAudeau, *L'essai clinique randomisé par grappes*, Med. et Science 2004, 20 : 633-636.

la méthode est principalement utilisée en épidémiologie. Elle ne se prête pas à la comparaison de deux médicaments, telle qu'on la réalise dans le but de constituer un dossier d'AMM¹⁰¹⁵.

III) Une exception restant limitée

Le « consentement éclairé lors des essais par grappes » est susceptible d'obéir à une procédure simplifiée sous la réserve que :

- « les moyens simplifiés ne contredisent pas les dispositions du droit national de l'Etat membre concerné » ;

- « la méthodologie de l'essai ne requiert que des groupes de participants, plutôt que des participants individuels, affectés à différents médicaments expérimentaux lors d'un essai clinique ». Relevons à ce propos qu'un essai porte nécessairement sur des groupes ;

- « l'essai clinique soit un essai clinique à faible niveau d'intervention et les médicaments expérimentaux sont utilisés conformément aux conditions de l'AMM » ;

- « il n'y ait pas d'intervention autre que le traitement standard des participants concernés » ;

- « le protocole présente les raisons justifiant l'obtention du consentement éclairé par des moyens simplifiés et décrive la portée des informations communiquées aux participants, en précisant les moyens utilisés pour leur fournir ces informations ».

Dès lors que ces conditions sont toutes remplies, un « consentement éclairé par les moyens simplifiés » est possible, sous la réserve que l'essai clinique soit mené exclusivement dans un seul Etat membre, par dérogation aux règles générales relatives au consentement éclairé énoncées à l'article 28.

Mais en réalité, il ne s'agit pas d'un consentement mais d'une absence d'opposition. Dès lors que la personne pressentie pour être participante à l'essai clinique par grappes ne le refuse pas, elle est présumée y consentir. Une information préalable est toutefois requise. Celle-ci doit permettre :

- au participant ou à son représentant de comprendre :

¹⁰¹⁵ Ainsi que signalé supra, cette méthodologie n'est que très exceptionnellement retenue pour des essais cliniques concernant des médicaments expérimentaux comparés entre eux, et ne saurait l'être en préalable à l'obtention d'une AMM.

. La nature, les objectifs, les avantages, les implications, les risques et les inconvénients de l'essai clinique ;

. Les droits et garanties du participant concernant sa protection, en particulier son droit de refuser de participer et son droit de se retirer de l'essai clinique à tout moment sans encourir de préjudice et sans devoir se justifier ;

. Les conditions dans lesquelles l'essai clinique doit avoir lieu, y compris la durée envisagée de la participation de l'intéressé à l'essai clinique ;

. Les traitements de substitution éventuels, y compris les mesures de suivi s'il est mis un terme à la participation de l'intéressé à l'essai clinique.

Ces informations « sont complètes, concises, claires, pertinentes et compréhensibles par une personne profane »¹⁰¹⁶ ... « comprennent des informations sur le régime de compensation de dommages applicables » aux préjudices résultant de la participation à l'essai¹⁰¹⁷. La personne doit également être informée des conditions de disponibilité des résultats de l'essai clinique.

La procédure est dite « simplifiée » car le chercheur est dispensé du recueil du consentement écrit et signé, et de l'entretien préalable qu'il suppose, y compris avec le représentant d'un participant mineur ou incapable majeur.

On peut voir dans cette disposition dérogatoire propre aux « essais randomisés par grappes », mis en œuvre pour des recherches dites « publiques », disposition dont le caractère très restrictif est évident, une façon d'empêcher une extension plus large du « consentement simplifié par manifestation d'un refus », telle qu'elle est apparue dans les lois françaises n° 2004-806 du 9 août 2004 et n° 2012-300 du 5 mars 2012.

¹⁰¹⁶ Terme désignant une personne n'appartenant pas au monde des professionnels de santé (étymologiquement du latin *pro fanus*, hors du temple).

¹⁰¹⁷ C'est-à-dire de dispositions ayant trait au régime d'assurance, organisé par l'Etat membre concerné.

§3) Les différents acteurs

I) La situation d'essai et les personnes concernées

49 des 99 articles que comporte le règlement sont de nature « procédurale », ayant trait notamment à la coordination entre Etats membres, aux éventuels arbitrages, aux dispositions techniques ou organisationnelles, les essais étant considérés comme, généralement, réalisés sous la forme d'études multicentriques pluri Etats.

Les 50 autres articles ont trait au principe général énoncé à l'article 3 : « un essai clinique ne peut être conduit que si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment tout autre intérêt, et s'il a pour but de produire des données fiables et robustes », conditions que le règlement doit définir.

Etant entendu que la raison d'un essai est l'obtention de données scientifiques, les mesures relatives aux droits, à la sécurité, à la dignité et au bien-être des participants visent à obliger les chercheurs à respecter ces principes dans la mise en situation expérimentale des sujets de recherche¹⁰¹⁸.

Un essai clinique fait intervenir trois catégories d'acteurs, un promoteur, un ou des investigateurs, des participants.

II) Le promoteur

Un promoteur, « personne, entreprise, institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique ».

Un promoteur peut donc être une personne physique ou morale, personne morale de droit privé ou de droit public, prenant la responsabilité de l'initiative, de la coordination et du financement d'un essai. C'est lui qui dépose le dossier de demande d'autorisation de l'essai auprès des Etats membres concernés, notifie à chacun d'eux le début, la fin, l'arrêt temporaire ou l'arrêt anticipé d'un essai, transmet un résumé des résultats à la base de données de l'Union dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai. Dans le cas où l'essai clinique a été mené dans le but d'obtenir une AMM pour un médicament expérimental, le promoteur

¹⁰¹⁸ Sujets de recherche : appellation des personnes participant à la recherche dans le langage technique, synonyme du terme « participants » figurant dans le glossaire.

peut être le demandeur de cette AMM. C'est le promoteur qui présente l'essai lorsque celui-ci est censé répondre à la définition d'un essai clinique à faible niveau d'intervention.

En cours d'essai, le promoteur notifie à chacune des autorités compétentes des Etats membres concernés les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus que lui ont signalés les investigateurs, ainsi que tous les événements inattendus ayant une incidence sur le rapport bénéfice/risque de l'essai.

Il a la charge de transmettre chaque année à l'Agence (européenne) un rapport sur la sécurité de chaque médicament expérimental utilisé lors d'un essai clinique (placebo exclu). Les notifications de sécurité relatives aux médicaments auxiliaires sont effectuées, elles, conformément aux procédures de la pharmacovigilance post AMM¹⁰¹⁹.

Il veille, en concordance avec les investigateurs, au respect du protocole et des Bonnes Pratiques Cliniques, assure un suivi approprié de l'essai, signale toute « violation grave du présent règlement ou du protocole ... au moment où (cette) violation est commise » aux différentes autorités compétentes ayant autorisé l'essai.

Il fournit les éléments scientifiques justifiant l'essai contenus dans la « Brochure pour l'investigateur »¹⁰²⁰, laquelle sera « mise à jour [par ses soins] lorsque de nouvelles informations pertinentes sur la sécurité [seront] disponibles », avec une révision « par le promoteur une fois l'an au moins ». Ceci présume que le promoteur type est un industriel, et le produit un candidat médicament qu'il développe, le promoteur public étant dans l'incapacité de remplir cette obligation, car n'en ayant, la plupart du temps, ni la compétence, ni les moyens.

Le promoteur (ou selon le cas, l'investigateur) enregistre, traite, gère et archive les données relatives à l'essai, tient un dossier permanent de l'essai clinique, contenant « les documents essentiels permettant de contrôler la conduite de l'essai et la qualité des données obtenues », à la disposition des Etats membres. Là encore, un promoteur institutionnel ne s'immisce généralement pas dans ce type d'activité.

Sauf durée plus longue prévue par tel Etat membre, le promoteur et l'investigateur conservent en archives, au moins 25 ans après la fin de l'essai, leur dossier permanent, le promoteur désignant au sein de son organisation les personnes responsables des archives qui

¹⁰¹⁹ Directive n° 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments, et dont les articles 101 et suivants décrivent les procédures de pharmacovigilance.

¹⁰²⁰ « Brochure pour l'investigateur : document décrivant l'ensemble des données cliniques ou non cliniques concernant le ou les médicaments expérimentaux, qui sont pertinentes pour l'étude de ces produits chez l'homme ».

seront les seules à y avoir accès. La traçabilité du dossier et des éventuelles modifications de son contenu doit être assurée.

Dès lors qu'il n'a pas son siège dans l'Union, le promoteur doit s'assurer qu'une personne physique ou morale établie dans l'Union assurera pour son compte le respect des obligations incombant au promoteur. « Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs ». Mais en tout état de cause, une convention passée entre promoteurs devrait définir les responsabilités de tel ou tel, sauf à ce qu'elles incombent à l'ensemble.

Un promoteur peut déléguer l'une quelconque ou l'ensemble des tâches qui lui incombe, cette délégation ne préjugant pas de sa responsabilité « eu égard notamment à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues dans le cadre de l'essai clinique »¹⁰²¹.

Si « l'investigateur et le promoteur peuvent être la même personne », compte-tenu des responsabilités inhérentes à ce dernier, on peut présumer qu'une telle confusion des rôles restera l'exception.

III) L'investigateur

Deuxième catégorie d'acteurs, un ou des investigateurs : « personnel(s) responsable(s) de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique ».

S'il existe plusieurs investigateurs, un « investigateur principal »¹⁰²² peut être désigné « responsable d'une équipe d'investigateurs chargée de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique ». Celui-ci sera chargé de « veiller à la conformité d'un essai clinique sur un site d'essai clinique avec les exigences du présent règlement », et « assignera des missions aux membres de l'équipe d'investigateurs d'une manière qui ne compromet ni la sécurité des participants, ni la fiabilité et la robustesse des données obtenues ».

Un investigateur « est docteur en médecine, ou une personne dont la profession donne droit, dans l'Etat membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des

¹⁰²¹ Des structures privées assurent de plus en plus souvent, par délégation, des prestations de service dans la recherche biomédicale industrielle (CRO pour *Contract Research Organisation* ou société de recherche sous contrat).

¹⁰²² L'investigateur principal est une fonction importée des Etats-Unis. Reste à savoir de quoi il est « responsable », ce que le présent règlement ne précise pas. Cette fonction cadre mal avec la notion d'indépendance, qui est une qualité consubstantielle du médecin. S'agit-il d'une responsabilité hiérarchique ? Voir article 73 : l'investigateur étant lui-même dit « responsable ».

connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients »¹⁰²³.

Il doit réaliser la recherche dans des « installations ... appropriées, conformément aux exigences du présent règlement ». Le dossier de demande d'autorisation de l'essai comporte la liste des investigateurs et des lieux d'essai.

Préalablement à son éventuelle inclusion dans l'essai, l'investigateur (ou l'un des investigateurs de l'équipe) fournit au participant, ou à son représentant légal, les informations nécessaires pour permettre à celui-ci de prendre une décision « lors d'un entretien préalable ».

En cours d'essai, l'investigateur notifie au promoteur les événements indésirables et les événements indésirables graves¹⁰²⁴ qu'il observe. Il veille, conjointement avec le promoteur, à ce que l'essai clinique soit conduit conformément au protocole et aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques.

En lien avec le promoteur, l'investigateur prend « les mesures urgentes de sécurité » rendues nécessaires pour la protection des participants « si un événement inattendu est susceptible d'avoir une incidence grave sur le rapport bénéfice/risque » de l'essai.

Parallèlement au promoteur, il conserve les informations cliniques et le dossier permanent pendant les 25 années prévues par le règlement. Il a, le cas échéant, en rapport avec le promoteur, « recours au système de compensation de tout dommage que subirait un participant en raison de sa participation à un essai clinique ».

IV) Les participants

Troisième catégorie, celle des participants, « personnes participant à un essai clinique, qu'elles reçoivent un médicament expérimental ou qu'elles servent de témoin », avec l'attribution, par exemple, d'un placebo.

¹⁰²³ Comme par exemple, dans certains pays, les infirmières. Dans tous les cas, « toute personne participant à la conduite d'un essai [doit avoir] le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés pour accomplir les tâches qui lui incombent ». Le règlement, dans son article 47, fait référence parallèlement aux « normes de qualité et aux lignes directrices de la ICH en matière de Bonnes Pratiques Cliniques », lignes directrices internationales rendues publiques par la commission.

¹⁰²⁴ - Événement indésirable : toute manifestation nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement lié à ce traitement.

- Événement indésirable grave : toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap ou une incapacité durable ou important(e), entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant, ou entraîne la mort.

- Effet indésirable grave et inattendu : un effet indésirable grave dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité.

Le glossaire identifie, parmi les participants, le mineur « participant qui, selon le droit de l'Etat membre concerné, n'a pas atteint l'âge légal pour donner son consentement éclairé », le participant incapable, « participant qui, pour des motifs autres que l'âge légal pour donner son consentement éclairé est dans l'incapacité de donner son consentement éclairé selon le droit de l'Etat membre concerné ». Ceux-ci bénéficient de l'appui d'un « représentant désigné légalement, personne physique ou morale, une autorité ou un organisme qui, en vertu du droit de l'Etat membre concerné, est habilité à donner son consentement éclairé au nom d'un participant incapable ou mineur ».

Car la participation de toute personne à une étude clinique doit être précédée d'un « consentement éclairé : l'expression, par un participant, de son plein gré et en toute liberté, de sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir pris connaissance de tous les éléments de l'essai clinique qui lui permettent de prendre sa décision ou, dans le cas des mineurs ou des personnes incapables, une autorisation ou un accord de leur représentant désigné légalement de les faire participer à l'essai clinique », sauf lorsque le règlement en dispose différemment.

Le règlement identifie d'autres participants caractérisés par une situation spécifique :

- La femme enceinte ou allaitante, faisant l'objet de protections particulières ;
- Le participant en situation d'urgence, « dont la condition médicale soudaine met sa vie en danger, ou toute autre condition médicale grave et soudaine », faisant l'objet de mesures particulières relatives à son « consentement éclairé » ;
- « Les personnes qui accomplissent un service militaire obligatoire, les personnes privées de liberté, les personnes qui en raison d'une décision de justice¹⁰²⁵ ne peuvent participer à des essais cliniques, ou les personnes placées dans des établissements d'hébergement et de soins », pour lesquelles certains Etats membres peuvent prévoir des mesures supplémentaires de protection, ou une interdiction de participation.

¹⁰²⁵ Le règlement ne précise pas ce dont il s'agit.

§4. Les procédures d'autorisation¹⁰²⁶

I) Première étape : l'évaluation de la demande d'autorisation

La situation d'essai clinique est sous le contrôle des Etats membres, dans les missions dévolues dans chacun d'entre eux aux autorités compétentes, dès lors « qu'une demande d'autorisation d'essai clinique a été introduite ».

Dans le cas où l'essai envisagé est construit comme un essai multicentrique impliquant plusieurs Etats membres, le promoteur propose un Etat membre rapporteur, celui-ci pouvant refuser ce rôle, mais demeurant *in fine* Etat membre rapporteur si aucun autre Etat membre n'accepte. L'Etat membre rapporteur (ou l'Etat membre concerné si un seul Etat membre est impliqué) dispose d'un délai de 10 jours pour valider la demande d'autorisation. Les autres étapes sont également déterminées par des délais préfixés.

L'Etat membre rapporteur évalue la demande d'autorisation « au regard des aspects suivants » :

- la question de savoir si l'essai clinique est bien un essai clinique à faible niveau d'intervention lorsque le promoteur le présente ainsi ;
- la conformité aux règles de protection des participants (énoncées au chapitre V)¹⁰²⁷.

Un essai clinique ne peut être conduit que si :

- « les bénéfices escomptés pour les participants ou la santé publique justifient les risques et inconvénients prévisibles » ;

¹⁰²⁶ Des procédures semblables à ces procédures relatives à l'autorisation d'un essai sont également mises en œuvre pour toute demande de modification substantielle d'un protocole, éventualité qui n'a pas été détaillée ici.

¹⁰²⁷ Ce chapitre V comporte des règles générales relatives à la balance bénéfices-risques de l'essai, au consentement éclairé, y compris chez les participants où celui-ci nécessite des dispositions particulières (consentement simplifié, participants incapables ou mineurs, femmes enceintes ou allaitantes, situations d'urgence, mesures nationales particulières).

S'agissant des données recueillies, le règlement dispose qu'elles peuvent, sous la réserve du consentement du participant, être utilisées à des fins scientifiques en dehors du protocole. Dès lors que le participant se retire de l'essai, le retrait de son consentement « n'a pas d'incidence sur l'utilisation des données recueillies » avant ce retrait.

Ce médecin peut être l'investigateur lorsque celui-ci est médecin. Ceci n'exclut pas l'hypothèse de l'intervention en cours d'essai d'autres médecins, et notamment, du médecin traitant du participant, ceci bien entendu si l'essai concerne des participants malades.

- les participants ont été informés conformément aux dispositions prévues, ont donné un consentement préalable et reçu les coordonnées d'une structure susceptible d'être jointe par eux à tout moment. Il leur est possible de recevoir, si nécessaire, plus ample information que celle figurant dans le document d'information standard ;

- leurs droits à l'intégrité physique et mentale, à la vie privée, sont protégés, de même que les données à caractère personnel les concernant¹⁰²⁸ ;

- « l'essai clinique a été conçu pour entraîner aussi peu de douleur, de désagrément et de peur que possible, et pour réduire autant que possible tout autre risque prévisible pour les participants et, tant le seuil de risque que le degré d'angoisse sont définis spécifiquement dans le protocole, et contrôlés en permanence », ceci afin de veiller sur leur bien-être ;

- « les soins médicaux dispensés aux participants relèvent de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou le cas échéant d'un praticien de l'art dentaire qualifié » ;

- « aucune contrainte, y compris de nature financière, n'est exercée sur les participants pour qu'ils acceptent d'être inclus dans l'essai ».

Compte tenu des règles générales ci-dessus énoncées, l'évaluation de l'Etat membre rapporteur va porter sur :

- « la question de savoir si l'essai clinique est bien un essai clinique à faible niveau d'intervention » lorsque le promoteur a construit la procédure de consentement sur le principe du consentement simplifié ;

- « les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique » au regard :

- Des caractéristiques des médicaments expérimentaux ;
- De la pertinence de l'essai¹⁰²⁹, aspect englobant ici la représentativité des groupes de participants, l'état des connaissances scientifiques, l'éventuelle imposition de l'essai par les autorités chargées de l'AMM ;
- De la fiabilité et de la robustesse des données obtenues, aspect englobant ici la méthodologie statistique¹⁰³⁰ et la conception du protocole ;

¹⁰²⁸ Directive n° 95/46/CE du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement de données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. (Remplacée postérieurement par le règlement n° 2016/679 du 27 avril 2016).

¹⁰²⁹ La « pertinence de l'essai » est une question traitée de façon variable par les comités d'éthique selon la prévalence des scientifiques sur les autres membres lors des réunions concernant l'étude des protocoles.

- « Des risques et inconvénients pour le participant », ceci tenant compte des caractéristiques des médicaments utilisés, des écarts entre l'intervention envisagée et une « pratique clinique normale »¹⁰³¹, des mesures de sécurité prises, et des « risques pour la santé du participant qui résultent de la condition médicale pour laquelle le médicament expérimental fait l'objet de l'investigation »¹⁰³² ;
- « Du caractère exhaustif de la brochure pour l'investigateur » ;
- Ainsi que des dispositions inhérentes aux lots préparés pour l'expérimentation.

L'application stricte de ces dispositions est de nature à bloquer la plupart des protocoles ...

II) Deuxième étape : le rapport d'évaluation

L'Etat membre rapporteur (ou l'Etat membre où se réalisera l'essai s'il s'agit d'un essai mis en place dans un seul Etat), à la suite de cette analyse, va rédiger la première partie d'un rapport d'évaluation destiné au promoteur et aux autres Etats membres¹⁰³³ concernés dans un délai de 45 jours à compter de la date de validation de la demande. Ce rapport doit se prononcer sur l'acceptabilité de la conduite de l'essai au regard « des exigences fixées par le présent règlement », soit de façon positive, soit de façon positive sous réserve du respect de conditions spécifiques explicitement précisées, soit de façon négative, constatant alors que

¹⁰³⁰ S'agissant de la méthodologie statistique, l'annexe 1 du règlement, D protocole (7n) demande « une description des méthodes statistiques mises en œuvre, y compris, le cas échéant :

- la date de toute analyse intermédiaire envisagée et le nombre de participants à inclure prévu (*NDA* une analyse intermédiaire ne peut être effectuée que si elle a été prévue dans le protocole. Une analyse intermédiaire réalisée inopinément impose, si l'essai est poursuivi, une nouvelle estimation de l'effectif nécessaire à la démonstration) ;

- les raisons du choix de la taille de l'échantillon ;

- le calcul de la puissance statistique de l'essai clinique et la pertinence clinique ;

- le niveau de significativité devant être utilisé ;

- les critères d'arrêt de l'essai clinique ;

- les procédures visant à prendre en compte des données manquantes, inutilisées et erronées, et à notifier toute déviation par rapport au plan statistique initial.

¹⁰³¹ Précision permettant de souligner à nouveau qu'une situation expérimentale n'est pas une pratique clinique normale.

¹⁰³² C'est-à-dire de la pathologie cible. Toutes ces précisions conduiraient presque à oublier les essais cliniques réalisés chez des participants sains, donc sans pathologie apparente.

¹⁰³³ Dans une procédure multi-Etats, le processus d'évaluation comporte trois étapes :

- une phase d'évaluation initiale réalisée par l'Etat membre rapporteur sous 26 jours ;

- une phase d'examen coordonné réalisée par tous les Etats membres concernés sous 12 jours ;

- une phase de consolidation réalisée par l'Etat membre rapporteur sous 7 jours.

Seul l'Etat membre rapporteur peut demander au promoteur des informations complémentaires à remettre sous 12 jours de délai.

« la conduite de l'essai n'est pas acceptable au vu des exigences fixées dans le présent règlement »¹⁰³⁴.

III) Troisième étape : la position des autres Etats membres concernés

Dès réception du rapport définitif par les Etats membres impliqués (la date du rapport étant la date de computation des délais suivants), chaque Etat membre évalue la demande formulée par le promoteur au regard :

- des exigences nationales relatives au « consentement éclairé » ;
- des règles nationales garantissant l'indépendance des participants et des investigateurs au regard des éventuelles incitations financières, ceci conduisant à considérer d'éventuels conflits d'intérêts ;
- des règles de recrutement des différentes catégories de participants énoncées à l'article V du présent règlement ;
- des conditions d'adéquation des sites retenus à la réalisation d'essais cliniques ;
- de la directive n° 95/46 évoquée *supra* relative au traitement de données à caractère personnel ;
- des règles définissant en droit national les qualifications nécessaires à la conduite d'essais cliniques pour un investigateur ;
- des règles nationales établissant les modalités de réparation d'un éventuel dommage affectant un participant et lié à l'essai.

L'évaluation de ces différents points conduit à la partie II du rapport d'évaluation à la charge de chaque Etat membre. Le rapport doit être disponible sous 45 jours. Un Etat membre peut toutefois prolonger ce délai dans le cadre d'une demande d'information complémentaire au promoteur, lequel doit répondre sous 12 jours, la demande d'autorisation devenant caduque dans l'Etat membre concerné en cas d'absence de réponse dans ce délai. Chaque Etat membre

¹⁰³⁴ Dans un délai de 10 jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'Etat membre rapporteur valide la demande en tenant compte des éventuelles observations des autres Etats membres et informe le promoteur de ses considérations sur l'adéquation de l'étude envisagée avec le présent règlement et le caractère satisfaisant du dossier de demande. En absence de retour de l'Etat membre vers le promoteur dans ce délai, l'essai envisagé est réputé entrer dans le champ d'application du règlement et le dossier de demande réputé complet.

informe ensuite le promoteur de sa conclusion : autorisation, autorisation sous conditions, rejet, au regard de la partie II du rapport, la conclusion de la partie I rédigée par l'Etat rapporteur étant réputée commune aux Etats membres, y compris lorsqu'elle se conclut par un refus.

L'autorisation peut toutefois être, à cette étape, contestée par un Etat membre, pour les seules raisons ci-après :

- lorsque celui-ci considère que la situation expérimentale conduit le participant « à un traitement de qualité inférieure à la pratique normale »¹⁰³⁵ ;
- lorsque l'essai clinique viole son droit national au regard de l'utilisation de certains médicaments à base de cellules humaines ou animales, d'abortifs ou de stupéfiants ;
- en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ou à la fiabilité et à la robustesse des données qui seront recueillies.

Lorsqu'un Etat membre refuse d'autoriser un essai, soit en raison d'un des motifs énoncés ci-dessus, soit parce qu'il estime, de façon justifiée¹⁰³⁶, que le promoteur ne respecte pas les conditions figurant dans la partie II du rapport, soit encore parce que le « comité d'éthique » consulté selon sa législation a émis un avis défavorable, il doit prévoir une procédure d'appel pour son refus.

« Si aucun participant n'a été inclus dans l'essai clinique dans un Etat membre concerné dans un délai de deux ans », l'autorisation expire dans cet Etat membre.

Une procédure d'autorisation voisine de celle décrite ci-dessus sera mise en œuvre en cas de demande « de modification substantielle d'un essai clinique », c'est-à-dire « tout changement apporté à n'importe quel aspect de l'essai clinique après notification de la décision d'autorisation et susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants, ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues ».

¹⁰³⁵ Paradoxalement, c'est précisément pour répondre à une telle question qu'un essai clinique peut être entrepris. On peut par conséquent s'interroger sur les éléments pris en considération par l'Etat membre pour se prononcer.

¹⁰³⁶ Qui apprécie que le refus est ou non justifié ? On peut penser que l'appréciation relève de l'autorité compétente dans l'Etat membre considéré.

§5. Le suivi d'un essai autorisé

1) Le suivi d'un essai par l'Etat membre vise la sécurité et la conformité

Postérieurement à l'autorisation, les autorités compétentes vont exercer une surveillance sur les conditions de réalisation de l'essai.

D'une part, en recueillant les signalements d'écarts au protocole ou aux Bonnes Pratiques identifiées par le promoteur lors des contrôles de qualité prévus par les Bonnes Pratiques Cliniques¹⁰³⁷. Les écarts au protocole peuvent avoir le caractère de « violation grave », « susceptible de porter atteinte dans une large mesure à la sécurité et aux droits d'un participant ou à la fiabilité et à la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique ».

Ces violations doivent alors être notifiées par le promoteur aux Etats membres au plus tard dans les sept jours suivant leur observation.

De l'autre, par le recueil et l'analyse des suspicions d'effets indésirables graves et inattendus notifiés par le promoteur.

La procédure mérite ici une distinction : l'investigateur doit transmettre au promoteur « les événements ¹⁰³⁸ indésirables, ou les résultats d'analyses anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité ».

Il s'agit là d'événements, c'est-à-dire de phénomènes cliniques ou biologiques observés chez tel participant au cours de l'essai, sans recherche préalable d'une probabilité de lien entre l'événement et les produits expérimentaux. L'événement peut mériter le qualificatif de « grave » (cf. réf. 1070).

Parmi ces événements, le promoteur va individualiser des suspicions « d'effets indésirables »¹⁰³⁹, effets pour lesquels existe une possibilité d'imputer la manifestation

¹⁰³⁷ Sans préjudice de toute autre disposition du droit de l'Union ou des lignes directrices de la Commission, le promoteur et l'investigateur ... tiennent également dûment compte des normes de qualité et des lignes directrices de la recommandation ICH en matière de Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁰³⁸ Souligné par nous.

¹⁰³⁹ Souligné par nous.

clinique ou biologique observée à un produit expérimental ou à un médicament auxiliaire utilisé dans l'essai¹⁰⁴⁰.

Le promoteur va devoir communiquer aux autorités compétentes toutes les suspicions d'effet indésirable grave et inattendu dont il aura connaissance, les délais étant fonction de la gravité de l'effet rapporté.

Un rapport annuel de sécurité¹⁰⁴¹ destiné à l'Agence européenne constituera l'analyse des faits observés, événements ou effets, afin de considérer les conditions de la poursuite de l'essai et les éventuelles mesures de prévention de risques à mettre en place. Les éléments collectés vont permettre également de développer la connaissance du profil de tolérance du produit testé.

Au vu des éléments notifiés ou collectés ci-dessus évoqués, la Commission pourra adopter des actes délégués ayant pour fin d'améliorer les procédures réglementaires.

II) Des obligations de signalement faites au promoteur

Les Etats membres concernés vont être informés par le promoteur des différentes étapes de l'essai :

- le début, « premier acte de recrutement d'un participant potentiel en vue d'être exposé à la situation expérimentale », « sauf si le protocole donne une autre définition » ;
- la fin du recrutement des participants ;
- la fin de l'essai, marqué soit par « la dernière visite du dernier participant », « soit un moment ultérieur défini par le protocole ».

Doivent être également signalés aux autorités compétentes :

- un arrêt temporaire, par exemple en raison d'un risque identifié ;

¹⁰⁴⁰ Lien de causalité, hypothèse d'imputabilité : ces deux expressions ne sont, en fait, pas synonymes. Le lien de causalité, au sens juridique, désigne une liaison directe et certaine entre les faits observés et le facteur réputé causal. L'imputabilité, au sens pharmacologique du terme, concerne une hypothèse. Les faits ont, avec le facteur réputé à l'origine de l'événement, un lien très vraisemblable, vraisemblable, probable, plausible ou incertain. Cette probabilité est généralement évaluée à l'aide d'une table de décision.

¹⁰⁴¹ Il convient ici de différencier rapport de pharmacovigilance et analyse de sécurité. Le premier établit le profil de tolérance d'un produit selon les effets indésirables rapportés, la seconde constitue une appréciation à visée prospective en matière de poursuite de l'essai.

- un arrêt anticipé, le plus souvent suite à la constatation soit de la supériorité manifeste de l'un des traitements testés sur son comparateur, soit d'un danger¹⁰⁴²

- le redémarrage d'un essai interrompu.

« Dans un délai d'un an à compter de la fin de l'essai clinique, le promoteur transmet un résumé des résultats » aux autorités compétentes des Etats membres, que ces résultats soient positifs ou négatifs, « accompagné d'un résumé écrit d'une manière compréhensive pour les personnes profanes ».

§6. Des ambiguïtés persistantes

I) Le règlement vise l'ensemble des essais cliniques, institutionnels comme industriels

Lorsque l'essai a été mené dans le but d'obtenir une AMM, un rapport doit être transmis à la base de données de l'Union¹⁰⁴³.

Si le règlement se donne pour finalités de conduire à la protection des droits de la sécurité, de la dignité et au bien-être des participants, ainsi qu'à la production de données fiables et robustes, il est difficile, dans certains passages de son dispositif, de séparer ce qui vise l'une ou l'autre de ces deux finalités. Les éléments constituant le dossier de demande visent l'un et l'autre, l'examen « éthique » semble concerner les deux aspects, les Bonnes Pratiques Cliniques elles-mêmes traitent tout à tour de l'un ou de l'autre.

La directive n° 2001/20 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques faisait référence, dans son article I, aux médicaments définis à l'article 1^{er} de la directive n° 65/65/CEE, consacrée, elle, à l'AMM des spécialités pharmaceutiques, ainsi qu'aux essais entrepris pour l'obtenir. On pouvait en déduire que les essais cliniques visés étaient ceux réalisés dans le but de l'obtention de cette AMM, bien que cette restriction ne soit pas explicite. Le règlement pour sa part englobe dans son champ d'application la totalité des essais cliniques, qu'ils soient à promotion industrielle ou institutionnelle.

¹⁰⁴² Selon le dictionnaire, un risque est « un danger éventuel plus ou moins prévisible », un danger « ce qui menace ou compromet la sûreté ».

¹⁰⁴³ La base de données de l'Union contient les données et informations transmises par les promoteurs conformément au règlement (art. 81 du règlement).

L'essai clinique destiné à soutenir une demande d'AMM devient ici une catégorie particulière nécessitant des dispositions spécifiques.

Le modèle pris en compte par le règlement est l'essai comparatif multicentrique réalisé dans plusieurs Etats membres pour évaluer le bénéfice et les risques d'un médicament expérimental dans le traitement d'une pathologie donnée. La notion d'essai purement cognitif (réalisé chez les volontaires sains ou certains malades) n'est pas apparente, bien que les termes utilisés dans la définition d'un essai clinique ou d'une étude clinique n'excluent pas ce type d'évaluation.

Les médicaments expérimentaux utilisables comprennent également le placebo, sans réserve quant à son utilisation, bien que, du point de vue de l'éthique énoncée par la Déclaration d'Helsinki, il ne puisse être utilisé que dans des conditions très restrictives. Les médicaments expérimentaux peuvent être, le cas échéant, titulaires d'une AMM.

II) Des particularités renvoyées au droit interne des Etats membres

L'essai se définit par opposition à la « pratique clinique normale », y compris lorsqu'il ne comporte qu'un faible niveau d'intervention par rapport à cette pratique clinique dite « normale ». Ce qui permet de conclure que la situation expérimentale ne saurait être considérée comme une modalité particulière de la pratique médicale.

Les aspects relatifs à la production de données fiables et robustes sont évoqués en référence aux Bonnes Pratiques Cliniques issues d'ICH. Ceux concernant la protection des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des participants ne sont pas explicitement rattachés à la « Déclaration d'Helsinki »¹⁰⁴⁴.

Ils comportent cependant les éléments incontournables de ce qui constitue les « principes éthiques de la recherche biomédicale », consentement libre, éclairé, exprès, évaluation du rapport bénéfice/risque de la recherche, protection renforcée des participants vulnérables, pertinence scientifique, évaluation pour avis par un comité indépendant, respect de la confidentialité, devoir de vigilance.

Toutefois, les modalités de l'évaluation par un comité indépendant et l'organisation de celui-ci sont renvoyées aux dispositions du droit national.

¹⁰⁴⁴ Ni d'ailleurs à la convention d'Oviedo relative aux droits de l'homme et à la biomédecine, ni à son protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale.

Il en est de même pour les conditions de réparation d'un éventuel dommage, celles de la représentation des participants mineurs ou majeurs protégés, celles de la qualification des investigateurs.

Les acteurs de la recherche (outre les participants) sont classiquement le promoteur, personne morale de droit privé ou de droit public, voire personne physique¹⁰⁴⁵, l'investigateur, l'existence d'un investigateur principal et les missions qui lui incombent soulevant la question de l'indépendance de l'investigateur, et, compte tenu de leur intervention dans les processus, les Etats membres (dont les opérants seront les autorités compétentes et les comités d'évaluation).

Si l'existence d'une procédure dite « de consentement simplifié » est prévue, la manifestation de la volonté par absence d'opposition qui en découle est réservée à un cas très particulier, l'inclusion par grappes, exceptionnellement rencontrée dans les essais cliniques. Il ne s'agit par conséquent pas d'un consentement.

La compréhension et le respect du règlement ne sont évidemment pas facilités par son caractère intensément procédural, près de la moitié de ses articles étant destinés à organiser dans le détail la coordination entre Etats membres.

¹⁰⁴⁵ La complexité des dispositions du règlement rend purement théorique l'existence du promoteur, personne physique.

Chapitre 2. Finalités des dispositions européennes : garantie de la fiabilité des données plus que protection des participants

Dans l'espace juridique européen, la loi Huriet-Sérusclat constitue chronologiquement la première des législations nationales spécifiques à la recherche biomédicale, le règlement n° 536/2014 en représente à ce jour le dernier élément.

Si la loi Huriet vise, dans sa version initiale, l'ensemble des activités de recherche sur l'homme, le règlement ne concerne, à quelques détails près, que les essais réalisés dans le cadre d'une AMM par un promoteur industriel, ainsi qu'en témoignent certaines précisions relevées *supra*.

Le modèle ayant été pris en considération par la loi Huriet est l'essai contrôlé en double insu organisé dans un Etat membre, celui retenu par le règlement reste méthodologiquement similaire, mais sa planification s'étend à plusieurs sites investigateurs situés dans plusieurs Etats membres différents.

Le règlement comporte par conséquent deux finalités, d'une part la fiabilité et la robustesse des données recueillies au cours de l'essai, de l'autre la prise en compte des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des participants.

La fiabilité et la robustesse des données relèvent de l'intérêt collectif (Section 1), la garantie des droits et de la dignité concerne l'intérêt individuel de chacune des personnes participantes (Section 2).

Certaines de ces considérations relèvent de la méthodologie de l'essai, les autres trouvent leur fondement, certes dans ce qu'il est convenu d'appeler « l'éthique » des essais, mais plus précisément dans des dispositions précises du droit de l'Union ou du droit français (pour les essais autorisés en France).

Mais tandis que le droit français se borne à énumérer, en termes de protection, les obligations à respecter dans la réalisation d'une recherche biomédicale, le règlement européen invoque, pour justifier les obligations qu'il définit, et particulièrement l'obligation du recueil de « l'*informed consent* », les principes justifiant cette obligation, les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être de la personne participante. Elle renvoie cependant à l'appréciation du promoteur et des investigateurs le soin de chercher ce qu'il convient d'entendre sous ces différents vocables.

Section 1. Une priorité, l'obtention de données robustes

§1. L'objectif premier du règlement n° 536/2014 : des données utilisables

Le but de toute expérimentation est la production de connaissances scientifiques nouvelles. Se pose ensuite la question de leur utilité¹⁰⁴⁶, c'est-à-dire leur aptitude à conduire à des choix avantageux ou à des décisions pertinentes.

S'agissant de cette production de données, le règlement n° 536/2014 relatif aux « essais cliniques de médicaments à usage humain » se prononce par une exclusion : un tel essai « ne peut être conduit que s'il a pour but de produire des données fiables et robustes ».

Il n'est, en effet, pas acceptable, tant du point de vue de l'éthique de la recherche que de leurs droits, d'exposer des participants à une situation expérimentale dès lors que celle-ci ne serait pas construite de façon à produire des résultats ayant cette double qualité.

Etant entendu que les conclusions issues d'un essai clinique ne répondant pas à cette préoccupation de qualité peuvent entacher toutes les étapes où est impliqué un médicament, attribution de l'AMM, informations délivrées au prescripteur comme à l'utilisateur, concurrence commerciale, conditions de bon usage, détermination du service médical rendu et ses conséquences économiques, définition des stratégies thérapeutiques, santé publique comme santé privée.

Car le règlement concerne d'abord les essais de médicaments.

Un essai clinique n'a de légitimité, du point de vue scientifique, que s'il conduit à des données fiables et robustes. Le mot fiabilité répond ici à son sens commun : « se dit de

¹⁰⁴⁶ Une ambiguïté se glisse sous ce concept d'utilité. Utile à quoi ? Utile à qui ? Le passage, dans la formule d'un médicament d'un chlorhydrate à un citrate peut présenter un intérêt en termes de production industrielle ou de budget de santé. On connaît les résultats avant même de commencer l'étude. Sauf rares exceptions que cette étude doit exclure le risque est infime, mais, du point de vue administratif, il faut une étude de ce genre dans le dossier. La modification de la forme galénique, destinée à mettre sur le marché le x^{ième} générique d'un médicament princeps, n'est utile qu'à la firme pharmaceutique.

Dès lors que le comité d'éthique aura donné un avis favorable, l'essai sera ressenti par les malades participants comme susceptible de faire avancer la science ... Ici, ce qu'il est convenu d'appeler la « science administrative » !

quelque chose auquel on peut faire confiance », comme représentant la réalité pharmacologique d'un médicament.

La fiabilité réside tant dans la conception du protocole, dans la méthodologie statistique utilisée, dans la réalisation de l'essai que dans l'analyse et l'expression des résultats.

Les conditions de réalisation visent à éviter les improvisations, organiser la traçabilité de chacune des étapes de l'essai, garantir les conditions de contrôles de qualité et dépister les manquements au protocole comme aux BPC.

La définition de la robustesse s'entend dans le langage des statistiques. La robustesse est la capacité d'un système à ne pas être affecté par une petite modification dans les données qui y participent. Un test est robuste s'il reste valable alors que les hypothèses d'application ne sont pas toutes réunies, par exemple, s'agissant d'un essai clinique, si la taille de l'échantillon est plus faible que le calcul statistique le prévoyait, ou si la loi de probabilité n'est pas très bien vérifiée.

La robustesse repose sur la fiabilité de la méthode statistique retenue pour l'évaluation des résultats, mais également dans la façon d'obtenir ceux-ci. Fiabilité et robustesse sont liées par le concept de qualité.

Cette qualité, en France, est censée être garantie par le respect de la décision du directeur général de l'ANSM (24 novembre 2006) relative aux Bonnes Pratiques Cliniques, à laquelle conduit l'article L.1121-3 CSP : « les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles des Bonnes Pratiques Cliniques ».

§2. Son objectif second, des garanties particulières pour les personnes

Pour valider ou invalider les hypothèses relatives aux propriétés d'un candidat médicament, il est nécessaire de recourir à des animaux ou des personnes sur lesquels l'expérimentation est conduite, et donc d'utiliser leur organisme dans un intérêt qui n'est pas le leur. La collecte de données fiables et robustes, qu'il s'agisse d'une expérimentation animale ou d'une expérimentation humaine, impose donc une atteinte ou au moins un accès au corps du sujet d'expérimentation.

Des réglementations spécifiques sont destinées à protéger l'animal¹⁰⁴⁷. Il en est de même pour l'Homme¹⁰⁴⁸, bénéficiant d'un statut particulier du fait de son appartenance à une espèce dont est reconnue « la dignité inhérente à tous les membres de la famille humaine et les droits égaux et inaliénables constituant le fondement de la liberté, de la justice et de la paix dans le monde »¹⁰⁴⁹.

Il n'est donc pas question d'accéder sans précaution particulière au corps humain, *substratum* de la personne, considéré tout à la fois comme inviolable et inaliénable.

Dans la pratique médicale, le médecin portant atteinte au corps humain bénéficie d'un fait justificatif, la poursuite de l'intérêt individuel de la personne concernée. Encore faut-il que celle-ci y consente, une personne ne pouvant être contrainte de subir une atteinte médicale à son corps, même si celle-ci se trouve justifiée par un intérêt légitime.

La situation expérimentale se différencie de l'acte de soins, car sont poursuivis des intérêts tiers, constituant la finalité principale de la situation de recherche, lors d'un essai en intention de traiter, et représentant le seul motif de l'atteinte ou de l'accès au corps dans le cas d'un essai purement cognitif.

Il importe ici d'identifier l'origine et le sens de ces concepts de droits, sécurité, dignité et bien-être des participants constituant les conditions essentielles permettant la réalisation d'un essai clinique de médicament, au regard de la situation expérimentale.

§3. Proposition d'analyse critique

Selon les termes du règlement n° 536/2014¹⁰⁵⁰, susceptible d'être mis en œuvre à l'initiative d'un promoteur¹⁰⁵¹, un essai clinique a pour objectif de permettre la collecte de « données fiables et robustes ». Mais cette finalité est subordonnée à une condition *sine qua non*, la garantie « des droits, de la sécurité, de la dignité et du bien-être des participants ».

¹⁰⁴⁷ Selon la directive n° 86/609 CEE du 24 novembre 1986 relative à la protection des animaux, est animal « tout vertébré vivant non humain ».

¹⁰⁴⁸ Le mot « Homme » est ici synonyme d'individu appartenant à l'espèce humaine, dont la femme.

¹⁰⁴⁹ Déclaration universelle des Droits de l'Homme, 10 décembre 1948.

¹⁰⁵⁰ Règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014, considérant n° 1 et article 3.

¹⁰⁵¹ « Promoteur : une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai ».

Curieusement, dans les articles du règlement relatif aux essais cliniques, l'ordre d'apparition n'est pas immuable entre « données fiables et robustes » et « droits, sécurité, dignité et bien-être ». Tantôt les « données » sont placées en premier, tantôt ce sont les « droits ». Il semble toutefois que l'on puisse tenir compte d'un ordre logique, les données sont la finalité. Mais celles-ci ne peuvent être produites qu'à la condition que les droits des personnes soient respectés avant, pendant, comme après l'essai¹⁰⁵².

L'énumération « droits, sécurité, dignité et bien-être » est elle-même contestable quant à l'ordre dans lequel elle est formulée. En fonction de l'importance des notions en cause, il serait préférable de traiter d'abord de la dignité, puis ensuite des droits, puis de la sécurité et enfin du bien-être.

La dignité est en effet ici le concept principal d'où procèdent les autres.

Section 2. Rappel des principes fondateurs

§1. La dignité, un principe fondamental

I) Différents textes y font référence

La notion de dignité de la personne humaine apparaît dans la Déclaration universelle des Droits de l'Homme¹⁰⁵³, dont le préambule précise que « la reconnaissance de la dignité inhérente à tous les membres de la famille humaine ... constitue le fondement de la liberté, de la justice et de la paix dans le monde ».

L'article 1 dispose : « Tous les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droit ... doués de raison et de conscience ».

L'article 3 énonce les droits fondamentaux : droit à la vie, à la liberté et à la sûreté.

¹⁰⁵² La directive du 4 avril 2001 précisait, considérant n° 2 : « Les principes de base reconnus pour la conduite d'essais cliniques sur l'homme sont fondés sur la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine », référence étant faite à la Déclaration d'Helsinki version 1996. Le mot « dignité » disparaît dans le corps du texte, ne demeurant que droits, sécurité et bien-être.

¹⁰⁵³ Déclaration universelle des Droits de l'Homme, Assemblée générale des Nations-Unies 10 décembre 1948. « La seule publication au Journal Officiel du 9 février 1949 du texte de la Déclaration universelle des Droits de l'Homme ne permet pas de ranger cette dernière au nombre des textes ... ayant une autorité supérieure à celle de la loi interne », CE arrêt 23 novembre 1984.

Et, évoquant implicitement l'abomination nazie, enfin mise hors d'état de nuire, l'article 5 rappelait : « Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants » :

- la Convention de sauvegarde des Droits de l'Homme et des libertés fondamentales en référence à la Déclaration universelle des Droits de l'Homme, au nom du respect de la dignité humaine, reprend cette interdiction de la torture¹⁰⁵⁴ ;

- le préambule du Pacte international relatif aux droits économiques sociaux et culturels¹⁰⁵⁵, faisant tout à la fois référence à la charte des Nations-Unies¹⁰⁵⁶ et à la Déclaration universelle des droits, reconnaît « la dignité inhérente à tous les membres de la famille humaine, et leurs droits égaux et inaliénables [constituant] le fondement de la liberté, de la justice et de la paix dans le monde » ;

- le même jour, le Pacte international relatif aux droits civils et politiques¹⁰⁵⁷, tout en reprenant, s'agissant de la dignité de la personne humaine, le même préambule que celui relatif aux droits économiques sociaux et culturels, va préciser, dans son article 7 : « Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants ». Il ajoute : « En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique ». Cet ajout donne un sens particulier aux menaces susceptibles de peser sur la dignité humaine.

A côté du rappel de l'abomination nazie auquel renvoie la première partie de l'article 7, figure un risque particulier auquel peut être confronté l'être humain au péril de sa dignité (voire de sa vie), devenir un matériau expérimental.

Le rapprochement permet d'évoquer les expérimentations humaines menées en camps de concentration et d'extermination durant la seconde guerre mondiale¹⁰⁵⁸, jugées lors des « procès médicaux de Nuremberg ». Si le nazisme a porté atteinte à la dignité humaine, le développement de la médecine est également susceptible de la menacer.

¹⁰⁵⁴ Conseil de l'Europe, Article 3, Rome 4 novembre 1950.

¹⁰⁵⁵ Pacte international relatif aux droits économiques sociaux et culturels conclu à New-York le 16 décembre 1966, ratifié par la France le 4 novembre 1980.

¹⁰⁵⁶ Charte des Nations-Unies, 26 juin 1946, elle « proclame sa foi dans les droits fondamentaux de l'homme dans la dignité et la valeur de la personne humaine ».

¹⁰⁵⁷ Pacte international relatif aux droits civils et politiques, conclu à New-York le 16 décembre 1966, ratifié par la France le 25 juin 1980.

¹⁰⁵⁸ J.P. DEMAREZ, *Recherches cliniques à Dachau*, La Lettre du Pharmacologue 2005, 19, 1 : 23-30.

Le concept de dignité de la personne humaine, dans l'optique de l'expérimentation sur l'homme, renvoie au principe moral énoncé par Emmanuel Kant, selon lequel un être humain doit être traité comme une fin en soi, et non « comme moyen dont telle ou telle volonté puisse user à son gré »¹⁰⁵⁹.

Il se concrétise par cette obligation conduisant l'organisateur d'une expérimentation humaine à solliciter le consentement des personnes concernées¹⁰⁶⁰ avant d'intervenir sur leur corps.

II) La Convention d'Oviedo, confirmation du respect de la dignité

Premier instrument juridique international contraignant, en ce qui concerne la protection de la dignité, des droits et des libertés de l'être humain contre toute application abusive des progrès biologiques et médicaux, la Convention d'Oviedo¹⁰⁶¹ fixe des règles détaillées relatives à la recherche biomédicale.

Il s'agit d'un traité ouvert à la signature tant des Etats membres de l'Union Européenne que d'Etats non-membres ayant participé à son élaboration, voire d'autres Etats qui souhaiteraient s'y associer.

Les Etats membres de l'Union l'ayant signé s'engagent à « protéger l'être humain dans sa dignité », et à prendre « dans [leur] droit interne les mesures nécessaires pour donner effet aux dispositions de la convention ». Celles-ci prévoient la primauté de l'être humain (art. 2) : « l'intérêt et le bien (sic) de l'être humain [devant] prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science ».

Les professionnels intervenant dans le domaine de la santé, y compris dans la recherche biomédicale, doivent respecter les normes, obligations professionnelles et règles de conduite « applicables en l'espèce ».

La convention énumère, comme une déclinaison du respect de la dignité humaine, un certain nombre de droits sur lesquels il sera revenu ci-après.

¹⁰⁵⁹ E. KANT, *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Traduction V. Delbos p. 148, Delagrave 1987.

¹⁰⁶⁰ Le « consentement informé » dont fait mention la littérature professionnelle est un américanisme. Il n'est de consentement valide en droit que précédé d'une information sur ce à quoi on est susceptible de consentir. Cf. W. CHRISTIANSON – M. SHERMAN, *The history of patient consent in the United States*, Regulatory affairs 1990, 2 : 399-408.

¹⁰⁶¹ Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, Avril 1997, Ratification par la France 13 décembre 2011.

Un protocole additionnel¹⁰⁶² va développer la façon de protéger les participants à une recherche biomédicale¹⁰⁶³. Il rappelle certains principes fondamentaux « propres à garantir la dignité de l'être humain » lors d'une recherche biomédicale qui « ne doit jamais être effectuée dans des conditions contraires à celle-ci », ce qui impose le droit d'accepter ou de refuser librement de participer à une recherche, et la protection particulière devant être accordée dans une telle situation « aux êtres humains vulnérables ».

La Convention d'Oviedo constitue, avec son protocole additionnel, un dispositif de valeur supra-législative, notamment en matière de recherche biomédicale, bien qu'ayant un impact modeste sur le droit français¹⁰⁶⁴. Tout simplement parce que les dispositions internes relatives à la recherche biomédicale qu'elle énumère correspondent à celles mises en place antérieurement par la loi de décembre 1988 protégeant les personnes participant à des recherches biomédicales, dont elles ne font que conforter les points principaux.

Elle a cependant une fonction d'instrument d'harmonisation en droit communautaire¹⁰⁶⁵. Il existe, en effet, non seulement une hétérogénéité des droits internes des Etats membres, mais également, vis-à-vis de l'expérimentation humaine, des sensibilités différentes. Car la recherche biomédicale a ceci de particulier, s'agissant des activités scientifiques, d'utiliser des « sujets » humains. L'Allemagne ne peut s'affranchir du passé nazi, la Pologne ou l'Irlande abordent la question avec une coloration religieuse, le Royaume-Uni s'avère plus restrictif concernant les essais sur l'animal que ceux sur l'homme... et la France, Patrie autoproclamée des Droits de l'Homme, n'est pas, en la matière, un modèle de vertu, vu le peu de cas fait avant la loi de décembre 1988, de l'information et du consentement des personnes préalable à une recherche.

Alors que, pour les scientifiques, la poursuite du progrès est considérée comme une activité bénéfique et la recherche une préoccupation essentielle, l'opinion publique reste suspicieuse vis-à-vis des dérives qu'elle peut engendrer¹⁰⁶⁶.

¹⁰⁶² Protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif à la recherche Biomédicale, Conseil de l'Europe 25 janvier 2005.

¹⁰⁶³ Recherche biomédicale : expression utilisée par souci d'harmonisation avec la convention d'Oviedo pour souligner que le protocole couvre tous les domaines de la recherche impliquant des interventions sur l'être humain, dans le domaine de la biomédecine, auxquelles peuvent également procéder les biologistes et d'autres professionnels tels que les psychologues.

¹⁰⁶⁴ A. MIRKOVIC, La ratification (enfin !) de la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, *Dalloz* 2012, 2 : 110-111.

¹⁰⁶⁵ P. FRAISSEIX, La protection de la dignité de la personne et de l'espèce humaine dans le domaine de la biomédecine : l'exemple de la Convention d'Oviedo, *Rev. Internationale de droit comparé* 2000, 52, 2 : 371-413.

¹⁰⁶⁶ Cependant, d'une façon générale, les éventuels « dérapages » ne sont pas le fait de l'exacerbation de la méthode, comme l'était la pensée biologique identifiée lors des procès de Nuremberg, mais la conséquence de comportements individuels se réfugiant derrière l'alibi du progrès ou des demandes administratives.

Enfin, l'expérimentation humaine se situe au carrefour d'intérêts différents pouvant être contradictoires, et non forcément convergents vers l'intérêt de l'être humain soumis à la situation d'expérimentation.

Le principe de dignité de la personne humaine, présenté comme fondamental par les textes évoqués *supra*, apparaît tout autant dans le langage juridique, éthique que politique¹⁰⁶⁷.

III) La dignité de la personne en droit français

En droit français, le respect de la dignité de la personne humaine est considéré par le Conseil d'Etat¹⁰⁶⁸ comme une composante de l'ordre public, et l'autorité compétente peut « même en l'absence de circonstance locale particulière, interdire une attraction qui porte atteinte au respect de la dignité de la personne humaine », quand bien même le consentement de l'intéressé serait-il manifeste.

Sur ce point, et sur cette affaire, le commissaire du Gouvernement a observé que « le respect de la dignité de la personne humaine, concept absolu s'il en est, ne saurait s'accommoder de quelconques concessions en fonction des appréciations subjectives que chacun peut porter à son sujet. Le consentement du nain au traitement dégradant qu'il subit nous paraît donc juridiquement indifférent ».

Précédemment, le Conseil Constitutionnel¹⁰⁶⁹, en référence au préambule de la Constitution de 1946, avait considéré que « la sauvegarde de la dignité de la personne humaine contre toute forme d'asservissement et de dégradation [était] un principe à valeur constitutionnelle ».

Toutefois, ce principe « indérogeable » de la dignité de la personne humaine à protéger « contre toute forme de dégradation » doit cependant être concilié avec « la liberté de la femme » dans le cas particulier de l'interruption volontaire de grossesse. A partir du

¹⁰⁶⁷ Signalons pour mémoire le 2^{ème} décret relatif à l'abolition de l'esclavage du 27 avril 1848 : le gouvernement provisoire, considérant que l'esclavage est un attentat contre la dignité humaine décrète : « ... ». Signalons également, sous l'égide de l'UNESCO, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, 19 octobre 2005. De même que la charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne qui dispose en son article 1 : « La dignité humaine est inviolable », 30 mars 2010.

¹⁰⁶⁸ CE 27 octobre 1995, Commune de Morsang-sur-Orge.

¹⁰⁶⁹ Conseil Constitutionnel, Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994 concernant les lois relatives au respect du corps humain, relatives au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, relatives à l'assistance médicale à la procréation au diagnostic prénatal. Cité in B. Edelman, La dignité de la personne humaine, un concept nouveau, Recueil Dalloz 1997.

moment où il doit être concilié avec un autre principe, le concept de dignité humaine voit s'amoindrir son caractère absolu¹⁰⁷⁰.

L'article L.1110-2 CSP relatif aux « droits de la personne » dispose, pour sa part : « la personne malade a droit au respect de sa dignité »¹⁰⁷¹.

En dépit de cette abondance de citations en des textes de portée juridique indiscutable, « la dignité de l'être humain est un principe flou ». Elle ne connaît pas, dans les textes qui la proclame ou qui en font mention, de définition particulière et « sa nature juridique reste au moins ambivalente »¹⁰⁷². S'agissant des recherches biomédicales, elle présente le grand intérêt de se décliner en mesures de protection qui constituent les droits de la personne impliquée dans une expérimentation humaine.

Car, selon l'article 16 du Code Civil¹⁰⁷³ : « La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect du corps humain dès le commencement de sa vie ». On peut y voir la traduction juridique d'un principe d'inviolabilité du corps humain, énoncé par l'adage « *noli me tangere* »¹⁰⁷⁴.

Cette sacralité concerne non seulement le corps charnel mais également la personne humaine, entité indissociable et ne pouvant être réduite à son seul corps. Le corps humain est d'ailleurs le *substratum* de la personne¹⁰⁷⁵. « De ce qu'il est la personne même, le corps tire une place tout à fait particulière dans le droit ... il est doublement défendu contre les atteintes des tiers, contre le pouvoir de disposition de l'individu lui-même, par des restrictions à l'autonomie de la volonté » ... Il est tout à la fois inviolable et inaliénable (art. 16-1 CC). C'est le sens de cette dignité reconnue dans l'article 16. Le respect est dû à la « personne juridique », quelle que soit sa capacité, et s'agissant de la personne physique, son état mental.

Dès lors, l'accès au corps d'autrui par le médecin ou l'investigateur, dans le premier cas dans un but thérapeutique, dans le second pour l'acquisition de connaissances nouvelles, n'est-il possible que selon les règles de l'exercice médical d'une part, et de l'autre selon celles, de plus en plus complexes, organisant la protection des personnes dans les recherches

¹⁰⁷⁰ Conseil constitutionnel, Décision n° 2001-446 DC du 27 juin 2001 concernant la loi relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception.

¹⁰⁷¹ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

¹⁰⁷² V. SAINT-JAMES, *Réflexions sur la dignité de l'être humain en tant que concept juridique du droit français*, Recueil Dalloz 1997, 10 : 61-66.

¹⁰⁷³ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

¹⁰⁷⁴ « Ne me touche pas » (car je ne suis pas encore monté vers le Père). Traduction des paroles prononcées, selon l'évangile de Jean (XX, 17), par Jésus ressuscité à l'adresse de Marie de Magdala.

¹⁰⁷⁵ J. CARBONNIER, *Existence de la personne physique*, PUF Droit civil 1967, p. 167-184.

biomédicales. Le médecin et/ou l'investigateur est tenu à des règles organisées par la loi, conséquences du respect de la dignité humaine dont est porteur tout être humain.

« Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou, à titre exceptionnel, dans l'intérêt thérapeutique d'autrui », sous la réserve du consentement de l'intéressé (art. 16-3 CC).

§2. Des droits méritant d'être précisés

I) Un droit à ne pas omettre : la liberté de la recherche

S'agissant des droits fondamentaux à prendre en considération avant la mise en œuvre d'un essai clinique, il convient de rappeler au premier chef celui de la liberté de la recherche.

La Déclaration universelle des Droits de l'Homme, dans son article 27, dispose : « Toute personne a le droit ... de participer au progrès scientifique et aux bienfaits qui en résultent », phrase visant aussi bien les acteurs de la recherche que ses bénéficiaires.

Ce principe figure dans le Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels :

« 1 - Les Etats parties reconnaissent à chacun le droit :

b) de bénéficier du progrès scientifique et de ses applications.

3 - Les Etats parties s'engagent à respecter la liberté indispensable à la recherche scientifique et aux activités créatrices ».

La Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne¹⁰⁷⁶ le précise également (art. 13) « les arts et la recherche scientifique sont libres. La liberté académique est respectée ».

Ce principe de la liberté de la recherche « nécessaire au progrès de la connaissance (qui) procède de la liberté de pensée » est repris dans la déclaration universelle sur le génome¹⁰⁷⁷.

¹⁰⁷⁶ Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne adoptée le 7 décembre 2000.

En référence à l'article 11 de la Déclaration de 1789¹⁰⁷⁸, le Conseil Constitutionnel fait de la liberté d'expression et de communication dans l'enseignement et la recherche un principe à valeur constitutionnelle¹⁰⁷⁹.

II) Et des limites à ne pas oublier

Mais cette liberté connaît nécessairement des limites. Les personnes susceptibles d'être exposées à une situation expérimentale sont titulaires de droits subjectifs dont la garantie nécessite la mise en place de protections. Celles-ci répondent aux besoins des personnes exposées à la recherche, et correspondent à des obligations pour ceux qui la mettent en place.

La pratique d'une expérimentation sur l'être humain est une transgression. Elle contient trois risques majeurs : d'une part, l'exposition d'une personne à une situation expérimentale à son insu, de l'autre l'atteinte à la confidentialité des données la concernant, enfin la possibilité d'un risque de dommage inhérent soit aux produits testés, soit aux conditions de la situation expérimentale. Les deux premiers risques sont « juridiques », constitués d'atteintes aux droits, le troisième est un risque « pharmacologique » consécutif à une atteinte au corps, et trouvant son éventuelle solution dans l'existence d'un régime de réparation spécifique.

Les protections, dans de telles perspectives, consistent à prémunir les personnes, et à garantir leur sécurité tant par des moyens juridiques que techniques¹⁰⁸⁰.

III) L'obligation du consentement et le droit à une information appropriée

La Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne reconnaît, outre l'inviolabilité de la dignité humaine, le droit à la vie (art. 2), le droit à l'intégrité physique et

¹⁰⁷⁷ Déclaration universelle sur le génome humain et les Droits de l'Homme, UNESCO 11 novembre 1997 art. 12.

¹⁰⁷⁸ Déclaration des Droits de l'Homme et du citoyen de 1789, Art. 11 : « La libre communication des pensées et des opinions est un des droits les plus précieux de l'homme ».

¹⁰⁷⁹ Conseil Constitutionnel, décision n° 94-345 DC du 29 juillet 1994 concernant la loi relative à l'emploi de la langue française.

¹⁰⁸⁰ A propos du décès d'un volontaire sain lors d'un essai clinique, madame Touraine, ministre de la Santé, précise : « Il ne faut pas donner le sentiment que les procédures seraient insuffisantes, mais il est nécessaire de renforcer la sécurité des volontaires sains ... Les règles applicables pour l'autorisation et le déroulement de l'essai de Rennes ont été respectées. Ces règles sont-elles suffisantes ? Les experts devront répondre à cette question ». Selon les souhaits du ministre, de nouvelles modalités déclaratoires, la suspension d'un essai de ce type devant tout accident, une nouvelle information et un nouveau consentement des participants devront être pratiqués. M. TOURAINE, Quotidien du Médecin 15 février 2016, 9471, p. 2.

mentale (art. 3) qui, dans le cadre de la médecine et de la biologie, impose « le consentement libre et éclairé de la personne concernée, selon les modalités définies par la loi », le droit à la liberté et à la sûreté (art. 6), au respect de la vie privée (art. 7), à la protection des données à caractère personnel ».

La Convention d'Oviedo comporte une énumération plus détaillée des conditions nécessaires à la réalisation d'une recherche. Outre le principe de la liberté de la recherche¹⁰⁸¹, sont rappelés :

- celui du consentement libre, éclairé, révocable et consigné par écrit ;
- la nécessité d'une protection particulière des personnes n'ayant pas la capacité de consentir, ou rencontrant une situation d'urgence médicale ;
- le respect de la vie privée et le droit à une information appropriée (celle-ci étant susceptible de restriction prévue par la loi ou résultant d'un refus de l'intéressé).

Et tout particulièrement dans le cas de recherche scientifique, ces conditions additives :

- absence de méthode alternative à la recherche d'efficacité comparable¹⁰⁸² ;
- rapport risque-bénéfice favorable ;
- autorisation par l'autorité compétente après examen indépendant de la pertinence et de l'intérêt du protocole envisagé ;
- avis préalable d'un comité pluridisciplinaire sur son « acceptabilité sur le plan éthique » ;
- information de la personne sur ses droits et garanties prévues par la loi pour sa protection.

¹⁰⁸¹ « Qui s'exerce librement sous réserve des dispositions de la présente convention et des autres dispositions juridiques qui assurent la protection de l'être humain ».

¹⁰⁸² Une telle disposition est en totale contradiction avec le principe même de l'essai comparatif réalisé dans le cadre d'un dossier d'AMM. Parce que, la plupart du temps, c'est dans le but de démontrer la supériorité du produit testé sur un traitement existant que le développement est entrepris.

« A titre exceptionnel » et dans des conditions de protection prévues par la loi, il peut être réalisé des recherches ne comportant pas de bénéfice direct pour la santé de la personne qui s'y prête, sous les dispositions supplémentaires suivantes :

- « la recherche a pour objet de contribuer, par une amélioration significative, à la connaissance scientifique de l'état de la personne, de sa maladie ou de son trouble, à l'obtention, à terme, de résultats permettant un bénéfice pour la personne concernée, ou pour d'autres personnes dans la même catégorie d'âge ou souffrant de la même maladie ou trouble, ou présentant les mêmes caractéristiques » ;

- « la recherche ne présente pour la personne qu'un risque minimal ou une contrainte minimale ».

Il est difficile de trouver dans ce qui précède une disposition explicite permettant la réalisation d'essais sans bénéfice thérapeutique chez les volontaires sains.

Toutefois, le protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale comporte, en son article 6 « Risques et bénéfices » des considérations, certes encore ambiguës, mais ménageant une ouverture.

« En outre, une recherche dont les résultats attendus ne comportent pas de bénéfice potentiel direct pour la santé de la personne concernée, ne peut être entreprise que si la recherche ne présente, pour ceux ou celles qui y participent, aucun risque et aucune contrainte inacceptables ». Restera à définir l'inacceptable.

§3. La sécurité des participants, une considération technique

I) La sécurité avant l'essai

La sécurité des participants constitue une préoccupation constante des rédacteurs des textes traitant de la recherche biomédicale.

Certaines des dispositions destinées à garantir cette sécurité sont propres à toutes les catégories d'essais cliniques. Le protocole additionnel de la Déclaration dite d'Oviedo relatif à la recherche biomédicale en réalise une synthèse en quatre articles :

- « toute mesure raisonnable doit être prise pour assurer la sécurité et réduire au minimum les risques et les contraintes pour ceux qui participent à la recherche », celle-ci ne pouvant être dirigée et surveillée que par un professionnel possédant les qualifications et l'expérience nécessaires (art. 21) ;

- l'évaluation de l'état de santé préalable des éventuels participants doit être réalisée, des critères d'exclusion figurant au protocole permettant d'exclure les personnes présentant un risque accru, l'éventualité d'une grossesse conduisant à des précautions particulières (art. 22) ;

- « la recherche ne doit ni retarder, ni priver les participants de mesures préventives, diagnostiques ou thérapeutiques nécessaires sur le plan médical ».

D'un point de vue méthodologique, le groupe témoin dans un essai comparatif doit bénéficier de méthodes validées de prévention, de diagnostic ou de traitement. « L'utilisation d'un placebo n'est permise qu'en l'absence de méthode dont l'efficacité est avérée, ou dans les cas où l'arrêt ou la suspension d'une telle méthode ne présente pas de risque ni de contrainte inacceptable (art. 23) ;

- toute recherche doit être réexaminée dès lors que des connaissances scientifiques nouvelles, ou des événements survenant en cours de recherche, le justifient. Ce réexamen a pour objet de se prononcer sur l'éventuel arrêt de l'essai, l'éventuelle modification du protocole, la nécessité d'une information nouvelle des personnes exposées et celle d'un consentement spécifique. Tout arrêt prématuré doit être signalé à l'autorité compétente (art. 24).

II) La sécurité pendant l'essai

En cours d'essai, la sécurité est assurée par la surveillance clinique et biologique, et par la prise en compte de la survenue d'événements indésirables¹⁰⁸³. Tout événement indésirable doit être notifié par l'investigateur au promoteur, le promoteur devant tenir un registre de ces déclarations, quelle que soit l'hypothèse de relation entre le produit reçu et l'événement clinique ou biologique.

Parmi ces événements¹⁰⁸⁴ notifiés par les investigateurs, le promoteur doit déclarer à l'autorité compétente les « suspicions d'effets¹⁰⁸⁴ indésirables graves et inattendus ». Ces dispositions, souvent dénommées de façon peut-être discutable « pharmacovigilance des

¹⁰⁸³ Règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014, Art. 41 et 42.

¹⁰⁸⁴ Souligné par nous.

essais cliniques », ont été mises en place, pour la France, dès les BPC de 1987, et dans les Bonnes Pratiques européennes de 1990. Les déclarations ont visé tout d'abord les essais industriels de médicaments, puis à la suite de dispositions législatives et réglementaires (1990, en France)¹⁰⁸⁵ toute recherche biomédicale.

III) Des mesures particulières dans le cadre de l'AMM

A côté de ces mesures concernant toutes catégories d'essais cliniques, il en existe qui sont propres aux essais entrepris dans le cadre d'une AMM. La réglementation française en détaille les caractéristiques dès 1975¹⁰⁸⁶, conformément à la directive de 1965 relative aux AMM européennes.

Avant que soit réalisée la moindre expérimentation sur l'être humain, l'entreprise promoteur doit collecter des informations relatives à des études dites « pré cliniques » composant différents dossiers : études analytiques ayant trait à la composition quantitative et qualitative, et à la stabilité du produit testé, études de toxicité aiguë et chronique chez l'animal¹⁰⁸⁷ (pouvoir cancérogène, action sur la fonction de reproduction), études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique.

« Les essais cliniques, et de thérapie expérimentale, doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal dans le respect [de la réglementation en vigueur]¹⁰⁸⁷. Le clinicien doit prendre connaissance des conclusions de l'examen pharmacologique et toxicologique, et le demandeur¹⁰⁸⁸ doit fournir au clinicien un rapport complet ».

Les BPC françaises de 1987, dans le glossaire, définissent sous le nom de « prérequis » « les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre de l'essai : données analytiques et galéniques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacologiques et cliniques antérieurs. Ils peuvent être présentés sous forme d'un document de synthèse confidentiel, appelé par exemple

¹⁰⁸⁵ Art. L.209-12 CSP, Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990.

¹⁰⁸⁶ Arrêté du 16 décembre 1975.

Arrêté du 10 août 1976.

¹⁰⁸⁷ Les expérimentations sur les animaux de laboratoire font l'objet d'une législation et d'une réglementation spécifique à visée protectrice. Le décret n° 68-139 du 9 février 1968, pris en application de la loi n° 63-1143 du 19 novembre 1963 dispose : « Les expériences [sur les animaux] destinées à la recherche scientifique ne peuvent être entreprises que si elles laissent espérer un résultat scientifique jusqu'alors non confirmé ou si elles sont de nature à apporter des éclaircissements à des problèmes restés sans solution ». Voir directive n° 86-609 du 24 novembre 1986 relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

¹⁰⁸⁸ De l'AMM ...

brochure d'investigateur »¹⁰⁸⁹. L'investigateur a toujours la possibilité, outre ce document, d'accéder à l'intégralité des données disponibles. Ces éléments d'information sont actualisés au fur et à mesure de la progression des travaux.

Le règlement n° 536/2014 ne fait qu'une courte mention de cette disposition. Son article 25 inclut dans les « données à joindre au dossier de demande » [d'autorisation d'essai clinique] « la liste des documents et informations requis à l'annexe I, c'est-à-dire la « brochure pour l'investigateur, élaborée conformément à l'état des connaissances scientifiques et aux lignes directrices internationales ».

Bien qu'abrogeant la directive n° 2001/20, le règlement remarque qu'elle « contient un vaste ensemble de règles pour la protection des participants ... qui devraient être maintenues ». Concernant la sécurité des personnes, la directive de 2001 s'avérait plus prolixe.

Elle faisait état de la « brochure pour l'investigateur : ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme ».

« La protection des participants à un essai clinique est [en effet] assurée par une évaluation des risques fondée sur les résultats des essais toxicologiques préalables à tout essai clinique ... ». En droit français, l'article L.1121-2 CSP dispose : « Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée « si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante, si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ».

Car, à la différence des concepts de dignité et de droits, appartenant à la sphère juridique, celui de sécurité relève du domaine technique. Il doit s'entendre dans le sens commun du mot « mise à l'abri du danger »¹⁰⁹⁰, celle-ci résultant de la connaissance des propriétés pharmacologiques et de l'étude de l'éventuelle toxicité du produit testé. Le respect de la réglementation ne met pas nécessairement à l'abri d'un événement indésirable¹⁰⁸⁰. Mais ici encore, le modèle retenu est celui de l'essai de médicament.

¹⁰⁸⁹ Lors d'un essai portant sur un produit autorisé devenu « spécialité pharmaceutique », la brochure d'investigateur est remplacée par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

¹⁰⁹⁰ Dictionnaire Robert 2004.

§4. Le bien-être, un sous-ensemble flou

I) Une expression figurant dans de nombreux textes relatifs aux essais cliniques

L'expression « bien-être » peut présenter plusieurs sens dont, notamment, « sensation agréable procurée par la satisfaction de besoins physiques », ou « absence de tension psychologique », les termes contraires étant angoisse, gêne, inquiétude, malaise¹⁰⁹⁰.

Dans sa définition de la santé, l'OMS¹⁰⁹¹ précise que celle-ci ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité, mais qu'il s'agit « d'un état de complet bien-être physique, mental et social ». L'un des buts que s'est fixée l'OMS est d'entreprendre la mesure du bien-être, de parfaire ses définitions, concepts et domaines.

Tandis que la Déclaration d'Helsinki dans sa première version (1964) n'en dit mot, la modification de 1975 introduit, au chapitre des essais non thérapeutiques, un devoir des chercheurs « lors des recherches sur l'être humain, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur d'autres considérations relatives au bien-être des sujets » (participant à la recherche).

Parallèlement, la réglementation états-unienne fait figurer le terme « *welfare* » dans le premier texte relatif à la protection des sujets humains dans la recherche médicale, comme l'une des missions attribuée aux comités institutionnels d'examen (*IRB*)¹⁰⁹².

Si les Bonnes Pratiques Cliniques françaises de 1987 ne font pas mention du « bien-être », les *GCP* européennes placent la protection du bien-être du participant à un essai sous la responsabilité de l'investigateur¹⁰⁹³.

Les *GCP ICH*¹⁰⁹⁴ considèrent que le respect des dispositions qu'elles comportent garantit la protection des droits, du bien-être et de l'intimité des personnes participantes. La Convention d'Oviedo énonce (art. 2) : « L'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science ». Ce « bien » n'étant que la traduction

¹⁰⁹¹ Définition datant de 1946, non modifiée depuis, in Préambule à la Constitution de l'OMS, 19-22 juin 1946.

¹⁰⁹² « IRB review is necessary to ensure that the rights and welfare of human subjects are protected ».

Federal Register, Protection of human subjects, 1975, 46-17: 8942-8969.

¹⁰⁹³ « The personal integrity and welfare of the trial subjects is the ultimate responsibility of the investigator ».

¹⁰⁹⁴ « Compliance with this standard provide public assurance that the rights, well-being and confidentiality of the trial subject are protected ».

imparfaite de la version anglaise « *the interests and welfare of the human being shall prevail over the sole interest of society and science* ». Il est en fait question non du « bien », mais du « bien-être ».

« Bien-être de la personne qui se prête à la recherche » qui doit « toujours prévaloir sur l'intérêt de la science de la société », la recherche « ne devant en aucun cas porter atteinte à la dignité de l'être humain » ainsi que le recommande le comité des ministres de la Communauté Européenne¹⁰⁹⁵.

II) Une donnée non définie en droit français

En revanche, la décision du 24 novembre 2006 du directeur général de l'AFSSAPS relative aux Bonnes Pratiques Cliniques précise : « Les BPC ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité, et à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales ». L'expression « bien-être » n'y figure pas. Toutefois, référence est faite à l'article L.1121-2 CSP¹⁰⁹⁶ disposant qu'aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée « si elle n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement », démarche qui, d'un point de vue pratique, peut être considérée comme la recherche ou la préservation du bien-être des personnes concernées.

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail a proposé, le 25 avril 2018, cette définition du « bien-être d'un animal : état mental et physique positif lié à la satisfaction de ses besoins physiologiques et comportementaux ainsi que de ses attentes ».

¹⁰⁹⁵ Recommandation n° R (90) 3 du comité des ministres aux Etats membres sur la recherche médicale sur l'être humain adoptée par le comité le 6 février 1990.

¹⁰⁹⁶ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Conclusion du Titre 2

Le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments vise à garantir, dans l'intérêt général, l'obtention de données fiables et robustes au moyen de ce type de recherches scientifiques. Il retient comme modèle l'essai contrôlé organisé en multicentrique multi-Etats, et renforce le pouvoir de contrôle des autorités compétentes des Etats membres dans l'organisation de ces recherches cliniques. Le but poursuivi est double, une mise à disposition plus rapide des thérapeutiques innovantes pour les malades, un retour sur investissement plus précoce pour les firmes pharmaceutiques promoteurs de tels essais. Il englobe toutefois dans son champ d'application les essais institutionnels pour lesquels il prévoit des accommodements à la règle du consentement informé écrit, point commun à toutes les dispositions normatives relatives aux expérimentations humaines.

Cette obtention de données fiables et robustes n'est acceptable qu'à la condition de précautions préalables relatives à la personne exposée à la situation expérimentale.

Initialement présentées comme des normes éthiques, que ce soit dans la Déclaration d'Helsinki ou le rapport Belmont, ces précautions s'énoncent, dans le règlement sous forme de concepts juridiquement définis, dignité, droits, sécurité, bien-être.

Dénommé règlement, le texte issu du Parlement et du Conseil n'en comporte pas moins des dispositions spécifiques relevant de la souveraineté des Etats membres.

Sa mise en application a fait l'objet, depuis le 16 avril 2014, de plusieurs reports, le dernier en date la repoussant à 2019, sous réserve de l'organisation du portail unique qu'il prévoit.

CONCLUSION PARTIE 2

La loi dite Huriet-Sérusclat est centrée sur la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Elle paraît dotée d'un champ d'application très large, bien qu'elle soit conçue sur le modèle de l'essai contrôlé de médicament. Elle reprend différentes dispositions issues des réflexions relatives à la bioéthique qu'elle traduit en mesures de protection juridiquement définies relatives aux droits des patients, à la réparation d'un éventuel dommage résultant d'une recherche, avis préalable d'un comité de protection, pouvoir de police de l'autorité administrative compétente.

Elle réalise l'autonomie de l'activité de recherche biomédicale vis-à-vis de la situation de soins en définissant une finalité différente, le développement des connaissances biologiques et médicales, et en identifiant d'autres intérêts en jeu que celui du malade. Elle donne ainsi un fait justificatif y compris aux essais réalisés sans intention de traiter.

Il existe, parallèlement, dans le droit interne, un système destiné à garantir la qualité des données produites par les essais, les Bonnes Pratiques Cliniques, s'imposant aux industriels de la pharmacie pour l'obtention de l'AMM de leurs nouveaux médicaments.

L'Union Européenne, par la concertation entre Etats membres, s'est préoccupée d'inclure dans un même texte, ayant le caractère d'un règlement, l'obtention de données fiables et robustes, et la garantie de la dignité, des droits, de la sécurité et du bien-être des personnes participantes. Bâti sur le modèle de l'essai comparatif de médicament réalisé en même temps dans plusieurs Etats membres (dit multicentrique international), le texte concerne préférentiellement les essais entrepris dans le cadre d'une AMM européenne, sans pour autant se limiter à ceux-ci. Il en résulte un aspect quelque peu hétérogène.

PARTIE 3 – LA CREATION D’UN REGIME DEROGATOIRE EN FAVEUR DES RECHERCHES INSTITUTIONNELLES

Le dispositif de la loi sur la protection des personnes dans les recherches biomédicales et l'appareil administratif permettant son application, s'ils seront intégrés par les industriels de la pharmacie pour les développements cliniques qu'ils entreprennent, feront naître différentes oppositions dès 1990, moment de la parution des décrets d'application.

Celles-ci vont aboutir à une nouvelle loi organisant une exonération du droit commun de la recherche biomédicale pour les investigateurs institutionnels (Chapitre 1), puis un changement de fond (Chapitre 2) donnant naissance à un texte concrétisant deux régimes juridiques différents (Chapitre 3), une nouvelle catégorisation des recherches ayant pour conséquence, dès qu'il ne s'agit plus de recherches portant sur le médicament, une diminution des obligations faites aux investigateurs, au détriment des conditions de la protection des personnes exposées à une situation expérimentale.

Le nouveau cadre des « recherches impliquant la personne humaine » comporte un pouvoir accru des Comités de Protection des Personnes, et des modifications substantielles dans les rapports de droit existant entre promoteur et investigateurs, et dans leurs relations avec les personnes (Chapitre 3, Sous-chapitre 2).

Chapitre 1. L'érosion du dispositif initial

Très rapidement, des demandes visant à modifier le texte de la loi de décembre 1988 vont être adressées aux parlementaires. Il s'agissait de retouches motivées par des difficultés d'application (Section 1).

Mais le développement des recherches cliniques institutionnelles, mettant en évidence, aux yeux de leurs acteurs, l'inadaptation de la loi aux nécessités inhérentes à leurs pratiques, conduit à une intervention du ministre de la Santé et à la production d'un rapport (Section 2).

La conséquence directe de cette opposition des professionnels sera une loi les exonérant du droit commun de la recherche biomédicale (Section 3), les recherches « relatives à l'évaluation des soins courants » étant, du point de vue du droit, et notamment du droit de la responsabilité, dans un régime identique à celui de la « responsabilité médicale », dépendant du statut de l'investigateur, droit civil pour les essais en médecine de ville, droit administratif pour les essais à l'hôpital.

Cette liberté nouvelle va rapidement entraîner la mise en place de certaines contraintes destinées à en limiter l'exercice, émanant de l'Administration de la Santé.

Section 1. Des aménagements d'opportunité

§1. A côté de la recherche industrielle, les recherches institutionnelles

Les chercheurs¹⁰⁹⁷ réalisant des essais dont le promoteur est une institution publique, mis en place à l'hôpital ou dans le cadre d'institutions (INSERM en particulier), ne vont pas tarder à se plaindre du caractère à leurs yeux lourd, rigide et coûteux du système, d'une part issu de la loi relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, de l'autre, résultant des Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁰⁹⁷ Le terme « investigateur » va désigner selon les circonstances, d'une part le médecin-chercheur réalisant un essai clinique à la demande d'un industriel, de l'autre un médecin-chercheur participant à un programme à l'initiative ou dans le cadre d'une structure publique. Un même professionnel se trouve souvent parallèlement dans l'une et l'autre de ces deux situations.

Le « champ d'application [de la loi] doit être clarifié et restreint, et certains aspects de la recherche clinique doivent impérativement bénéficier d'une gestion plus légère (...). Certes, le consentement des patients et le passage au CCPPRB sont nécessaires. Cependant, un système allégé devrait redonner à la recherche clinique simple (...) (celle utilisant des méthodes diagnostiques ou thérapeutiques banales) une indispensable liberté (...). Finalement, la géométrie variable est la propriété manquante du système »¹⁰⁹⁸.

Initialement essentiellement orientée sur la recherche fondamentale, la recherche publique s'est développée en recherche clinique. Elle n'est plus le seul fait d'équipes travaillant séparément, et représentant un volume d'activités modeste par rapport aux études à promotion industrielle (qu'elles visent l'AMM ou soient réalisées dans le cadre du marketing).

Elle bénéficie, à partir de 1992, du lancement du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)¹⁰⁹⁹

Au début de la décennie 1990, l'INSERM et le CNRS ont développé dans les hôpitaux publics un réseau d'unités travaillant dans les domaines de la biologie humaine et de la statistique. Prenant compte des résultats obtenus par ces structures en recherche fondamentale, les pouvoirs publics ont décidé de mettre en place un programme visant à dynamiser la recherche clinique hospitalière, dans le but d'améliorer la qualité des soins et de valider de nouvelles connaissances médicales, diagnostiques et thérapeutiques. Chaque année va être lancé par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)¹¹⁰⁰ un appel à projet permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir un financement à partir d'une dotation annuelle de l'Etat.

Aspects à ne pas oublier, au niveau international, la recherche institutionnelle implique tout à la fois des collaborations ou des coopérations, mais également une concurrence entre équipes tant pour la réalisation de projets que pour la recherche de financement.

Dans cette compétition, sont avantagés les chercheurs soumis à la réglementation ou à la législation la plus simple possible, concordante avec les dispositions principales figurant dans le droit de la plupart des Etats membres. Toute particularité « franco-française » est alors considérée comme pénalisante par les chercheurs nationaux.

¹⁰⁹⁸ J. MARTY – J.C. PIETE, *La loi Huriot et la recherche clinique : du bon et du moins bon*, Rev. Prat. 1992, 42, 19 : 2477-2479.

¹⁰⁹⁹ Voir à ce propos : Réflexions sur la recherche clinique en France et recommandations de l'Académie nationale de médecine, Séance du 1^{er} juillet 2008, Bull. Acad. Nle Méd. 2008, 192 n° 4 : 795-803.

¹¹⁰⁰ DGOS : sous-direction du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins. Bureau de l'innovation et de la recherche clinique.

Des structures dédiées sont mises en place pour répondre à la mission de service public des établissements de santé que constitue la recherche¹¹⁰¹. Des textes réglementaires vont viser à améliorer la qualité et le développement de la recherche clinique à l'hôpital et la professionnalisation des personnels la réalisant¹¹⁰².

La recherche institutionnelle se structure à partir de promotions publiques, avec le développement d'un important maillage d'Unités de Recherche Clinique (URC) associant l'INSERM, le CNRS, l'INCa, les hôpitaux publics et des délégations régionales et inter-régionales (DRC, DIRC, GIRCI)¹¹⁰³. De nombreuses associations caritatives apportent leur concours au financement nécessaire.

Les professionnels impliqués dans ces activités de recherche institutionnelle vont rapidement constater la faiblesse des moyens dont ils disposent, et s'efforcer de sensibiliser les pouvoirs publics concernés à leurs difficultés opérationnelles. Ils vont trouver au niveau des cabinets des ministres de la Santé successifs, dans les agences et les institutions compétentes, comme chez certains parlementaires par ailleurs médecins hospitaliers, des relais efficaces.

¹¹⁰¹ Art. L.6121-1 CSP, art. L.112-2 Code de la recherche.

¹¹⁰² Circulaire DHOS/OPRC n° 2005-252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique.

Les étapes de « recherche et développement » classiques se déroulent selon des phases successives : recherche fondamentale, puis recherche appliquée, puis enfin développement. Pour la mise au point d'un médicament par exemple, les fundamentalistes étudient les mécanismes du vivant, normal et pathologique, les chimistes galénistes et pharmacologues envisagent de nouvelles molécules que les cliniciens vont développer. Chaque équipe travaillant de son côté. Le concept actuellement en vogue est celui de « recherche translationnelle », nouvelle modalité d'organisation visant à rassembler les expertises autour de programmes définis de façon collective, entre équipes d'institutions publiques et firmes pharmaceutiques. Se créent des passerelles entre recherche fondamentale et recherche appliquée, de nouvelles pistes sont explorées à partir de la clinique, des convergences structurelles sont mises en place, avec mutualisation d'outils et de données tant au niveau national qu'international. Le but est de mettre beaucoup plus rapidement de nouveaux médicaments à la disposition des malades et de favoriser un double courant entre fundamentalistes et cliniciens. [http : //www.sante.gouv.fr/programme-de-recherche-translationnelle-prt.html](http://www.sante.gouv.fr/programme-de-recherche-translationnelle-prt.html), 18 avril 2014.

¹¹⁰³ C. MISSE – V. DIEBOLT, Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital : enjeux, réglementation, organisation, financement, Dunod 2014.

§2. Des retouches de la loi issues de certaines difficultés de mise en pratique

1) Une exception à la loi, l'épidémiologie

L'érosion du dispositif mis en place par la loi du 20 décembre 1988 va commencer très tôt.

Dès les débats parlementaires, le directeur général de l'INSERM¹¹⁰⁴ a critiqué le fait que la définition des recherches biomédicales figurant dans la loi, « essais, études ou expérimentations réalisés sur l'être humain », soumet les études d'épidémiologie aux contraintes nouvelles, et, notamment, au consentement écrit du participant, comme à l'obligation d'une assurance spécifique.

Il obtient rapidement des sénateurs Huriet et Sérusclat le dépôt d'un amendement¹¹⁰⁵ visant à supprimer le mot « étude » de l'article L.209-1 CSP, suppression effectuée par la loi du 23 janvier 1990¹¹⁰⁶.

La même loi remplace, à la demande d'associations de malades, le 2^{ème} alinéa de l'article L.209-1 CSP : « Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique directe », par le texte suivant : « Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct »¹¹⁰⁷.

¹¹⁰⁴ A cette époque, Philippe Lazar, polytechnicien spécialiste de la recherche en statistique appliquée aux sciences biologiques et médicales et en épidémiologie.

¹¹⁰⁵ Exposé des motifs de l'amendement proposé : « Il convient de ne pas soumettre aux conditions restrictives prévues par la loi les études biologiques ou médicales qui, n'étant pas des expérimentations sur la personne, sont sans conséquence sur leur santé ». On peut citer, à titre d'exemple, les recherches épidémiologiques ou ergonomiques qui doivent être exclues du champ d'application de la loi. Le mot « essai » vise ainsi les essais pharmacologiques (phase 1, 2, 3 et 4) et le mot « expérimentation » toute intervention directe sur le corps de la personne qui se prête à la recherche (par exemple une nouvelle technique chirurgicale).

¹¹⁰⁶ Loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 portant diverses dispositions relatives à la sécurité sociale et à la santé.

¹¹⁰⁷ Exposé des motifs de l'amendement : « La définition de la « finalité thérapeutique » de la recherche posait une difficulté majeure à certaines recherches (cliniques, épidémiologiques, diagnostiques) qui, n'ayant pas cette finalité explicite, se trouvaient soumises aux conditions restrictives des recherches sans finalité thérapeutique. Or, dès lors que ces recherches sont sans risque pour la personne, et peuvent présenter pour elle un bénéfice

Les contraintes mises en avant étaient, notamment, celles relatives à « l'autorisation de lieu », et la remarque consistait, de la part des associations, à faire remarquer qu'à côté du bénéfice thérapeutique il pouvait en exister d'autres, en particulier diagnostique.

Postérieurement, des professionnels non-médecins vont formuler des objections relatives aux difficultés inhérentes à l'application du nouveau dispositif dans certaines disciplines.

II) L'exception de la chirurgie odontologique

En 1991¹¹⁰⁸, un alinéa nouveau concerne les « recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie » qui « ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste¹¹⁰⁹ et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ». Effectivement, dans le domaine de l'art dentaire, la majorité des soins et des interventions n'est pas, au premier chef, le fait des stomatologues, mais des chirurgiens-dentistes, pas obligatoirement médecins. La nouvelle loi met en place une double surveillance et une double direction de la recherche (un chirurgien-dentiste et un stomatologue) qui, certes, résout une difficulté mais en crée obligatoirement une autre : l'impossibilité, en pratique, d'avoir un médecin spécialiste sur place à côté du chirurgien-dentiste. Le stomatologue va être dans le rôle de « correspondant », avec des honoraires et des coûts supplémentaires.

III) L'extension de la direction de recherche

Dans le même esprit, la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994¹¹¹⁰ organise une dérogation au monopole médical caractérisant la fonction d'investigateur. Des chercheurs en sciences du comportement humain habilités à diriger des recherches ont fait remarquer que, la plupart n'étant pas médecins, la loi les empêche de réaliser leur travail. L'article L.209-3 CSP est amendé. Si les recherches biomédicales persistent à ne pouvoir « être effectuées que sous la

individuel autre que thérapeutique, les conditions préalablement définies pour les recherches avec finalité thérapeutique doivent pouvoir leur être applicables.

La nouvelle formulation permet également de préciser que le bénéfice escompté l'est pour la santé de la personne qui s'y prête ».

¹¹⁰⁸ Loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant diverses dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales.

¹¹⁰⁹ Art. L.209-3 CSP.

¹¹¹⁰ Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 modifiant le livre II bis du Code de Santé Publique relatif à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. « Le CNRS et l'INRA signalent que les recherches sont rendues impossibles ou illégales dans les unités de recherche dont le directeur et les chercheurs sont des scientifiques non-médecins puisque la loi ne reconnaît qu'aux investigateurs médecins la faculté de diriger ou de mener des recherches sur l'homme. Sont ainsi concernées des unités de neurophysiologie, psychologie sociale, biologie des comportements, nutrition, cognition, mouvement, biologie du sport, océanographie, etc. ». J.P. DARNIS – F. LALANDE, Rapport d'étape sur le bilan de l'application de la loi Huriet, IGAS Juillet 1992, SA 91 92104.

direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée » ... « dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche »¹¹¹¹. Il y a là une double direction, mais la surveillance du sujet exposé à la situation expérimentale demeure la responsabilité de l'investigateur. Seul le médecin a la qualité d'investigateur, qualité qui n'est pas reconnue à la « personne qualifiée », terminologie utilisée précisément pour éviter toute confusion.

§3. Une tentative dans l'intérêt des industriels du médicament, l'exemption des phases 4

Dès l'entrée en vigueur de la loi du 20 décembre 1988, il a été considéré que tout essai clinique en relevant, quel que soit l'objet concerné¹¹¹². En matière de médicaments, sont par conséquent visés les essais de phase 1, 2, 3 dont la définition est méthodologique, ainsi que les essais de phase 4, essais réalisés après leur mise sur le marché. Les études de phase 4 sont par conséquent mises en place après obtention de l'AMM de la spécialité du laboratoire promoteur impliquée dans ces essais en comparaison avec d'autres spécialités concurrentes. Ces études sont en principe destinées à mettre en évidence les intérêts, en matière de bénéfice comme de risques, de cette spécialité dans l'indication revendiquée¹¹¹³ selon les modalités d'utilisation.

Ces études de phase 4 ont pu également être utilisées, voire détournées, dans le but d'accompagner le lancement commercial de la nouvelle spécialité, ou de constituer un système « d'achat de prescription » par l'intermédiaire d'honoraires versés aux médecins prescripteurs sous le prétexte de leur participation à un protocole de recherche¹¹¹⁴ alors que

¹¹¹¹ Certaines des méthodologies utilisées en sciences du comportement comportant la nécessité d'ignorance relative du sujet étudié de la situation où il se trouve, l'article L.209-9 CSP est ainsi modifié : « L'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains* et ne présente aucun risque sérieux prévisible.

*Réapparaît ici le « volontaire sain » dont il avait été remarqué antérieurement qu'il n'était pas juridiquement possible de le qualifier, et le concept de « risque sérieux prévisible » coïncidant mal avec une situation ayant souvent pour but de permettre son identification.

¹¹¹² Ce travail se consacre aux expérimentations visant le médicament. N'ont pas été prises en compte toutes les questions et objections relatives aux dispositifs médicaux, à la cosmétologie, aux études de physiologie en situation courante ou en situations extrêmes, au génie biomédical, à qui la loi est applicable.

¹¹¹³ Une étude phase 4 organisée avec une spécialité dans une autre indication que celle figurant sur l'AMM est en réalité une étude de phase 3. Elle peut viser un but scientifique, pharmaco-épidémiologique ou économique.

¹¹¹⁴ D'un protocole ayant les apparences d'une recherche mais ne présentant aucun intérêt scientifique.

leur but réel est d'habituer ces professionnels à prescrire le nouveau produit de préférence à celui de ses concurrents¹¹¹⁵.

Ces études de circonstance¹¹¹⁶ étaient généralement mises en place sur proposition des firmes, mais pouvaient également découler d'une demande pressante de tel ou tel médecin¹¹¹⁷, dans le but de justifier l'attribution d'un avantage de la part de l'industriel.

Outre le fait que ces études répondaient à la définition d'une recherche biomédicale¹¹¹⁸, et que les personnes y participant bénéficiaient des mesures de protection prévues par la loi, les auteurs de la proposition avaient eu l'intention de les soumettre aux règles établies par leur texte dans le but de les moraliser.

Des inspecteurs de l'IGAS, dans le cadre d'un bilan d'application de la loi « dite Loi Huriet » n'ont pas manqué de s'interroger¹¹¹⁹ :

- d'une part, « il paraissait difficile de considérer la prescription à un malade qui a besoin d'un produit connu, autorisé, dans les indications retenues par l'AMM comme n'étant pas un acte de soins ».

Les recherches biomédicales leur apparaissaient, en référence à la Déclaration de Manille¹¹²⁰, comme « 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 ». Pour les auteurs de ce rapport, les phases 4 s'intégraient à la conduite thérapeutique, et ne constituaient pas des recherches biomédicales ;

¹¹¹⁵ En 1989, le président du SNIP rappelait aux présidents des firmes pharmaceutiques exploitant en France l'existence d'un code d'autodiscipline proscrivant : « Toute situation qui pourrait s'interpréter comme une sollicitation de prescriptions donnant lieu à avantages ou rémunérations ». R. SAUTIER, Note pour Messieurs les Présidents 22 mars 1989.

¹¹¹⁶ Elles ont commencé à disparaître grâce à la loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 prohibant les avantages en nature ou en espèces procurées par les entreprises aux membres des professions de santé et limitant la possibilité de recevoir des honoraires d'investigateur aux essais « ayant pour objet explicite et but réel des activités de recherche ou d'évaluation scientifique » et répondant à quelques garanties prévues par l'article L.4113-6 CSP. P. JAILLON, Les essais de phase 4 : comment distinguer le vrai du faux, *Lettre du Pharmacologue* 1992, 6, 6-10.

¹¹¹⁷ L'Ordre des médecins a précisé qu'il estimait « inacceptable que les médecins reçoivent, a fortiori qu'ils sollicitent des cadeaux des entreprises pharmaceutiques », CNOM Commentaires du Code de déontologie médicale 1987.

¹¹¹⁸ Depuis 2004, des études de phase 4 font partie des plans de gestion des risques présentés par les spécialités venant d'obtenir l'AMM. Règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments, Art. R.5121-25 CSP.

¹¹¹⁹ F. LALANDE – J.P. DARNIS, *L'expérimentation sur l'homme – La loi du 20 décembre 1988 modifiée – Bilan d'application et perspectives*, IGAS SA/AC/EQ/91 93121, 1991.

¹¹²⁰ Projet conjoint de l'OMS et du CIOMS, Manille 1981, Préambule.

- d'autre part, le souci de moraliser les pratiques, « objectif au demeurant fort honorable », ne relevait pas d'une législation de l'expérimentation sur l'homme mais de dispositions touchant à l'exercice médical et à la prescription de produits remboursés par la sécurité sociale.

Ils préconisaient, par conséquent, que « les dispositions de la loi ne s'appliquent pas à l'emploi de traitements qui utilisent exclusivement des médicaments ayant reçu l'AMM dans les indications qui leur sont reconnues ».

Dans un rapport daté de 1993, Jean-François Mattéi¹¹²¹ observe que « certains industriels de la pharmacie contestent que les essais de médicaments dits de phase 4 se trouvent dans le champ de la loi Huriet. Il est certain que le recueil du consentement des personnes et le passage devant un CCPPRB constituent dans ce cas une contrainte lourde ». Il va par conséquent proposer « d'exclure les recherches de phase 4 du champ de la loi Huriet. En effet, il s'agit là de recherches sur des médicaments ayant déjà reçu une AMM, utilisée conformément aux indications prévues. Cet aménagement ... diminuerait sensiblement le nombre des dossiers à traiter sans altérer la protection des personnes »¹¹²².

Toutefois, postérieurement, considérant que « les contraintes imposées aux phases 4 par leur « assujettissement » à la loi Huriet-Sérusclat sont peu de choses par rapport aux avantages scientifiques et médico-économiques qui en résultent », il se prononcera¹¹²³ finalement en faveur du maintien de « ces essais dans le champ d'application de la loi, sauf à définir de manière plus précise le contenu de la phase 4 ».

Soucieux d'apporter « quelques retouches au dispositif initial », les sénateurs Huriet et Sérusclat¹¹²⁴ vont déposer une proposition de loi dans ce sens. Leur rapport¹¹²⁵ reprenait les objections formulées ci-dessus. Il est remarqué que « ce n'est pas en effet parce qu'un médicament aura obtenu une AMM que les essais pratiqués seront sans risque pour l'homme ... Dès lors, la pharmacovigilance, qui consiste en une activité de veille, d'observation des éventuels incidents découlant de la prescription en grandeur réelle d'un médicament ayant

¹¹²¹ J.F. MATTEI, Rapport à Monsieur le Premier Ministre sur l'éthique biomédicale, 15 novembre 1993.

¹¹²² J.F. MATTEI relève également que l'exclusion des études d'épidémiologie du champ d'application de la loi Huriet avait pour conséquence qu'elles n'étaient soumises à aucune réglementation, ce qui lui apparaît regrettable.

¹¹²³ J.F. MATTEI, Rapport fait au nom de la commission des affaires culturelles familiales et sociales sur la proposition de loi adoptée par le Sénat tendant à modifier le livre II du CSP, AN 8 juin 1994.

¹¹²⁴ Ils vont rappeler que l'objet d'une recherche biomédicale est défini comme « le développement des connaissances biologiques ou médicales », ou « la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition », ce vers quoi tend une étude de phase 4.

¹¹²⁵ C. HURIET, Rapport sur la proposition de loi tendant à réformer la loi n° 88-1138, Sénat 6 avril 1994.

déjà obtenu une AMM, sera donc naturellement exclu du champ d'application de la loi¹¹²⁶. En revanche, un essai organisé sur un tel médicament, qualifié de phase 4, entrera dans le champ d'application de la loi dans la mesure où, toute activité de recherche revêtant un caractère spécifique par rapport à la relation thérapeutique habituelle, il présente un risque pour les personnes qui s'y prêtent ».

Le SNIP¹¹²⁷, de son côté, consulté sur la proposition de loi, avait jugé « opportun de ne pas exclure (les essais de phase 4) du champ de la loi ». Initialement considérés comme de qualité généralement médiocre, les essais de phase 4 avaient gagné par l'application de la loi Huriet-Sérusclat une crédibilité scientifique et un renforcement de leur qualité, y compris « sur un plan éthique ».

Les représentants de l'industrie pharmaceutique considéraient que « l'exclusion du champ de la loi aurait probablement pour effet une baisse de la qualité de ces recherches, avec comme corollaire des difficultés pour les utiliser dans le cadre de l'enregistrement des médicaments, tant en France qu'à l'étranger ».

La demande visant à sortir les essais de phase 4 du champ d'application de la loi avait évidemment pour finalité de permettre à l'investigateur de s'affranchir, dans une telle situation, de son obligation d'informer la personne et de recueillir son consentement informé exprès et écrit, sous le motif qu'utilisant des médicaments ayant fait l'objet d'une AMM dans le protocole expérimental, la situation est, en fait, celle de la thérapeutique courante.

Une précision nécessaire, les essais de phase 4 pris en considération par certains objecteurs ne sont pas les « études commerciales » à l'initiative d'un laboratoire pharmaceutique, mais les grands essais internationaux, entrepris par des investigateurs institutionnels¹¹²⁸ à l'initiative de sociétés savantes ou d'organismes de recherche, et programmés pour répondre à une question de santé publique (par exemple la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde). Ces essais exempts de finalité commerciale sont en constant développement. Ils ne visent pas une spécialité pharmaceutique donnée, mais des stratégies ou des alternatives thérapeutiques.

¹¹²⁶ La commission des affaires sociales du Sénat a, à cette occasion, relevé que « lorsque les recherches épidémiologiques ont pour objet le seul recueil d'informations, elles n'entrent pas dans le champ d'application de la loi ».

¹¹²⁷ Observations et propositions du SNIP sur la proposition de modifications de la loi du 20 décembre 1988 sur la recherche biomédicale, 1^{er} mars 1994.

¹¹²⁸ Cette question relative aux phases 4 va réapparaître dans les dispositions du règlement n° 536/2014 sous la qualification de « essai clinique à faible niveau d'intervention », où les médicaments expérimentaux « sont utilisés conformément aux conditions de l'AMM ». Une des caractéristiques des essais à faible niveau d'intervention est que le consentement du participant est dit « simplifié », c'est-à-dire que « le participant potentiel après qu'il a été informé, ne s'oppose pas à sa participation à l'essai clinique ».

Section 2. Une intervention catégorielle réussie

§1. Dans la perspective de la transposition de la directive Bonnes Pratiques Cliniques¹¹²⁹, un regroupement des mécontents

La directive dite Bonnes Pratiques Cliniques qu'il va s'agir de transposer en droit interne découle des Bonnes Pratiques Cliniques ayant fait l'objet d'un consensus entre les participants à la conférence *ICH*. Elle a pour but de fixer « des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques effectués sur des êtres humains et portant sur les médicaments définis à l'article 1 de la directive n° 65/65 CE », sachant que « la présente directive ne s'applique pas aux essais non interventionnels »¹¹³⁰.

Un essai clinique de médicament, selon la directive, est « toute investigation menée chez l'homme afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité ». Soient les essais de phases 1, 2, 3 et 4, ou, autrement dit, les essais thérapeutiques et les essais cognitifs.

Ce sont les propriétés qu'il importe de déterminer comme préalable à une demande d'AMM. Mais le verbe « confirmer » conduit à considérer que les dispositions concernent également des essais réalisés postérieurement à l'AMM, à l'initiative d'un industriel, ou dans le cadre d'une recherche institutionnelle visant à déterminer la place de telle stratégie thérapeutique dans le traitement ou la prévention de telle maladie. L'expression « plusieurs médicaments » désigne un traitement en association de différentes spécialités titulaires d'une AMM, comparé à une autre association ou à une spécialité utilisée seule.

¹¹²⁹ Directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001.

¹¹³⁰ La directive n° 65/65 du 26 janvier 1965 concerne le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des différents Etats membres, et tout particulièrement (mais non limitativement) les conditions de leur AMM.

Dès la publication de cette directive, les industriels de la pharmacie établis en Europe vont en appliquer les dispositions, sous le contrôle de l'autorité européenne compétente, avec le concours des autorités des différents Etats membres dans les procédures d'AMM centralisées ou de « reconnaissance mutuelle » et sous la pression des inspections réalisées dans chaque Etat membre. Ce, pour les sociétés de droit français, sans en attendre la transposition en droit interne. Au reste, les mesures déterminées par ce texte européen diffèrent peu des « normes adoptées par les industriels », en France comme dans d'autres Etats du monde occidental.

Conséquence, les études comparatives mises en place par les industriels ne sont méthodologiquement que peu impliquées¹¹³¹ à part l'exemption prévue par la directive pour les « essais non interventionnels¹¹³² : « étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'AMM. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients, et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies ».

Toutefois, même si, dans son ensemble, la directive n'apporte que peu de nouveautés par rapport aux dispositions législatives et réglementaires du droit français, elle nécessite d'être transposée, le choix ayant été fait d'une transposition par voie législative. Dans cette perspective, certains médecins chercheurs ayant en vue leurs activités institutionnelles, des représentants de sociétés savantes, voire même des associations de malades vont s'employer à faire valoir leurs souhaits de modifications de la loi Huriet-Sérusclat.

L'activité de sensibilisation des parlementaires va apparaître de façon publique par la rédaction d'une « plateforme » commune de propositions¹¹³³.

Les rédacteurs de cette plateforme, rappelant que « l'amélioration de la santé publique passe par la progression des connaissances, missions prioritaires de la médecine », constatent que la loi « dite Huriet-Sérusclat » et la réglementation « conçues initialement pour permettre l'évaluation et l'enregistrement en France des médicaments innovants ne sont pas adaptées à

¹¹³¹ Postérieurement, la difficulté progressive de mettre en place des études de phase 4 « commerciales » liée à la prohibition des avantages versés par les firmes aux médecins va conduire celles-ci à les remplacer par des « observatoires », profitant ainsi de l'exemption relative aux essais non interventionnels.

¹¹³² Les études répondant à cette définition sont celles sorties du champ d'application de la loi Huriet dès 1990 à l'initiative de l'INSERM (études de pharmaco-épidémiologies rétrospectives comme prospectives).

¹¹³³ Plateforme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organismes et associations de malades adoptée par le Conseil d'Administration de la société de réanimation de langue française, 23 mai 2000, In Med/Science 2001, 17 : 1031-1033.

de nombreuses situations qui entrent pourtant dans son champ d'application, considérablement élargi lors du débat parlementaire de 1988 ».

Se réclamant de l'avis n° 58 du CCNE¹¹³⁴, les signataires de la plateforme proposent une procédure allégée pour les « essais visant à comparer les traitements, tests diagnostiques ou dispositifs déjà autorisés ... et pour lesquels aucune contrainte particulière ne serait requise » s'ils étaient utilisés conformément à leur autorisation en dehors d'une situation d'essai ... « sous la réserve qu'il n'y ait aucun risque ou inconvénient supplémentaire lié à

¹¹³⁴ Dans son avis n° 58 (12 juin 1998) relatif « au consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche », le CCNE rappelle que, de nos jours, il n'est pas concevable d'intervenir médicalement sur un être humain sans son consentement préalable précédé d'une information « honnête et complète ».

Toutefois, remarque-t-il, demeure un décalage entre l'unité des principes affirmés et l'hétérogénéité des pratiques. Le passage de l'éthique médicale téléologique (principe de bienfaisance) vers l'éthique médicale déontologique (principe du respect de l'autonomie des personnes) est encore inachevé. Le comité relève une intrication entre les actes de soins et les actes de recherche, constituant, selon lui, la caractéristique majeure de la médecine scientifique.

Des personnes malades sont mises à contribution pour permettre l'acquisition de données, sur qui sont testées des hypothèses physiopathologiques ou thérapeutiques (essai clinique). Ces personnes ne sauraient être contraintes de participer à un essai clinique, ni être enrôlées à leur insu. Le consentement exprès est exigible, parce « qu'aucune nécessité thérapeutique ne justifie l'imposition à un malade d'un protocole de recherche », sauf le cas particulier de l'absence de recours thérapeutique*.

En matière de consentement, le CCNE passe en revue les particularités des incapables, identifiant l'incapacité à consentir « de droit » et « de fait » consécutive à une altération mentale dite « incapacité », à l'anglo-saxonne. Ce sont les mineurs, majeurs protégés, situations d'urgence (la modification de l'article L.209-9 CSP, effectuée en 1994 remplace « proches » par « famille »). Le comité remarque que, selon lui, dans la loi dite Huriet, les catégories « avec » et « sans bénéfice individuel direct » ne sont pas clairement définies, un essai « avec » devrait faire mention, dans son protocole, du « bénéfice que peut attendre le participant ».

Ceci étant dit, dans ses recommandations, le CCNE prend quelques distances avec les principes affirmés. Il considère que la frontière entre soins et recherche est poreuse, les principes sous-tendant le consentement ayant la même finalité dans l'une et l'autre des deux situations, le respect de la personne. Certaines dérogations doivent pouvoir être envisagées (par exemple dans la situation d'urgence).

La différence existant entre recherche et évaluation devrait être clarifiée, et dans certains cas, les contraintes législatives devraient être allégées. Le comité reprend les deux analyses couramment pratiquées, pour les uns, la finalité directe d'un essai est l'acquisition ou la validation de connaissance, la finalité thérapeutique venant en second, pour d'autres, la recherche a but thérapeutique comprend un bénéfice individuel direct pour la personne, lié au fait que, dans le cas d'un protocole de recherche, le suivi médical est conduit avec plus de rigueur scientifique que dans la situation purement thérapeutique.

On peut regretter qu'ainsi le CCNE ne confirme pas l'autonomisation de la recherche biomédicale vis-à-vis de la situation de soins que réalise la loi Huriet, et prête le flanc à des revendications visant à reprendre la confusion antérieure à la loi entre soins et recherche.

*Le CCNE prend ici en référence l'article 16-3 du Code Civil dans sa rédaction issue de la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994** « Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir » ... Il va de soi que les essais sans bénéfice individuel direct, autorisés par la loi Huriet, ne sont pas mis en place par nécessité thérapeutique pour la personne. D'où une difficulté s'installant ainsi entre cette disposition du Code Civil et l'article L.209 du Code de la Santé Publique.

**Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. Partie de l'ensemble intitulé « lois de bioéthique », avec la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des produits du corps humain, et la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

l'étude »¹¹³⁵. Pour ce type de situation, il conviendrait « d'inscrire le régime de responsabilité dans le droit commun ».

L'obligation de fourniture gratuite des médicaments et du paiement du surcoût lié à la recherche « devrait pouvoir être levée lorsque la recherche concerne un traitement ou une procédure déjà autorisé, dans les indications de leur AMM, et dont le patient a de toute façon besoin ». « Dans ces situations, le promoteur est en fait habituellement institutionnel : hôpital le plus souvent, société savante ou association ». L'investigateur prend, en fait, l'initiative de la recherche (rôle que la loi attribue au promoteur) sans assumer les conditions préalables à sa mise en œuvre.

Relevant que la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki n'en fait plus mention¹¹³⁶, les auteurs demandent la suppression de la distinction des essais « avec » et « sans bénéfice individuel direct » « remise en question au plan international », cette dernière affirmation s'avérant discutable.

Parallèlement, les signataires souhaitent « un renforcement du rôle des CCPPRB » notamment dans l'évaluation scientifique des projets et l'appréciation de la balance bénéfique/risque des études. Pourrait leur être confiée « une approbation » des essais visant à comparer les traitements validés, le suivi de tels projets relevant également de leur mission¹¹³⁷.

S'agissant des « situations d'incompétence des patients dont l'altération des fonctions cognitives ne leur permet pas de consentir » (sic), les signataires demandent la possibilité de leur substituer « une personne de confiance désignée à l'avance par le patient lui-même, ou à défaut, un membre de sa famille ». Ceci en particulier, en réanimation, gériatrie, pédiatrie, psychiatre, neurologie, y compris dans le cas d'une « étude à visée cognitive » ... « Il est en effet certainement non éthique, voire absurde, de priver du bénéfice de la recherche biomédicale les populations de patients les plus vulnérables et qui, précisément, en auraient le plus besoin ».

Le législateur va tenir compte de ces demandes en introduisant, dans la loi du 4 mars 2002¹¹³⁸, une dérogation pour les recherches sans bénéfice individuel direct. Celles-ci, dès

¹¹³⁵ Retour de la problématique des phases 4 s'agissant du médicament.

¹¹³⁶ Déclaration d'Helsinki, version Somerset West 1996.

¹¹³⁷ Le modèle américain de l'IRB est ici pris en référence, permettant d'exclure ces recherches du pouvoir de police de l'AFSSAPPS.

¹¹³⁸ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. (L'article 15 complétant l'article L.1124 CSP). Cette modification est introduite par l'intermédiaire d'une loi « relative aux droits des malades », donc ne concernant que les situations de soins, situations n'étant par conséquent pas des situations de recherches biomédicales.

lors qu'il s'agit « d'épidémiologie, de génétique, de physiologie, de physiopathologie, peuvent être réalisées par des professionnels de santé dans leur lieu d'exercice habituel, lorsque ces recherches ne nécessitent pas d'actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité médicale », au lieu de nécessiter un lieu autorisé par l'autorité compétente.

D'autre part, en cas de recherches à mettre en œuvre dans des situations d'urgence ne permettant pas de recueillir le consentement préalable de la personne, le protocole peut prévoir le consentement de membres de sa famille¹¹³⁹ ou à défaut l'avis de la personne de confiance instauré par cette même loi¹¹⁴⁰. Ces deux dispositions sont placées sous le contrôle du CCPPRB.

§2. Le rapport Lemaire, un document clef

I) Les investigateurs institutionnels ont trouvé un relais

Parallèlement, l'ensemble des points de vue exprimés dans cette plateforme ayant été transmis au ministre de la Santé, celui-ci¹¹⁴¹ confie au professeur François Lemaire¹¹⁴² un rapport relatif à d'éventuelles modifications de la loi dite Huriet¹¹⁴³.

Ce rapport est particulièrement intéressant à considérer :

¹¹³⁹ Lors de la révision de 1994 (loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 modifiant le Code de la Santé Publique relativement à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches médicales), le mot « proches » figurant initialement dans l'article L.209, jugé trop vague, a été remplacé par « famille », les membres de la famille étant tenus pour les « protecteurs naturels » d'une personne. Mais beaucoup d'investigateurs préféreraient « proches » dont les liens d'affection peuvent être plus protecteurs que les liens de parenté et plus souvent présents dans l'urgence.

¹¹⁴⁰ Art. L.1111-6 CSP : « Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin ». L'article 15 de la loi du 4 mars 2002 modifie dans ce sens l'article L.1122-1 CSP : après les mots « que seul sera sollicité (l'avis) des membres de sa famille s'ils sont présents ». Sont insérés les mots « et à défaut l'avis de la personne de confiance ».

¹¹⁴¹ Bernard Kouchner (ministre du 6 février 2001 au 6 mai 2002), médecin, puis, lors de la remise du rapport, Jean-François Mattéi (ministre du 7 mai 2002 au 31 mars 2004), médecin.

¹¹⁴² L'un des instigateurs de la plateforme. F. LEMAIRE – A. LANGLOIS – H. OUTIN – S. RAMEIX, Recherche clinique en réanimation – Problèmes liés à l'application de la loi du 20 décembre 1988, Réanim. Urg. 2000, 9 : 215-223.

¹¹⁴³ F. LEMAIRE, La protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la loi Huriet à la directive européenne, Rapport au ministre de la santé 2002.

- parce qu'il va conditionner les évolutions de la législation française relative à l'expérimentation humaine, jusque dans ses récentes dispositions, tout du moins en ce qui concerne les recherches institutionnelles ;

- parce qu'il reprend les critiques des médecins investigateurs, s'agissant de leur participation à ce type de travaux scientifiques, ce, jusque et y compris dans leurs erreurs ou leurs difficultés d'interprétation ;

- parce que, selon l'usage propre à ce milieu professionnel, il tire ses références et les motivations de ses critiques tout à la fois des pratiques scientifiques internationales, de textes émanant de sociétés savantes, de la littérature anglo-saxonne et d'éléments de droit ou de doctrine juridique. Ceci au nom du « pragmatisme »¹¹⁴⁴, dans le but de faciliter les travaux scientifiques nécessairement assimilés au progrès ;

- parce que son auteur va bénéficier d'une longue proximité avec les cabinets des ministres de la Santé successifs¹¹⁴⁵, jusqu'à rédiger un projet de loi présenté ensuite comme une proposition émanant du député Olivier Jardé¹¹⁴⁶.

Le rapporteur trace tout d'abord un panorama de la recherche clinique des années 2000, constatant « qu'à côté de la recherche promue par l'industrie pharmaceutique, s'est amplifiée, depuis une dizaine d'années, une recherche clinique de qualité, aussi bien thérapeutique que physiopathologique, promue par des institutions publiques et par divers organismes, et financée par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), ou d'autres institutions publiques ou privées ». Il relève que « c'est de ce milieu que se sont exprimées les demandes les plus insistantes d'aménagement de la loi, résumées dans une plateforme transmise en 2001 au ministre de la Santé ».

Aux yeux de ces professionnels (comme à ceux du rapporteur), la loi Huriet et les décrets qui l'accompagnent provoquent « l'insatisfaction persistante des investigateurs et des promoteurs institutionnels ». Ceux-ci ont régulièrement dénoncé « la rigidité des décrets d'application », le caractère « inadapté et inutilement dissuasif » du dispositif « pour de nombreuses recherches sans risque¹¹⁴⁷, ou pour les comparaisons de pratiques ou de traitements déjà validés ».

¹¹⁴⁴ Pragmatisme : doctrine qui donne la valeur pratique comme critère de la vérité, Dictionnaire Robert 2004.

¹¹⁴⁵ « Il est deux types de conseillers ministériels, les chiens et les chats, les uns sont attachés au ministre, les autres au ministère » - A. SANTINI, ancien ministre.

¹¹⁴⁶ Ainsi que cela sera souligné par certains sénateurs lors des débats relatifs à la loi dite Jardé.

¹¹⁴⁷ Le rapporteur cite pour illustrer cette critique l'exemple d'un simple prélèvement de sang réalisé à des fins de recherche. Pour spectaculaire que soit cet exemple, il n'en est pas moins erroné. Pour le rapporteur, comme

Le rapporteur rappelle un principe dont l'importance est insuffisamment perçue par beaucoup de médecins persistant à considérer un traitement expérimental comme une forme particulière de l'exercice de la médecine : « la finalité de la recherche médicale est de produire de la connaissance généralisable »¹¹⁴⁸. Elle a pour but initial de produire des données scientifiquement utilisables, même si, parallèlement, elle conduit à prodiguer des soins à des personnes ».

Toutefois, souligne-t-il, force est de reconnaître que le texte initial n'a été « envisagé que sous l'angle des études concernant les médicaments initiés par l'industrie pharmaceutique ». Il en est de même pour « les Bonnes Pratiques Cliniques publiées en 1987 par le ministère de la Santé ».

« Sont ainsi légitimes les exigences concernant les médicaments eux-mêmes, le monitoring de l'étude aussi bien que la prise en charge des coûts de la recherche par l'industriel à l'origine de l'essai », coûts comportant la fourniture gratuite de l'ensemble des lots de médicaments utilisés dans l'essai (médicament expérimenté, médicament comparateur, placebo)¹¹⁴⁹. L'industriel poursuit ainsi l'évaluation d'une éventuelle nouvelle spécialité pharmaceutique, « avec, en cas de succès, une demande d'AMM garantissant à terme pour la firme le retour sur investissement ».

d'ailleurs de nombreux professionnels de la recherche biomédicale, la réalisation d'un prélèvement biologique à des fins scientifiques est *de facto* une recherche biomédicale, souvent sans bénéfice individuel direct, et devrait conduire à la mise en place du dispositif de protection résultant de la loi Huriet-Sérusclat. Le malentendu vient d'une mauvaise interprétation du concept de recherche biomédicale défini comme « les essais en expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain ». Un prélèvement de sang destiné à permettre un travail scientifique sur tel composant de ce liquide, ou un dosage de telle substance, n'est pas une recherche biomédicale. Ce du simple fait que le travail scientifique n'est pas réalisé SUR l'être humain, mais AVEC sa participation en tant que fournisseur du matériau biologique nécessaire à l'évaluation. Dans une telle situation, la protection de la personne repose sur la qualification du préleveur pour pratiquer une ponction veineuse. Il va de soi que la personne sur qui est prélevé l'échantillon biologique doit être informée de la raison du prélèvement et de sa destination, et peut refuser tout à la fois le prélèvement et l'emploi de l'échantillon biologique. Dans le cas où l'échantillon est prélevé en supplément à un prélèvement ayant une finalité thérapeutique et réalisé dans le cadre de l'exercice de la médecine, la personne doit être informée de l'existence de ce prélèvement supplémentaire et de sa destination, avec le pouvoir d'accepter ou de refuser. Un prélèvement de sang peut être réalisé dans la perspective d'une étude génétique, ce qui implique une information particulière de la personne sur qui il est réalisé, et ce prélèvement susceptible d'être conservé en biobanque, cette conservation nécessite également une information spécifique.

¹¹⁴⁸ Principe rappelé dans l'article L.209-1 CSP : « Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales sont autorisés dans les conditions prévues ... », comme dans l'article L.209-2 CSP : « Aucune recherche ne peut être effectuée sur l'être humain ... si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens d'améliorer sa condition ».

¹¹⁴⁹ Art. R.2038 CSP : « Les objets ou matériels, ainsi que les médicaments ou produits sont fournis gratuitement pendant le temps de l'essai par le promoteur. Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiques requis par le protocole de l'essai » ... de même que les frais supplémentaires de fonctionnement qui en découlent pour un établissement public ou privé.

« Pour logiques qu'elles soient dans le contexte de la recherche promue par l'industrie pharmaceutique, ces dispositions ne s'appliquent qu'avec difficulté à la recherche promue par des institutions publiques ». Ceci concerne les évaluations des stratégies ou les comparaisons ou des combinaisons de produits pharmaceutiques déjà sur le marché, les études de physiopathologie, d'épidémiologie ou de génétique ...

Vis-à-vis des essais à promotion industrielle, le rapporteur identifie des différences caractérisant les recherches institutionnelles, touchant à la finalité (la recherche institutionnelle vise la publication de travaux), la promotion (l'initiative du projet étant, en réalité, le fait de l'investigateur), les budgets mobilisés (plusieurs dizaines de millions versus quelques centaines de milliers de francs)¹¹⁵⁰. Et « beaucoup de ces recherches étant sans risque¹¹⁵¹, le monitoring peut être allégé, quelque fois considérablement ».

Les critiques formulées et les propositions de modifications en découlant seront l'objet des dispositions principales d'une future loi.

II) Des propositions de modifications simplificatrices

Les premières difficultés résultent de la distinction « avec et sans bénéfice individuel direct »¹¹⁵².

Le texte initial énonçait : Article L.209-1 CSP « les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique, toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont sans finalité thérapeutique ». Le consentement éventuel de la personne sollicitée

¹¹⁵⁰ Le passage à l'euro date du 1^{er} janvier 2002, mais la devise figurant ici est celle citée dans le rapport.

¹¹⁵¹ Le rapporteur fait ici mention d'une « échelle graduée de monitoring fonction du risque encouru par les patients (ou les volontaires) (sic) au cours de l'étude » sur laquelle nous reviendrons.

¹¹⁵² Cette difficulté a été également soulevée par Anne Fagot-Largeault rendant compte d'une étude sur « l'impact de la loi Huriet ».

In Les pratiques réglementaires de la recherche clinique : bilan de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Méd/Science 2000, 11, 16 : 1198-1202.

Question abordée lors des XIV^{èmes} journées de pharmacologie clinique, en octobre 1998 : « La qualification avec bénéfice individuel direct (BID) ou sans bénéfice individuel direct (SBID) est lourde de conséquences, notamment du fait de la trop grande complexité des autorisations de lieu prévues pour les essais SBID. La notion de bénéfice est incertaine, et, pour une étude donnée, plusieurs instances revendiquent la décision de qualification. Par ailleurs, la réglementation exclut de facto de ces recherches SBID tous les cabinets médicaux et centres de soins libéraux » ... « Le texte de loi visait initialement à encadrer des essais de nouveaux médicaments. Il était naturel qu'il distingue le cas du volontaire (à qui l'essai n'apporte pas de bénéfice pour sa santé) de celui du malade (pour qui on espère que le nouveau médicament sera bénéfique). Mais le champ d'application de la loi a été élargi. Les études physiopathologiques effectuées sur des malades, les études faites sur des échantillons biologiques, les études comportementales sont sans BID mais s'accommodent mal de procédures conçues pour assurer la sécurité des essais de phase 1 ». In C. Funck-Brentano – R. Brouard, Comment les structures institutionnelles peuvent-elles rendre plus opérationnelle la recherche clinique en France, Thérapie 1999, 54 : 479-48.

nécessitait en préalable une information (art. L.209-9 CSP) portant sur « l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée, les contraintes et les risques prévisibles¹¹⁵³, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, l'avis du CCPPRB ».

Il suffisait de préciser, s'agissant de l'objectif et de la méthodologie que l'étude envisagée avait, ou n'avait pas de finalité thérapeutique directe.

A la suite de l'intervention d'associations de malades, dès 1990, la dénomination a été modifiée : « finalité thérapeutique » étant remplacée par « bénéfice individuel direct ». Le changement conduit à une modification notable du sens du texte. Il est possible d'affirmer que la « finalité », dans le champ de la médecine, est évidemment thérapeutique. Mais, en revanche, les recherches ne peuvent pas fonder l'existence d'un bénéfice individuel puisque, précisément, il s'agit de tester une hypothèse, l'existence ou l'absence de ce bénéfice.

Il en résulte un changement de l'article L.209-9 CSP relatif au consentement, l'information devant préciser « les bénéfices attendus », ce pour la personne, « celle-ci », ce qui ne tient aucun compte du fait qu'une recherche ne se réalise pas sur une personne, mais sur une population, à la différence de la protection qui doit, elle, être personnalisée, et que le bénéfice, ou son absence, s'apprécieront sur cette population, en moyennes.

Dès lors, tout repose sur le sens donné au verbe « attendre ». Selon le dictionnaire¹¹⁵⁴, la signification de ce verbe est « compter sur, espérer », définition qui ne comporte aucunement une certitude, une garantie de bonne fin. Il en est toutefois de même lors d'un traitement donné dans le cadre d'une prescription médicale d'une spécialité titulaire d'une AMM, dont il a été exposé plus haut qu'elle ne comporte qu'une probabilité de bénéfice thérapeutique et de sécurité d'utilisation¹¹⁵⁵. Mais dans ce cas l'hypothèse de bénéfice a fait l'objet d'une validation avant la mise sur le marché, sur la population à laquelle le produit testé a été administré.

Il apparaît cependant évident que le changement de mot intervenu dans la rédaction de l'article L.205-1 CSP et sa conséquence en matière d'information pose, en pratique, une difficulté et induit un contresens.

¹¹⁵³ Art. L.209-18 CSP : « les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisées à ce titre par le ministre ».

¹¹⁵⁴ Dictionnaire Robert 2004.

¹¹⁵⁵ Il est alors curieux de trouver sous la plume de pharmacologues cliniciens ou d'investigateurs qu'il existe, lors d'un essai, une difficulté liée au fait « que la notion de bénéfice est incertaine ». Elle l'est nécessairement, puisque le but de l'essai est de l'évaluer.

La difficulté est liée à la répartition en plusieurs groupes (au moins deux) : la randomisation, le groupe contrôle, le placebo, « dogmes¹¹⁵⁶ aujourd'hui inébranlables de la recherche médicale », selon le rapporteur, conduisant à l'appréciation d'une éventualité de bénéfice et créant des facteurs d'inégalités entre les personnes participant pour l'un des groupes d'une part, pour les malades futurs de l'autre. La loi précise un bénéfice au singulier, là où le bénéfice attendu ne peut être évoqué qu'à titre collectif. Le véritable objectif de la recherche ne peut pas être le bénéfice du patient qui s'y soumet mais le progrès médical qu'elle tente de valider. « La légitimité de la recherche sur l'homme ne se fonde pas sur le bénéfice que le sujet qui s'y prête en tirerait, mais bien au contraire sur l'incertitude que l'essai va s'efforcer de lever », précise le rapporteur. Il est regrettable qu'il poursuive que « le risque, lui, est bien individuel », l'appréciation de celui-ci répondant aux mêmes hypothèses statistiques que le bénéfice. Si la protection de la personne est à personnaliser, le risque, lui, demeure collectif.

Quoiqu'il en soit, il n'est pas contestable qu'à partir du moment où la loi s'exprime au singulier, lorsque la méthodologie considère le risque comme une éventualité évaluable sur des populations, il en résulte une difficulté d'information pour l'investigateur et de compréhension pour la personne. Ceci tout aussi bien pour les recherches à promotion industrielle qu'institutionnelle.

L'absence de finalité thérapeutique, comme de bénéfice individuel, définissait initialement les essais dits de « phase 1 » ou « sur volontaires sains », point de départ des travaux parlementaires ayant conduit à la loi Huriet. Celle-ci les autorise, sous certaines conditions, en particulier l'autorisation de lieu. Notamment, parce que le législateur les a considérés comme présentant davantage de risques que ceux dont ils sont différenciés, les essais dits « avec bénéfice individuel direct ».

Mais « l'encadrement rigoureux que la loi a mis légitimement en place pour cette recherche bien spécifique n'est pas adapté à d'autres types de recherche SBID, telle la recherche institutionnelle cognitive sur des malades hospitalisés ou la recherche épidémiologique et/ou génétique. Le législateur a fait une règle générale d'un cas bien particulier »¹¹⁵⁷, précise François Lemaire.

¹¹⁵⁶ Dogme : « opinion émise comme une certitude » (Dictionnaire Robert 2004). On ne peut pas considérer que l'utilisation des méthodologies statistiques dans les essais cliniques relève de l'opinion. Il s'agit en fait d'un consensus issu des résultats obtenus en référence à la médecine basée sur les faits, et, en matière d'AMM, d'une obligation réglementaire.

¹¹⁵⁷ Au moment du début des travaux parlementaires, ce qui est considéré ici comme un cas particulier était la question principale.

Il énumère ensuite des exemples de « recherche SBID sans risque », certains de ces exemples ne relevant toutefois pas de cette catégorie sauf précisions complémentaires (prélèvements sur le lieu de travail à la recherche de pesticides, tels que réalisés en épidémiologie)¹¹⁵⁸. Il se focalise alors sur les modifications attendues par les professionnels :

- la levée de l'obligation de recourir à des lieux autorisés¹¹⁵⁹ ;

- les problèmes soulevés par l'obligation d'un consentement. « Juristes ou législateurs (sic) ont régulièrement depuis 1988 dénoncé comme scandaleuse la recherche SBID sans consentement. Mais pourra-t-on toujours aussi facilement interdire la recherche physiopathologique dans des affections aussi graves que l'Alzheimer ou le choc septique, étape indispensable avant toute proposition thérapeutique ? Le poids grandissant des associations de patients permet d'en douter »

- l'intervention des CCPPRB. « De nombreux CCPPRB acceptent en fait la qualification BID dès que le projet est thérapeutique, même s'il n'y a pas de bénéfice individuel clairement identifiable ». Il existe également « de nombreux protocoles comportant de plus en plus souvent des composantes BID et SBID posant le problème de la filière dans laquelle ils devraient être rangés ». De l'avis du rapporteur, ces qualifications devraient être abandonnées, c'est la raison pour laquelle les comités anglo-saxons ont depuis longtemps reçu mission d'étudier isolément le bilan de ce bénéfice/risque pour chaque partie de ces protocoles.

Une fois établis les défauts de cette disposition de la loi, le rapporteur énumère les arguments conduisant à en motiver la suppression. Il évoque pêle-mêle des publications scientifiques anglo-saxonnes, le « Code de Nuremberg »¹¹⁶⁰ où cette distinction n'est pas précisée, la version Edimbourg 2000 de la Déclaration d'Helsinki où elle n'est plus reprise, les « *guidelines* » relatifs aux essais cliniques publiés par l'OMS et le CIOMS en 1982 et 1993 qui n'en font pas mention, de même que l'avis n° 58¹¹⁶¹ du CCNE. Bien que l'article 16-3 du Code Civil soit cité dans le rapport, son auteur n'en tire pas d'argument pour évoquer le caractère devenu illicite des essais sans bénéfice individuel direct de par la loi n° 94-653 du

¹¹⁵⁸ Car réalisés sur des échantillons biologiques et non sur l'être humain.

¹¹⁵⁹ Dérogation partielle organisée par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002.

¹¹⁶⁰ Les essais cliniques, dont il s'agissait de préciser s'ils étaient ou non criminels lors des procès médicaux de Nuremberg, ne présentaient, même s'agissant d'envisager le traitement de certaines pathologies (par exemple, le typhus), aucune intention thérapeutique de la part des expérimentateurs.

¹¹⁶¹ Si l'avis n° 58 critique cette façon de qualifier, l'avis n° 2 l'a retenue.

29 juillet 1994¹¹⁶² : « Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité »¹¹⁶³, ce qui peut se comprendre par : « pour la personne concernée ».

Mais, en revanche, il prend en considération la directive « Bonnes Pratiques Cliniques » qu'il s'agit de transposer en droit national pour relever que celle-ci ne fait nullement référence à l'alternative SBID/BID, pour prendre en considération, à la place, « la balance bénéfice/risque, plus graduée que la distinction BID/SBID, évitant aussi bien la diabolisation de la recherche SBID, sévèrement encadrée dans la loi Huriet, que la justification par le soin de la recherche avec BID, si facilement absolvante »¹¹⁶⁴.

Effectivement, par sa définition des essais cliniques, la directive englobe dans un même texte les essais de phase 1, 2, 3, voire 4, sans aucune différenciation¹¹⁶⁵. S'agissant de la protection des participants, il est précisé : « un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment : les risques et inconvénients prévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs ». Cette balance bénéfice/risque concerne les essais susceptibles d'apporter un « bénéfice ... pour le sujet participant à l'essai » d'une part, et « pour d'autres patients actuels et futurs » d'autre part.

Dans le premier cas, il s'agit d'une étude avec bénéfice attendu par le patient, pour le second d'un bénéfice reporté sur d'autres patients, actuels ou futurs, que le participant. L'alternative demeure en sous-jacence, elle n'est plus individualisée, et ne se traduit plus par un régime particulier affectant l'une ou l'autre des deux situations.

¹¹⁶² Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

¹¹⁶³ La loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique va ainsi modifier l'article 16-3 « ... ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui », la rédaction précédente contrariant notamment le principe des greffes d'organes.

¹¹⁶⁴ Il existe, dans la loi Huriet initiale, une différence du régime de réparation des éventuels dommages liés à la recherche, basé sur la responsabilité objective en cas de recherche SBID, et sur une responsabilité avec présomption de faute du promoteur pour les recherches avec BID. Lors des travaux parlementaires, un régime basé sur la responsabilité objective pour toute recherche avait été estimé financièrement beaucoup trop lourd par les représentants des industriels.

¹¹⁶⁵ L'Académie de médecine prendra position pour l'abandon de la distinction, se félicitant « qu'à cette occasion disparaisse ... une spécificité française absente des autres législations européennes et de la plupart des grands textes internationaux traitant de la recherche clinique et qui s'est, en fait, révélée ambiguë d'interprétation variable, contestée dès la mise en application de la loi, ayant toujours été une source de discussion ». J. ROUESSE, Rapport sur l'encadrement législatif des recherches biomédicales chez l'homme à l'occasion de la transposition dans le droit français de la directive européenne, Bull. Acad. Nale Méd. 2003, 187, Séance du 27 mai 2003.

Il n'est pas sans intérêt de préciser que Jacques Rouesse s'est, dès le début, positionné en défaveur de la loi Huriet (*la loi Huriet menace les études randomisées en cancérologie*, Q.M. 14 janvier 1991), et qu'il est cancérologue, c'est-à-dire praticien dans une spécialité ayant des conceptions bien particulières en matière d'essais cliniques, notamment s'agissant de l'information des malades lors de la mise en place des phases 1, plus essais de toxicologie que recherches présentant un bénéfice thérapeutique, mais souvent évoqués comme une ultime chance à couvrir chez des patients considérés comme en « phase terminale ».

La raison principale motivant la demande d'abandon de la catégorisation avec ou sans BID est qu'elle distingue « inutilement » la situation française dans les essais multicentriques internationaux, par une particularité « franco-française »¹¹⁵², donc nécessairement parasite et condamnable. Pour demander l'abandon de la distinction avec ou sans BID, le rapporteur s'est basé sur la considération de l'obsolescence prétendue du concept¹¹⁶⁶.

III) Un retour en arrière s'agissant du consentement

A propos du consentement, le rapporteur va opposer les intérêts de la pratique de la recherche à ce qu'il estime être « la rigidité de l'orthodoxie des juristes ». Les difficultés abordées sont successivement l'éventualité du « patient incompétent », les essais cliniques en pédiatrie, ceux en situation d'urgence.

Est qualifié ici « patient incompétent » un patient « incapable de fait, mais encore capable juridiquement, de façon transitoire ou définitive en raison d'un trouble de ses fonctions supérieures (choc, coma, réanimation, démences, pathologie d'Alzheimer, maladies neurologiques, psychiatriques) ... ». Dans le domaine du soin, il existe une dérogation figurant dans le Code de déontologie médicale¹¹⁶⁷, dans les cas d'urgence médicale lorsqu'il est impossible de joindre les interlocuteurs définis par la loi, les proches pour un malade majeur, les parents ou le représentant légal pour un mineur ou un majeur protégé, s'agissant de traitements envisagés dans l'intérêt du malade.

Dans celui de la recherche biomédicale¹¹⁶⁸, seule la situation d'urgence permet le recours au « consentement de ses proches s'ils sont présents »¹¹⁶⁹. Dans le cas d'une recherche biomédicale effectuée « sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle », le consentement est donné dans le premier cas « par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale », et dans le second « par le tuteur, pour les recherches avec BID ne présentant pas

¹¹⁶⁶ F. LEMAIRE, Recherche avec bénéfice individuel direct ou bénéfice individuel de la recherche, *Thérapie* 2004, 59 (4) : 379-383.

¹¹⁶⁷ - Art. 36 CDM 1995 : « Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas ... Si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus et informés, sauf urgence ou impossibilité ».

- Art. 42 : « Un médecin appelé à donner des soins à un mineur ou à un majeur protégé doit s'efforcer de prévenir ses parents ou son représentant légal et d'obtenir leur consentement. En cas d'urgence, le médecin doit donner les soins nécessaires ».

¹¹⁶⁸ Art. L.209-9 CSP.

¹¹⁶⁹ Si les proches ne sont pas présents, on peut en déduire que l'investigateur peut agir sans consentement immédiat, l'intéressé étant ensuite informé dès que possible, et son consentement demandé pour la poursuite éventuelle de la recherche. On peut également en déduire que la recherche n'est pas possible. La modification résultant de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 précise : « en cas de recherche à mettre en œuvre en situation d'urgence ne permettant pas de recueillir le consentement de la personne concernée, soit le consentement des membres de sa famille s'ils sont présents, soit l'avis de la personne de confiance ».

un risque prévisible sérieux », et dans les autres cas « par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles »¹¹⁷⁰.

Le rapporteur rappelle que « la recherche SBID est interdite depuis 1994 en France dans certaines populations de patients vulnérables »¹¹⁷¹, la loi créant ainsi une injustice « en accordant à certains groupes de patients le bénéfice du progrès médical, et en en privant certains autres, plus vulnérables, sans doute, mais aussi qui ont le plus besoin de ce progrès ».

Il relève la modification intervenant en 2002 relative à la personne de confiance, mais « celle-ci ne serait que consultée, ce qui est certes mieux que informée, mais reste encore loin de l'autorisation de consentir pour autrui qu'exige la recherche biomédicale ». Il cite ici, en contrepoint, l'analyse juridique « orthodoxe »¹¹⁷² exprimée notamment s'agissant du consentement « des proches », ou « des membres de la famille » à la place de celui de la personne concernée, hors d'état d'exprimer sa volonté, du fait d'une situation d'urgence médicale, pour en souligner le caractère rétrograde vis-à-vis des progrès de la médecine.

Cette analyse contestée par le rapporteur est la suivante : « Alors que la personne concernée ne peut exprimer son accord, la loi officialise une règle pour le moins douteuse qui consiste à autoriser quelqu'un à prendre une décision à la place d'autrui, alors que c'est son propre corps qui est en jeu. Chaque fois que le recueil du consentement est impossible à obtenir, aucune recherche ne saurait être possible »¹¹⁷³.

Ou cet autre passage :

« Ou bien le point de vue des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale est fondamental, et l'on ne saurait dès lors s'en passer, par voie de conséquence, chaque fois que le recueil de leur consentement est impossible à obtenir, aucune recherche ne saurait être possible. Ou bien l'organisation de la recherche biomédicale est si essentielle qu'elle l'emporte sur la prise en compte de l'accord individuel, et, dans ces conditions, toute référence au consentement n'est pas nécessaire »¹¹⁷³.

Le rapporteur préconise une « solution pragmatique ... retenue dans les pays anglo-saxons et ceux du Nord de l'Europe, ... le recours à son représentant naturel (la famille ou les

¹¹⁷⁰ Art. L.209-10 CSP. La seule mesure de protection prise en considération est la tutelle, ce qui signifie que les majeurs sous curatelle ou sauvegarde de justice ne bénéficient pas de cette protection supplémentaire, et n'ont pas à être inclus dans une recherche biomédicale.

¹¹⁷¹ Par l'effet de l'article 16-3 du Code Civil dans sa version initiale de 1994.

¹¹⁷² Il s'agit ici des règles de base du Code Civil.

¹¹⁷³ D. THOUVENIN, La loi du 20 décembre 1988 : Loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, Act. Législ. Dalloz 1989, 10^{ème} et 12^{ème} cahiers

proches, qu'ils soient désignés à l'avance par le patient lui-même ou désigné par une instance extérieure) »¹¹⁷⁴.

Cette solution est conforme aux dispositions relatives aux essais en situation d'urgence ne permettant pas le consentement de la personne, ou aux mesures relevant de la tutelle.

En fait, le rapporteur souhaiterait une loi plus compliant que l'état actuel du droit, particulièrement dans le cas des « recherches sur les enfants »¹¹⁷⁵, des recherches en état d'urgence, en cancérologie et dans les « maladies orphelines ».

« Les dispositions actuelles n'ont pas manqué de susciter de fortes réserves dans la communauté médicale inquiète de voir menacer des pans entiers de la recherche ». « Indiquons ici que cette question de « l'*emergency research* » a été l'objet d'intenses débats aux *USA*, après qu'une coalition de sociétés savantes ait publié un manifeste démontrant à quel point l'interdiction de fait de toute recherche lorsque le consentement était impossible n'est pas éthique »¹¹⁷⁶.

Déjà évoqué dans les considérations relatives à la différenciation « avec » et « sans BID », le rôle des CCPPRB doit être, selon le rapporteur, renforcé, comme essentiel pour la sécurité des patients inclus dans un essai, tout particulièrement en matière d'évaluation de la balance bénéfice/risque de chaque partie des protocoles, d'évaluation scientifique du projet de recherche, de suivi de l'essai, conformément à ce qui est « habituellement retenu dans la littérature internationale ». Certes, les comités de protection « ont une mission d'expertise scientifique, mais celle-ci est exprimée sous une forme suffisamment modeste pour qu'elle soit récusée par de nombreux investigateurs ... Il a souvent été reproché aux comités leur absence d'expertise dans certaines disciplines scientifiques ».

« Il faut réaffirmer ici que même si la mission première des CCPPRB est l'appréciation éthique des protocoles, celle-ci ne peut s'effectuer de façon totalement découplée de la validation scientifique »¹¹⁷⁷.

¹¹⁷⁴ Pour la directive n° 2001/20, si le sujet n'est pas en mesure de donner son consentement, est prévue l'intervention de son « représentant légal ». En dehors du « consentement éclairé » du représentant légal, le sujet ne peut être inclus dans la recherche, qu'il s'agisse d'un mineur (art. 4) ou d'un incapable majeur (art. 5).

¹¹⁷⁵ La solution est ici l'autorité parentale, dans l'état actuel du droit.

¹¹⁷⁶ E.A. SINGER – M. MULLNER Implications of the EU directive on clinical trials for emergency medicine: many trials in emergency medicine will not be possible, *BMJ* 2002, 324 : 1169-1170.

¹¹⁷⁷ Cette affirmation du rapporteur est en discordance avec la mission des CCPPRB telle qu'elle fut précisée dans les débats parlementaires « ni comité scientifique, ni comité d'éthique », mais elle correspond à la vision qu'en a la communauté scientifique.

IV) Les questions relatives au financement des recherches

Enfin, prenant en considération les aspects budgétaires des recherches biomédicales, le rapporteur se prononce pour une différenciation des recherches promues d'une part par l'industrie pharmaceutique, et de l'autre par les institutions tels les organismes publics de recherche ou les établissements hospitaliers. Ceci, tout d'abord en matière de monitoring de l'étude (contrôle de données, déclaration des effets indésirables, etc...) de prise en charge des coûts, et de modalités d'application des BPC. « Pour logiques qu'elles soient dans le contexte de la recherche promue par l'industrie pharmaceutique, ces dispositions ne s'appliquent qu'avec difficulté à la recherche promue par les institutions, laquelle ne dispose que de moyens financiers modestes ».

Un autre obstacle économique majeur apparaît au rapporteur, la fourniture par le promoteur des médicaments soumis à évaluation¹¹⁷⁸, la prise en charge des frais liés à d'éventuels fournitures, examens et analyses biologiques spécifiquement requis par le protocole de l'essai, dépenses qui, de toutes façons nécessaires à l'état de santé de la personne, auraient été assumées dans le cadre des soins par l'Assurance maladie.

Section 3. Les effets de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 favorables aux recherches institutionnelles

§1. Un texte exonérant les investigateurs publics du droit commun de la recherche biomédicale

I) Le retour de la référence à l'exercice médical

Prévue, en matière de recherches biomédicales pour « transposer en droit interne la directive n° 2001/20/CE relative aux essais cliniques de médicaments », mais également pour « adapter le dispositif législatif existant¹¹⁷⁹ », la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la

¹¹⁷⁸ Cette question était, à l'époque du rapport, étudiée par la DGS. La solution proposée : un décret modifiant l'article R.2038-1 CSP organisant une dérogation exceptionnelle à la fourniture obligatoire, accordée par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Proposition restée lettre morte.

¹¹⁷⁹ Projet de loi relatif à la politique de santé publique, NOR : SANX0300055L/B1 21 mai 2003.

politique de santé publique organise un système dérogatoire au droit commun des recherches biomédicales. La particularité de ce système est de créer un double dispositif de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, l'un, proche de celui mis en place par la loi Huriet, l'autre semblant voisin de celui inhérent à l'exercice de la médecine. Son article 88 dispose, en effet, s'agissant de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique : « Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherches biomédicales ». Enoncé appelant les restrictions ci-après : « les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas¹¹⁸⁰ :

- aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;

- aux recherches visant à évaluer les soins courants autres que celles portant sur les produits mentionnés à l'article L.5311-1¹¹⁸¹ et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d'Etat, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis consultatif du comité mentionné à l'article L.1123-1. Le protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées ».

La différenciation basée sur l'adjectif « interventionnel » concernant, comme dans la directive européenne, la relation médecin-malade prend ici le sens d'une atteinte à l'intégrité physique de la personne. Celle-ci permet d'identifier les recherches où existe une atteinte à l'intégrité physique qui se différencient de celles résultant de l'exercice de la médecine, s'agissant des actes pratiqués, des produits utilisés et des modalités de surveillance, et qui sont soumises à l'application de la loi. Les autres recherches, soit parce qu'elles sont, en termes d'actes, d'utilisation des produits et de modalités de surveillance voisines de l'exercice médical (soins courants), soit parce qu'elles s'intègrent à l'exercice médical, ne sont pas concernées par son dispositif.

S'agissant des recherches soumises aux dispositions de la loi¹¹⁸², l'une des modifications principales par rapport au dispositif antérieur est la suppression de la distinction

¹¹⁸⁰ L'avant-projet de révision du 27 mars 2003, après avoir défini la recherche biomédicale autorisée dans les conditions de la loi, ne considérait pas « comme telles les études non interventionnelles », c'est-à-dire les études dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, et lorsqu'aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée (études d'épidémiologie, de pharmaco-épidémiologie, et certaines études réalisées dans les plans de gestion de risques postérieurs à l'AMM).

¹¹⁸¹ L'article L.5311-1, dans sa version valide en août 2004, énumère « les produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et les produits à finalité cosmétique » relevant du pouvoir de police administrative de l'AFSSAPS.

¹¹⁸² Dont il n'est plus précisé qu'elles sont des « essais ou expérimentations ».

« recherches avec bénéfice/recherches sans bénéfice individuel direct ». Elle disparaît sans mention spécifique, et cette disparition laisse une trace de façon indirecte dans plusieurs dispositions¹¹⁸³.

En référence au rapport Lemaire précédemment détaillé, les dispositions nouvelles comportent également :

- une modification de la définition du promoteur :

Deux conditions nouvelles sont requises : « qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu »¹¹⁸⁴ disposition permettant de souligner que « le promoteur n'est pas obligatoirement celui qui finance », ce qui ouvre à des instituts privés ou publics la possibilité de se constituer promoteur sans pour autant financer directement la recherche.

Dans son avis du 28 août 2006 aux promoteurs d'essais cliniques de médicament (Mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain), l'AFSSAPS distingue le « promoteur commercial », « tout promoteur d'un essai clinique donné qui s'inscrit, au moment de la soumission de la demande d'autorisation d'essai clinique, dans le cadre d'un programme de développement d'un médicament en vue de l'obtention d'une AMM ou d'une modification de l'AMM existante. Cette définition s'applique également au promoteur d'un essai interventionnel portant sur un médicament déjà commercialisé, à partir du moment où ce promoteur est également le détenteur de l'AMM du médicament expérimenté ».

Cette définition s'oppose à celle du « promoteur non commercial », « tout promoteur d'un essai clinique dont la mise en œuvre, au moment de la soumission de la demande d'autorisation d'essai clinique, n'est pas liée à l'obtention d'une AMM ou à une modification d'une AMM existante. Il s'agit d'un organisme ou d'une personne ne poursuivant pas un but lucratif. En France, il peut s'agir d'un organisme public de recherche, d'une université, d'un établissement public de santé ou d'un établissement de santé privé participant au service public hospitalier, d'un établissement public ou toute autre personne physique ou morale (par

¹¹⁸³ En particulier dans celle relative à l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche, le promoteur assume cette indemnisation « sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant », et non plus selon un régime de responsabilité objective pour les recherches SBID et un régime pour faute présumée pour les autres. On la retrouve également dans l'extension de l'indemnité en compensation des contraintes subies pour l'ensemble de la recherche, comme dans la nécessité d'un examen médical préalable étendu à toutes les recherches, « sauf celles qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale ». Si la qualification « recherches sans bénéfice individuel direct » disparaît des termes de la loi, l'activité correspondante demeure, dans les activités de la recherche pharmacologique.

¹¹⁸⁴ Art. L.1121-1 CSP.

exemple une association de patients) ne poursuivant pas un but lucratif. On parle dans ce cas de « promoteur institutionnel » ou « académique ».

Les définitions relatives à la finalité poursuivie ne sont pas les seules figurant dans les circulaires émanant des autorités administratives. La DGS, elle, définit le promoteur en fonction de la catégorie de recherche envisagée (note du 18 janvier 2001). Les promoteurs sont essentiellement industriels lorsque les recherches portent sur des produits relevant de la compétence de l'AFSSAPS (art. L.5311-1 CSP). Ils sont institutionnels lorsque les recherches concernent la physiologie, la physiopathologie, l'épidémiologie, la génétique ;

- une modification des conditions d'agrément :

Initialement prévue pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, la nécessité d'une autorisation préalable s'étend aux « recherches réalisées en dehors des lieux de soins, ainsi que dans des services hospitaliers et dans tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé lorsque ces recherches nécessitent des actes autres que ceux qu'ils pratiquent usuellement dans le cadre de leur activité, ou lorsque ces recherches sont réalisées sur des personnes présentant une condition clinique distincte de celle pour lequel le service a compétence ». Ceci permet donc, lorsque les recherches nécessitent des actes usuellement pratiqués par un investigateur sur des personnes présentant la condition clinique pour lequel le service a compétence de ne pas avoir besoin d'une autorisation de lieu, disposition favorable aux recherches institutionnelles répondant en général à ces conditions ;

- la mise en place d'une disposition législative conférant aux Bonnes Pratiques Cliniques un caractère obligatoire :

« Les recherches biomédicales portant sur des médicaments sont réalisées dans le respect des règles de Bonnes Pratiques Cliniques » ... mais une modalité particulière est prévue en faveur des autres recherches pour lesquelles « des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par arrêté du ministre sur proposition de l'AFSSAPS »¹¹⁸⁵.

Là encore, régime plus favorable (la recommandation s'avérant moins contraignante que l'obligation légale), utilisable en faveur des recherches institutionnelles ;

- un assouplissement des règles relatives au consentement de certaines personnes protégées :

¹¹⁸⁵ Afin de permettre un contrôle de qualité, « les personnes ... dûment mandatées à cet effet par le promoteur ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, elles sont soumises au secret professionnel ».

a. « En cas de recherche à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité de protection peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance s'ils sont présents »¹¹⁸⁶ ;

b. « Lorsqu'une recherche biomédicale est envisagée sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement et ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique, l'autorisation est donnée par la personne de confiance¹¹⁸⁷, à défaut de celle-ci par la famille, ou à défaut par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables »

c. « Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur un mineur non émancipé, l'autorisation est donnée par les titulaires de l'autorité parentale.

Toutefois, cette autorisation peut être donnée par le seul titulaire de l'exercice de l'autorité parentale présent, sous réserve des conditions suivantes :

. La recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur ;

. La recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ; l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la recherche ».

- le renforcement des rôles du Comité de Protection des Personnes (CPP, remplaçant le CCPPRB) :

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

¹¹⁸⁶ S'agissant d'une recherche effectuée en situation d'urgence, le Tribunal de Grande Instance de Paris a eu à se prononcer sur les faits suivants : un patient apprend par hasard, en juin 2007, au cours d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, qu'il a été inclus, le 1^{er} avril 2007, dans un protocole de recherche en situation d'urgence relative à l'intérêt d'une curarisation systématique précoce. Or, il a été inclus sans le consentement de sa famille, et sans avoir postérieurement été informé, alors que sa fille se rendait à son chevet tous les jours et avait rencontré le médecin investigateur à plusieurs reprises. Le tribunal a considéré le médecin coupable sur le fondement des articles L.1122-1-1 CSP et L.1122-1-2 CSP, l'oubli invoqué par le médecin n'étant pas un fait justificatif. En l'absence de dommage consécutif à la recherche, il a prononcé la dispense de peine. TGI Paris, 31^{ème} chambre, 15 septembre 2010, n° 08168901 05.

¹¹⁸⁷ Entre la situation d'urgence et celle de la personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement, la personne de confiance passe de la deuxième à la première place.

a. l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;

b. la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions, ceci allant dans le sens d'un renforcement de l'aspect scientifique de l'examen du protocole ;

c. l'adéquation des compétences du ou des investigateurs aux conditions du protocole scientifique ;

d. dans le protocole de recherche soumis à l'avis du CPP¹¹⁸⁸ et à l'autorisation de l'autorité compétente, le promoteur indique de manière motivée si la constitution d'un comité de surveillance¹¹⁸⁹ indépendant est ou non prévu ».

Le CPP va devoir être informé, parallèlement à l'autorité compétente, de la survenue d'événements et d'effets indésirables survenant en cours de recherche. « Dans ce cas, le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement »¹¹⁹⁰.

Nouvelle mission, le CPP est « également sollicité en cas de constitution d'une collection d'échantillons biologiques, et en cas d'utilisation d'éléments et de produits du

¹¹⁸⁸ Le changement d'appellation du comité, passant de Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) à Comité de Protection des Personnes (CPP), comportant par conséquent la suppression du mot « Consultatif », et l'obligation, conformément à la directive européenne, de ne pouvoir débiter une recherche qu'avec un avis favorable, a pu conduire certains à considérer que le système mis en place était une double autorisation*, d'une part du comité, de l'autre de l'autorité compétente. C'est oublier qu'il s'agit là d'une procédure classique en droit administratif. L'administration doit obligatoirement consulter le CPP (ce n'est pas le promoteur qui consulte mais l'AFSSAPS par saisine du promoteur). L'autorisation qu'elle donnera ne peut l'être que si l'avis du CPP est favorable. Mais, en cas d'avis favorable, elle n'est pas obligée de donner cette autorisation de recherche. Un éventuel recours ne peut s'exercer sur l'avis, mesure préparatoire, mais sur la décision qui succède. Le comité reste donc « consultatif » malgré la suppression du mot. A retenir qu'aux *USA*, un *IRB* n'émet pas un avis mais donne une autorisation (*approval*).

* Par exemple, in Politique de santé publique et recherche biomédicale, Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, LEEM - DG circulaire 04-0640 15 septembre 2004.

¹¹⁸⁹ Un comité de surveillance peut être mis en place pour des motifs méthodologiques, tels, par exemple, la validation des événements graves rapportés en cours de recherche, ou la garantie du suivi satisfaisant du protocole ...

¹¹⁹⁰ Cette disposition, légitime en matière de protection des personnes, va, dans les faits, se révéler rapidement inapplicable, tant s'agissant de la gestion des faits déclarés dont la finalité n'est pas précisée que du contrôle de l'information des personnes, faute de moyens.

corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné »¹¹⁹¹.

II) Un allègement des contraintes pour les études institutionnelles

La directive de 2001 a trait aux essais cliniques de médicament, la loi du 9 août 2004 concerne, elle, les « recherches biomédicales », « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » sans que soit précisé plus avant le sens de l'expression « recherche biomédicale ».

La loi dispose que des décrets en Conseil d'Etat vont définir les « modalités d'application » de la plupart de ses dispositions. Notamment « les modalités particulières applicables aux recherches biomédicales dont le promoteur est un organisme public de recherche, une université, un établissement public de santé¹¹⁹² ou un établissement privé participant au service public hospitalier ou un établissement public portant sur la fourniture :

- des médicaments bénéficiant de l'AMM¹¹⁹³ ou de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)¹¹⁹⁴ ;

- de certains produits (dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain et de leurs dérivés, des produits de santé autres que les médicaments) ayant reçu une certification européenne ;

- des dispositifs médicaux ne disposant pas de ce certificat et autorisés à titre dérogatoire par le directeur général de l'AFSSAPS.

¹¹⁹¹ Cette disposition est destinée à sortir les chercheurs d'un imbroglio. S'agissant des tests diagnostiques ou de la caractérisation des populations cellulaires, les techniques évoluent très vite. Des échantillons biologiques recueillis dans un cadre méthodologique donné peuvent s'avérer intéressants à reconsidérer dans un autre cadre. Mais il faut alors demander à la personne, source du prélèvement, son consentement à ce nouvel examen. Ce qui s'avérerait souvent difficile (décès, patient perdu de vue) ou conduisant à de longues recherches souvent vaines. L'avis du CPP permet de sortir de cette difficulté. Relevons « qu'en cas de faute du comité dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée ».

¹¹⁹² A retenir la disposition ci-après énoncée : « Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le directeur avant que cette recherche soit mise en œuvre », également énoncée dans l'article prohibant les avantages versés par les firmes pharmaceutiques aux professionnels de santé (art. L.4113-6 CSP).

¹¹⁹³ Réapparaît ici la problématique des études de phase 4 étudiée *supra*.

¹¹⁹⁴ Parallèlement aux ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) existent les RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) depuis la loi n° 2014-892 du 8 août 2014. Elles sécurisent l'usage hors AMM d'une spécialité disposant d'une AMM. L'ATU permet d'utiliser un médicament n'ayant pas encore une AMM en dehors d'une situation de recherche biomédicale.

De façon non explicite, la loi de santé publique organise deux régimes sensiblement distincts aussi bien en termes d'organisation des recherches, en termes de contrôle et d'assurance de qualité des données recueillies, qu'en termes de protection des personnes :

- l'un, répondant au régime le plus contraignant dès lors qu'il s'agit de recherches concernant les médicaments ne faisant pas déjà l'objet d'une AMM ou d'une ATU. Le promoteur est tenu d'observer l'ensemble des dispositions résultant tout à la fois de la transposition de la directive de 2001¹¹⁹⁵ et des dispositions propres au droit français, notamment l'obligation légale d'appliquer les BPC.

Cette disposition suffit à elle seule pour caractériser les essais réalisés par les promoteurs mettant en place un dossier clinique destiné à l'obtention d'une AMM pour une future spécialité pharmaceutique ;

- l'autre, le régime dérogatoire, est constitué par une dispense de l'application de la loi « aux recherches visant à évaluer les soins courants », abordée ci-après.

Toutes les dispositions constituant un allègement du dispositif ne sont en effet utilisables que pour des études institutionnelles, ne poursuivant pas une finalité industrielle et commerciale.

§2. Les exceptions à la loi

I) Comment définir les exceptions

La loi de santé publique transposant la directive de 2001, s'agissant des « recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance », ne fait que reprendre l'article 1 de la directive relative aux essais non interventionnels¹¹⁹⁶ précisant qu'elle ne les concerne pas.

¹¹⁹⁵ La loi réalise effectivement la transposition de la directive, aussi bien du point de vue de la prise en considération du rapport bénéfice/risque, de celui de l'autorisation de l'autorité compétente, du renforcement des droits des patients (minimisation de la douleur des désagréments, de la peur et de tout autre inconvénient prévisible/primauté de l'intérêt de la personne sur ceux de la science et de la société), de la déclaration des événements indésirables et des faits nouveaux, du rôle des « comités d'éthique » ...

¹¹⁹⁶ « Essai non interventionnel : étude dans le cadre duquel le médicament est prescrit de la manière habituelle (AMM). L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire est dissociée de l'inclusion du patient dans

L'apparition de cette catégorie mérite une précision : l'élément sur lequel l'étude est censée ne pas intervenir. En reprenant les termes de la définition, l'étude est non interventionnelle sur la façon dont se réalise habituellement la relation de soins. Le médecin prescrit à un malade qui se présente et en fonction d'un diagnostic, conformément aux règles de l'art, un traitement et des modalités de suivi. Il n'y a pas de tirage au sort d'un produit selon les règles de l'essai contrôlé, avec application du double insu, et sélection des malades éligibles selon des critères d'inclusion et d'exclusion, et de contrôle des effets de la thérapeutique selon des modalités et des fréquences particulières. L'inverse de l'étude non interventionnelle est l'essai contrôlé. Le protocole de l'étude non interventionnelle organise le choix et les modalités de recueil des données utilisées, celles de leur analyse et la durée d'observation, sans entraver le moins du monde la façon qu'aura le médecin de faire son métier de thérapeute.

Cette définition va évoluer, l'essai « interventionnel » devenant celui où se pratique une intervention physique sur le malade, l'essai non interventionnel étant celui ne prenant en considération que des données obtenues sans intervention particulière sur le corps du sujet d'expérimentation. Vont alors s'identifier deux types d'essais interventionnels, en fonction du niveau de risques et de contraintes qu'ils sont censés avoir vis-à-vis de l'exercice médical courant.

Les études non interventionnelles sont donc exclues du champ d'application de la loi, bien qu'elles puissent répondre à la définition d'une recherche biomédicale, comme « pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Mais sont-elles pratiquées sur l'être humain ou avec des données issues de l'être humain lors d'une situation de soins ? La réponse aura varié dans le temps pour être aujourd'hui la deuxième proposition.

Si leur exclusion ne suscite, en fait, pas de question particulière, leur sort ayant été tranché dès la première modification apportée à la loi Huriet-Sérusclat, il n'en est pas de même pour les « recherches visant à évaluer les soins courants ». Celles-ci conduisent à retourner aux travaux parlementaires.

Adoptée en première lecture par l'Assemblée Nationale, le 14 octobre 2003, la rédaction du nouvel article L.1121-1 CSP¹¹⁹⁷ précise, une fois définie la « recherche biomédicale » : « Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas ... » aux recherches non interventionnelles ». Se retrouve ici la définition figurant antérieurement, depuis la loi du

l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée et des méthodes épidémiologiques sont utilisés pour l'analyser ».

¹¹⁹⁷ Article 42 du projet de loi.

4 mars 2002, dans le Code de la Santé Publique, le législateur ayant tiré les conséquences du fait qu'une recherche ne modifiant pas les conditions de la relation de soins ne saurait être qualifiée « recherche biomédicale » *stricto sensu*, et n'est, par conséquent, pas soumise aux dispositions protectrices spéciales organisées par le CSP (cf supra §1-1).

Deux articles complètent cette exemption :

- l'article 46 bis

« Art. L.1125-3-1 : par dérogation aux dispositions prévues par l'article L.1121-1, pour les recherches qui ne portent pas sur les médicaments, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle, et lorsqu'aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée, mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place, l'investigateur peut assumer les fonctions de promoteur ».

Cet article fait état d'une situation se présentant à première vue comme une recherche non interventionnelle, mais dans laquelle l'existence d'un protocole spécifique de surveillance conduit à la qualification de recherche biomédicale *stricto sensu*. Il est dit que l'investigateur peut être également promoteur, termes n'ayant de sens qu'au regard de la situation juridique de « recherche biomédicale ». Le texte comporte un facteur limitant : « la recherche ne porte pas sur les médicaments ». La démarche scientifique sous-jacente ne vise pas à mettre en évidence les propriétés, positives comme négatives, d'un médicament. Ceci ne signifie pas que la recherche ne peut pas porter sur une situation où des médicaments vont être utilisés, par exemple dans le cadre de la comparaison de protocoles de soins. Mais dans ce cas, les médicaments utilisés sont titulaires d'une AMM, et leurs propriétés ont fait l'objet d'une évaluation.

- l'article 46 ter est proposé modifiant ainsi la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978¹¹⁹⁸ relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, par l'insertion de l'alinéa suivant : « Toutefois pour les recherches qui ne portent pas sur les médicaments, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsqu'aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée, mais qu'un protocole spécifique de surveillance est mis en place, la demande de mise en œuvre d'un traitement de données n'est pas soumise préalablement à la saisine de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, à l'avis du comité mentionné à l'article précédent »¹¹⁹⁹.

¹¹⁹⁸ Son article 40-2.

¹¹⁹⁹ Ce comité n'est pas le CCPPRB, mais le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherches dans le domaine de la santé, mis en place près le ministre de la recherche.

Les débats concrétisent très nettement la crainte de certains parlementaires de voir tout système dérogatoire aménagé dans les dispositions initiales de la loi Huriet-Sérusclat utilisé, voire déformé par les firmes pharmaceutiques, dans une « stratégie permettant d’inciter, par des moyens détournés, les prescripteurs à utiliser de nouveaux médicaments ... juste après leur mise sur le marché »¹²⁰⁰.

Le 15 janvier 2004, les sénateurs apportent de nouvelles modifications aux articles 46 bis et 46 ter.

L’article 46 bis insère, après l’article L.1125-3 CSP, un alinéa L.1125-3-1 : « Par dérogation aux dispositions prévues par l’article L.1121-1 CSP¹²⁰¹, pour les recherches autres que celles portant sur des produits mentionnés à l’article L.5311 et figurant sur une liste fixée par décret en Conseil d’Etat, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n’est appliquée mais qu’un protocole de surveillance est mis en place, l’investigateur peut assumer les fonctions de promoteur ».

Les restrictions initialement prévues pour les médicaments s’étendent aux produits de santé, susceptibles de faire l’objet d’études cliniques préalables à une exploitation commerciale.

Cette précision nouvelle fait suite à une remarque du ministre de la Santé relevant que « la distinction entre médicaments et autres produits de santé n’est pas toujours justifiée. Certains produits qui ne sont pas des médicaments peuvent faire courir des risques ».

Il est par conséquent, selon le ministre, plus prudent d’identifier spécifiquement les produits utilisés dans des études non susceptibles de faire l’objet d’une dérogation. Rappelant l’éventualité de « risques » liés à certains produits de santé et aux médicaments, le ministre remet en valeur l’un des moteurs de la loi dite Huriet-Sérusclat : le fait que les recherches peuvent présenter des risques spécifiques. Dès lors, devant des risques particuliers, il faut prévoir des protections particulières, ne pouvant faire l’objet de dispositions dérogatoires.

Les sénateurs proposent également une modification de l’article 42 :

¹²⁰⁰ Nouvel avatar des études dites de phase 4 à visée commerciale.

¹²⁰¹ Il n’est pas fait ici de restriction sur la nature des produits, mais sur les dispositions prévues par le protocole. Celles-ci se rapprochent à s’y méprendre de l’exercice de la médecine.

- « art. L.1121-1 : Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche biomédicale » ».

Puis vient la dérogation :

« les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et lorsqu'aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic et de surveillance n'est appliquée »¹²⁰².

La dérogation concerne donc les études « non interventionnelles ». Mais pas uniquement, car : « sont particulièrement exclues les études réalisées sur des volontaires sains, avec des produits cosmétiques, dont la sécurité d'emploi est établie, utilisés dans les conditions normales d'emploi, ou selon des méthodes reproduisant ces conditions pouvant mettre en œuvre des investigations autres que celles jugées à risque. Sont notamment concernées par cette exclusion, les études visant à apprécier soit l'acceptabilité d'un produit cosmétique par les consommateurs¹²⁰³, soit de confirmer sa performance ».

Outre l'apparition de l'expression « volontaire sain »¹²⁰⁴, dont il serait intéressant de préciser les caractéristiques et la définition juridique, le texte montre que les sénateurs rattachent la dérogation à l'absence de risque encouru par le participant, le motif de la dérogation étant le caractère « établi » de la sécurité d'utilisation du produit testé dans ses conditions normales d'emploi, ou des investigations pratiquées.

Une proposition d'amendement demandant l'inclusion des études « non interventionnelles » dans le dispositif protecteur à mettre en place, contrairement à ce dont dispose la directive européenne, permet au ministre de la Santé et à la commission des affaires sociales du Sénat de rappeler qu'effectivement, la dérogation faite en faveur de ces études dans le projet de loi « est compatible avec les principes (relatifs) ... à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, puisque ... elle porte sur des actes¹²⁰⁵ et des produits¹²⁰⁶ utilisés de manière habituelle. Il ne semble pas nécessaire d'assurer « dans ce

¹²⁰² C'est-à-dire conformément à la situation de soins.

¹²⁰³ Ne bénéficient pas de la dérogation les études visant à apprécier l'éventuel pouvoir allergisant d'un cosmétique sur l'être humain (*patch-tests*, tests épi-cutanés, *prick tests*), car ayant pour but de mettre en évidence un effet clinique indésirable. Les tests dont il est question ici sont les tests dits « de consommateurs » visant à apprécier l'acceptabilité sensorielle de la préparation appliquée sur la peau. De tels tests consommateurs sont également réalisés dans le domaine agro-alimentaire.

¹²⁰⁴ Certains volontaires sains ne le sont que sous réserve d'examen clinique ou para clinique plus poussés.

¹²⁰⁵ Les actes sont ceux de la pratique médicale courante.

¹²⁰⁶ Le produit, doté d'une AMM, est entré dans la prescription en exercice médical.

cas » de protection supplémentaire aux personnes, ni d'imposer de formalités supplémentaires aux chercheurs ».

Il existe donc pour les auteurs de l'amendement une corrélation directe entre la dérogation proposée, et, d'une part le caractère habituel de l'utilisation du produit, d'autre part le caractère habituel des actes pratiqués. La dérogation est donc justifiée par le fait que la situation de recherche ainsi constituée ne comporte pas de différence avec la pratique médicale en matière de risques¹²⁰⁷. Mais les uns et les autres oublient ici la différence de finalité existant entre une recherche et la pratique de la médecine, l'une visant l'acquisition de connaissances nouvelles, l'autre l'intérêt du malade concerné. L'investigateur confondant l'une et l'autre dans une situation de recherche ne bénéficie pas des faits justificatifs relatifs à la responsabilité pénale du médecin.

La dérogation a également pour but d'éviter « d'imposer des formalités supplémentaires aux chercheurs » dans les recherches publiques, puisque les recherches à promotion industrielle ne peuvent bénéficier de la dérogation¹²⁰⁸.

L'habitude de la pratique et de l'usage du produit n'est pas, selon les sénateurs, de nature à faire disparaître les risques, mais ne semble pas permettre d'en faire apparaître de nouveaux¹²⁰⁹.

La députée Irène Tharin¹²¹⁰ présente, lors de la réunion du 3 mars 2004, un amendement visant à exclure de la catégorie « recherches biomédicales » « les prélèvements n'altérant pas l'intégrité corporelle des patients », au motif que « ces actes sont d'ores et déjà exclus dès lors qu'ils sont pratiqués de manière habituelle »¹²¹¹.

La Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée Nationale va le rejeter¹²¹².

¹²⁰⁷ Ce qui ne signifie pas que la pratique médicale ne comporte pas de risque.

¹²⁰⁸ Sauf à porter sur des produits ayant l'AMM, en phase 4.

¹²⁰⁹ Ce qui est méconnaître le champ d'investigation et les raisons de la pharmacovigilance exercée sur les spécialités pharmaceutiques mises sur le marché.

¹²¹⁰ Irène Tharin, députée du Doubs, UMP.

¹²¹¹ L'amendement a pour but de régler la question évoquée *supra* du prélèvement biologique supplémentaire, (le tube en plus), destiné à une évaluation scientifique et réalisé lors d'un prélèvement pratique au cours des soins.

¹²¹² J.M. DUBERNARD, Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales, Assemblée Nationale 10 mars 2004 n° 1473. Jean-Michel Dubernard, député du Rhône, UMP, chirurgien.

II) La similitude recherche « soins courants » et exercice de la médecine

Pour la Commission, l'article 46 bis, concernant « les recherches ... dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle et lorsqu'aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic n'est appliquée » a pour objet de « faciliter la réalisation des recherches portant sur l'évaluation des soins courants hors médicaments, qui doivent bénéficier d'un régime distinct de celui applicable aux nouveaux produits et aux recherches thérapeutiques »¹²¹³.

En effet, les dispositions de la loi du 20 décembre 1988 qui s'appliquent aujourd'hui à l'ensemble des recherches biomédicales¹²¹⁴ ont été initialement conçues pour la recherche en matière de médicaments, et plus particulièrement pour les études réalisées en phase 1 sur des volontaires sains. Or, si ces expérimentations nécessitent à l'évidence un cadre très protecteur pour les personnes qui s'y prêtent, le régime juridique unique des recherches biomédicales paraît en définitive mal adapté¹²¹⁵ aux recherches qui portent uniquement sur l'évaluation des soins courants.

En effet, dès lors qu'elles prévoient des modalités particulières de diagnostic ou de traitement, ces recherches entrent dans le champ d'application de la loi Huriet, alors même que, par définition, il s'agit d'actes pratiqués de manière habituelle, ne présentant pas de risques supplémentaires pour les patients¹²¹⁶.

Cet article a ainsi pour but de définir une procédure allégée pour ce type de recherches, en prévoyant explicitement que l'investigateur peut être le promoteur.

Ce qui revient à dire qu'il n'est pas besoin de mesures particulières de protection puisqu'on est dans l'exercice de la médecine¹²¹⁷. Cette affirmation balaye le critère retenu pour différencier recherche et pratique médicale, l'existence d'un but poursuivi qui n'est plus dans l'intérêt du patient, mais pour l'acquisition de connaissances nouvelles. Elle représente

¹²¹³ La séparation entre les recherches à promotion industrielle et celles à l'initiative des promoteurs institutionnels prend ici un caractère explicite.

¹²¹⁴ Un analyste attentif sait que cela n'est pas tout à fait exact, depuis l'éviction des études d'épidémiologie.

¹²¹⁵ « mal adapté » signifie pour l'investigateur des obligations contraignantes... qu'on se prépare à alléger au détriment de la protection des personnes participantes, ainsi qu'il va l'être démontré.

¹²¹⁶ Soulignons ici qu'il ne s'agit pas d'observer des pratiques mais de les comparer en termes de résultats, selon la méthode de l'essai comparatif, la plupart du temps. Ces comparaisons peuvent d'ailleurs comparer des stratégies thérapeutiques utilisant des spécialités faisant l'objet d'une AMM.

¹²¹⁷ L'exercice de la médecine comporte, pour le patient, des mesures de protection (qualification des professionnels, régimes de responsabilité, etc...). Il était apparu nécessaire, dès que la personne rencontrait une situation de recherche, d'en apporter de spécifiques ... qui vont ici disparaître.

en fait un retour en arrière. Le critère retenu, « le niveau de risque », dont on peut discuter la pertinence, sera analysé dans un chapitre suivant (Partie 3, Chapitre 2, §2).

Le député Pierre-Louis Fagniez¹²¹⁸ va aller plus loin lors de la séance du 27 avril 2004 : « la loi Huriet-Sérusclat, initialement conçue pour les essais médicamenteux de phase 1, n'était pas prévue pour les soins courants »¹²¹⁹. C'est pourquoi l'Assemblée Nationale avait adopté en première lecture¹²²⁰ deux amendements visant à instituer une procédure simplifiée.

La réflexion s'est poursuivie en Commission, et il apparaît aujourd'hui nécessaire de continuer cette démarche en excluant, sous certaines conditions, les recherches d'évaluation des soins courants du régime du droit commun de la recherche biomédicale. Afin de garantir la protection des patients, il est précisé que tous les actes doivent être pratiqués de manière habituelle et qu'aucune procédure supplémentaire de diagnostic ne doit être appliquée, que l'information et le consentement des patients seront réalisés conformément aux dispositions issues de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades¹²²¹, qu'un protocole obligatoirement soumis à l'avis du Comité de Protection des Personnes définira les modalités particulières d'information et de surveillance des personnes.

« Ces dispositions permettront ainsi de renforcer l'évaluation des soins courants, nécessaire au développement des connaissances et des thérapeutiques nouvelles ».

Les différentes étapes postérieures des travaux parlementaires ne modifieront plus le fond du dispositif et la nature des dérogations envisagées.

Le texte définitif de l'article L.1121-1 CSP sera obtenu en regroupant dans un même article 42 la définition des recherches biomédicales et les études faisant l'objet d'un régime dérogatoire aux conditions autorisant les recherches biomédicales. Les articles 46 bis et 46 ter seront du même coup supprimés.

¹²¹⁸ Pierre-Louis Fagniez, député du Val-de-Marne, UMP, chirurgien.

¹²¹⁹ Il s'agit là d'affirmations au moins approximatives. Les recherches portant sur les soins courants entraient bien dans la définition des recherches biomédicales « essais, études et expérimentations sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales ».

¹²²⁰ De la loi de santé publique de 2004.

¹²²¹ C'est-à-dire les conditions qui s'appliquent à l'exercice de la médecine :

- Art. L.1111-2 CSP : « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves, normalement prévisibles, qu'ils comportent aussi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus ».

- Art. L.1111-1 CSP : « Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment ».

Un aspect paraît avoir échappé aux parlementaires. Si la disposition excluant les recherches concernant les soins courants renvoie les modalités d'information et de consentement des participants à celles en usage dans la pratique médicale, elle fait de même s'agissant de la réparation d'éventuels dommages liés à cette recherche. Ce ne sont plus les règles de la responsabilité pour faute présumée du promoteur qui s'appliquent, mais le droit commun de la responsabilité médicale ou hospitalière, réputés moins favorable à la victime.

III) Restriction postérieure d'une trop grande liberté

La date d'application de la loi, notamment en matière de soins courants, va être renvoyée à la parution de décrets en Conseil d'Etat, plongeant dans la période transitoire les investigateurs institutionnels dans une grande perplexité.

Tandis que les professionnels concernés s'efforcent de définir, pour leur pratique, ce à quoi correspond une recherche biomédicale visant à évaluer les soins courants, avant même la parution des décrets d'application annoncés, l'article L.1121-1 CSP organisant l'exonération prévue pour ce type de recherche est modifié¹²²². L'apparente suppression des contraintes disparaît devant une contrainte nouvelle et de notables démarches administratives.

« Les recherches (visant à évaluer les soins courants) ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable de l'un des CPP compétents pour le lieu où sont mises en œuvre ces recherches ... lorsque les recherches portent sur des produits mentionnés à l'article L.5311-1, à l'exception des médicaments¹²²³ et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre ... le CPP s'assure auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé que les conditions d'utilisation dans les recherches sont conformes à leur destination et à leur conditions d'utilisation courante. L'avis défavorable du comité mentionne le cas échéant que les recherches ne relèvent pas du présent 2 », c'est-à-dire ne concernent pas l'évaluation de soins courants.

¹²²² Loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 de programme pour la recherche. Une première tentative de modification avait été faite lors du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2006. L'Assemblée Nationale avait adopté le 23 novembre 2005 un article 32 bis « ayant pour objet de favoriser les recherches biomédicales pratiquées à partir des soins courants », constituant « une catégorie à part, les soins courants dont le caractère routinier des actes visés permettait de les dispenser des procédures applicables aux recherches biomédicales ». « Sur proposition du Gouvernement, l'Assemblée Nationale a modifié les règles d'évaluation des soins courants afin de favoriser la recherche, la conduite des essais multicentriques d'évaluation et la comparaison des pratiques médicales », en supprimant les dispositions excluant les produits et les spécialités pharmaceutiques du champ des recherches visant à évaluer les soins courants dont, à l'avenir, le périmètre sera déterminé par décret en Conseil d'Etat. La Commission des affaires sociales du Sénat a rejeté cet amendement comme étranger à la loi de financement.

¹²²³ Pour éviter une utilisation de la dérogation par les industriels dans le cadre d'études post AMM, inquiétude récurrente.

Quelques jours après cette modification de l'article L.1121-1 CSP paraît le décret relatif à l'application de la loi du 9 août 2004¹²²⁴. Son premier article vise à préciser ce qui, en matière de recherches biomédicales relève de l'application de cette loi, et ce à quoi correspondent les dispenses.

D'une façon générale, « les recherches portant sur un médicament¹²²⁵ sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques, et les autres effets pharmacodynamiques, ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

Répondent à cette définition, les essais de phase 1, 2, 3, et une fois l'AMM obtenue, les essais de phase 4, dès lors qu'ils sont conduits dans les conditions de cette AMM. Entrent dans cette dernière catégorie, les essais conduits dans le cadre des Plans de Gestion de Risque concernant toute nouvelle spécialité pharmaceutique ayant obtenu son AMM par une procédure européenne¹²²⁶.

Par assimilation, « les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performance, ou à mettre en évidence leurs effets indésirables¹²²⁷, et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif¹²²⁸. Ceci ne présume en rien du régime pesant sur les recherches biomédicales réalisées avec les dispositifs, l'arrêté du 9 mars 2007¹²²⁹ incluant certains dispositifs médicaux¹²³⁰ dans la liste des produits pour lesquels les essais bénéficient

¹²²⁴

¹²²⁵ Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.

¹²²⁶ La réglementation européenne prévoit que pour tout nouveau médicament faisant l'objet d'une demande d'AMM, le demandeur doit présenter un Plan de Gestion des Risques (PGR), ensemble de dispositions à mettre en œuvre permettant d'évaluer, lors de la commercialisation, les risques connus ou potentiels et de dépister les risques encore inconnus. Le résultat du PGR peut amener à modifier les conditions de prescription, de dispensation ou d'utilisation de la spécialité. Il peut s'agir d'études interventionnelles, d'études non interventionnelles ou de mesures de routine. Cf. Directive n° 2004/27/CE du 31 mars 2004, règlement n° CE 726/2004.

¹²²⁷ Si, en matière de médicaments, les effets indésirables peuvent revêtir des aspects cliniques ou biologiques variés, les effets indésirables d'un dispositif sont constitués, généralement, par les conséquences d'une panne ou d'un défaut de fonctionnement affectant son utilisation, excepté lorsqu'il s'agit d'un dispositif injectable, ingérable ou utilisé sur une peau ou une muqueuse altérée.

¹²²⁸ Un dispositif médical ne fait pas l'objet d'une AMM, mais d'une certification européenne qui peut nécessiter des essais cliniques, le cas échéant.

¹²²⁹ Arrêté du 9 mars 2007 fixant la liste des produits mentionnés à l'article L.112-1 (2) du Code de la Santé Publique.

¹²³⁰ Les dispositifs médicaux implantables actifs. Les dispositifs médicaux de classe 3. Les dispositifs médicaux de classe 2b.

de la dispense, de même que les produits sanguins labiles, les organes, les tissus et leurs dérivés, les produits cellulaires à finalité thérapeutique ».

Le décret énonce ensuite une définition des « recherches non interventionnelles, recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante ».

Elles se conforment, lorsqu'elles portent sur des produits de santé, s'agissant de médicaments, aux dispositions de l'AMM, s'agissant de dispositifs, à la notice d'utilisation. Elles peuvent également concerner des produits sanguins labiles, des tissus humains, des thérapies cellulaires, des produits cosmétiques ou de tatouage, etc.

Le décret précise ensuite ce qu'il convient d'entendre comme recherches relatives aux soins courants. « Les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leurs indications ».

Il va de soi que cette démarche d'évaluation passe par la méthodologie de l'essai contrôlé, implicitement inclus dans l'expression « modalités particulières de surveillance ... prévues par un protocole » ... figurant dans l'article L.1121-1 CSP.

Ne bénéficient en revanche pas de l'exonération « et sont en conséquence soumises à l'ensemble des dispositions de la loi :

- les recherches qui portent sur des stratégies innovantes, ou considérées comme obsolètes¹²³¹ ;

- les recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante ;

- les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsqu'une de ces stratégies peut, en l'état des connaissances, être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité ».

¹²³¹ « Obsolète : qui n'est plus en usage, dont l'usage se raréfie au profit d'une nouveauté ». « Obsolescence : fait d'être déprécié, périmé, pour des raisons indépendantes de son usure physique mais liées au progrès techniques », Dictionnaire Robert 2004. Ces définitions renvoient à l'état de l'Art et à l'article L.1110-5 CSP. « Toute personne a le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances » L'utilisation d'une méthode obsolète n'est pas conforme à l'état de l'Art.

Lorsqu'une recherche est susceptible de bénéficier du régime dérogatoire prévu par la loi pour l'évaluation des soins courants, le promoteur et l'investigateur ne sont pas pour autant libérés de toute démarche administrative¹²³².

« Préalablement au dépôt d'une demande d'avis sur un projet de recherches visant à évaluer les soins courants, le promoteur¹²³³ (ou, selon le texte de l'article 1 de l'arrêté « la personne responsable mentionnée au 2° de l'article L.1121-1 CSP) obtient un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'AFSSAPS ». Pas de demande d'autorisation préalable, donc, mais un enregistrement assorti du paiement de la taxe liée à « toute demande d'avis à un CPP ».

Un dossier de demande d'avis, fort copieux, doit être constitué, à l'intention du CPP, avec notamment les références de la littérature scientifique justifiant qu'il s'agit bien de soins courants, et les données pertinentes prises en considération pour établir le contenu du consensus¹²³⁴ sur lequel repose la notion de « pratique courante, faisant l'objet d'un consensus professionnel ».

Le document doit permettre au comité de trouver les « éléments démontrant l'utilisation habituelle des stratégies médicales objet de la recherche au regard de la population concernée, comprenant le cas échéant une enquête de pratiques ».

Le déroulement de la recherche, qui doit être décrit dans le dossier, prévoit la possibilité de « tirage au sort et méthodes de mise en insu ». La question se pose de la possibilité d'utilisation d'un placebo. Courant en médecine de soins via l'utilisation de médicaments à l'efficacité peu étayée, l'utilisation d'un placebo en évaluation de soins courants n'est pas explicitement exclue, mais soulèvera nécessairement des questions du CPP, le « placebo expérimental » n'étant pas identique à la « placebo thérapie »¹²³⁵.

La loi du 18 avril 2006 a précisé l'intervention du CPP, dont l'avis doit être favorable. En plus des dispositions résultant de la loi de 2004, selon lesquelles il doit émettre un avis sur le fait qu'il s'agit ou non de soins courants, sur le protocole établissant les modalités

¹²³² Arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au Comité de Protection des Personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants.

¹²³³ Désigné dans l'article L.1121-1 CSP par « la personne physique ou morale qui prend l'initiative de ces recherches, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu », définition qui peut s'appliquer également à un investigateur effectuant ces tâches pour le compte du promoteur.

¹²³⁴ Le consensus, du point de vue de l'état de l'Art en médecine, résulte généralement de l'accord d'un groupe plus ou moins large d'experts. Il peut donner lieu à des recommandations de bonnes pratiques. Il est recherché précisément lorsqu'aucune étude clinique ne permet d'établir la supériorité de telle stratégie sur telles autres. Le consensus suppose l'établissement d'un compromis et l'existence d'opinions contraires.

¹²³⁵ Dans un cas, en médecine de soins, le placebo entre dans une intention de rituel thérapeutique. Dans l'autre, en situation de recherche comparant des traitements, il constitue une absence de traitement.

particulières de surveillance permettant l'évaluation des soins courants, et les modalités d'information des personnes concernées, il va devoir s'assurer auprès de l'AFSSAPS que les conditions d'utilisation des produits utilisés dans cette évaluation « sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante ».

Lorsque les recherches portent sur des produits de santé autorisés, le CPP doit s'assurer auprès de l'AFSAAPS de la conformité de leur utilisation aux dispositions annexées à l'AMM (RCP).

Le renvoi vers l'Agence est d'ailleurs conforme au rôle de police administrative dont elle dispose en matière de recherches biomédicales et de produits de santé, qui n'est, par conséquent, pas dévolu à un CPP.

Alors que le régime construit par le législateur en faveur des recherches institutionnelles est très libéral, les dispositions réglementaires, quant à elles, prévoient un encadrement contraignant. Tout se passe comme si l'autorité administrative¹²³⁶ a craint de laisser sans contrôle les recherches portant sur l'évaluation des soins courants, sous le prétexte « que tous les actes [y] sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ».

S'agissant des démarches administratives, celles-ci se bornaient initialement à une simple demande d'avis du CPP sur les modalités particulières de surveillance nécessaires à l'évaluation et l'information délivrée aux personnes participantes. Elles vont prendre la forme d'un lourd dossier administratif avec avis nécessairement favorable du CPP. Certes, il n'y a pas d'autorisation administrative préalable, mais en cas de doute sur la notion d'utilisation courante d'un médicament, le CPP doit consulter l'AFSSAPS dont la position sera prépondérante dans la catégorisation juridique de l'essai.

IV) Des allègements au détriment des personnes participantes

En ce qui concerne les personnes participant à la recherche, le système de protection est, dès le texte initial, considérablement allégé sous le prétexte qu'il s'agit de « soins courants ».

Il n'est pas précisé que le consentement fasse l'objet d'un écrit, ni d'ailleurs l'information délivrée préalablement, même si celle-ci doit être précisée par écrit au CPP. L'arrêté du 9 mars 2007 va d'ailleurs, de façon subreptice (art. 3 II K 4°), transformer ce

¹²³⁶ Le Premier Ministre et les ministres compétents et non le directeur général de l'AFSSAPS.

consentement en droit d'opposition : « le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche (art. R.1121-3 CSP) précise qu'elles disposent d'une faculté d'opposition à leur participation à la recherche ». Ces personnes vont donc manifester leur consentement aux soins courants qui leur sont proposés, tout en pouvant refuser que, de ces soins, naissent des connaissances générales. Ceci non pas par un consentement explicite, mais par une absence d'opposition. Façon d'inclure dans la démarche l'axiome populaire « qui ne dit mot consent ».

L'assurance spécifique et les modalités de responsabilité prévues par la loi Huriet (responsabilité du promoteur pour faute présumée) ne sont plus mentionnées, la réparation d'un dommage résultant de la situation d'évaluation des soins courants étant celle du droit commun (selon le statut du praticien et le lieu où il exerce, responsabilité pour faute, si la recherche est effectuée en médecine libérale, responsabilité administrative, si la recherche est réalisée à l'hôpital public).

In fine, si la situation de cette recherche va se caractériser par une moindre protection des personnes, elle devient d'une complexité administrative croissante pour les investigateurs et se traduit par un accroissement des tâches confiées au CPP.

Cette nouvelle catégorie de recherches biomédicales non soumises aux dispositions de la loi, et consacrée à l'évaluation des soins courants « pose de réelles difficultés, en particulier dans le régime juridique qui lui est applicable », en raison du fait que prenant « pour partie les règles du soin¹²³⁷ et pour partie les règles de la recherche biomédicale, elle empêche la distinction existant en droit entre la relation médicale et la relation d'expérimentation »¹²³⁸. Il s'agit en effet de « soins courants » sur lesquels se greffent des « modalités particulières de surveillance ne comportant que des risques et des contraintes négligeables », nécessaires pour l'évaluation.

La qualification « soins courants »¹²³⁹ est sous la responsabilité des CPP, ce qui va conduire ceux-ci « à faire application de nouvelles règles d'appréciation qui ne sont pas celles auxquelles ils sont habitués ».

L'exclusion des médicaments¹²⁴⁰ du champ d'application de ces règles génère une interrogation : « une interprétation stricte conduirait à considérer que toutes les études qui

¹²³⁷ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

¹²³⁸ A.S. GINON, La recherche sur les soins courants : une qualification hybride, RDSS 2006, 6 : 1029-1040.

¹²³⁹ La catégorie des recherches relatives aux soins courants n'apparaît pas dans la directive européenne de 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques.

incluraient un médicament, et a fortiori une association de médicaments, seraient exclues du régime dérogatoire ... Une interprétation plus souple voudrait que l'on fasse une place aux recherches qui se proposent d'évaluer les effets d'une classe de médicaments, certes déjà commercialisés, mais pour lesquels une nouvelle modalité de surveillance pourrait avoir un intérêt pour le développement des connaissances »¹²³⁸. L'interprétation plus souple va prédominer.

Pour Anne-Sophie Ginon, « On sent bien ici que la première catégorie serait vidée de ce qui devait constituer la substance même de la loi ».

« Se pose également la question du statut juridique de cette qualification : est-elle d'ordre public ? Les parties peuvent-elles la discuter, et surtout demander au CPP de faire application de la loi Huriet en invoquant son caractère plus protecteur ? » Etant entendu que l'on peut se demander, en cas de dommage, si la victime ne pourrait pas « selon les cas, avoir intérêt à faire jouer soit les règles du soin, soit les règles de la recherche biomédicale ».

L'auteur remarque fort justement que « si le droit de la recherche biomédicale connaissait déjà des régimes dérogatoires », ceux-ci consistent toujours en l'accroissement de la protection pour des personnes vulnérables par des règles supplémentaires visant des « exigences particulières de sécurité sanitaire » ou des populations. Ici, « le législateur a procédé différemment puisqu'il a renoncé à appliquer certaines règles » protectrices des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

Elle regrette l'existence de cette nouvelle catégorie appliquant pour moitié les règles de la recherche et pour moitié celles du soin « car l'activité de recherche place toujours la personne qui s'y prête dans une relation distincte de celle du soin, dans une relation d'expérimentation, et la confusion des genres n'est pas acceptable ».

Ces réticences ne sont pas unanimement partagées¹²⁴¹.

Ayant participé aux débats parlementaires relatifs au projet de loi Santé publique, le député Pierre-Louis Fagniez est laudatif : « Le dispositif mis en place, s'agissant des soins courants, est souple, incitatif sans être laxiste pour autant ». Avec « le regret de ne pas avoir pu inclure les recherches de classe 4 (sic) en post AMM sur les médicaments ».

¹²⁴⁰ Il est possible de risquer ici une différenciation entre les essais portant sur un médicament, c'est-à-dire visant à en préciser les propriétés, et les essais pratiqués avec des médicaments visant à évaluer des stratégies thérapeutiques.

¹²⁴¹ P.L. FAGNIEZ, *La recherche portant sur les soins*, Presse Méd. 2007, 36, 9, 1 :1164-1165.

Qualifiant le nouveau dispositif de « gigantesque réforme législative et réglementaire » François Lemaire, l'auteur évoqué *supra*, n'est pas moins enthousiaste : « sous peine de voir disparaître en France la recherche à promotion institutionnelle, non commerciale, il était nécessaire de définir et de mettre en œuvre une voie allégée pour de telles recherches »¹²⁴². Les auteurs fournissent quelques exemples démontrant tout à la fois « les spécificités, l'intérêt et les difficultés considérables » que présentait pour les recherches portant sur les soins courants la législation antérieure.

« Les soins sont courants, d'usage habituel, ils ne sont ni innovants, ni d'ailleurs obsolètes. Mais ils sont l'objet d'une recherche distincte du soin. Les caractéristiques de la recherche sont qualifiées par la loi de modalités particulières de surveillance ».

Avec la nouvelle législation, « la recherche clinique est heureusement sortie du monolithisme où la loi de décembre 1988 et ses décrets d'application l'avaient maintenue ». « Cette voie allégée pour les recherches portant sur les soins courants s'applique aux dispositifs médicaux, mais hélas pas aux médicaments. Il n'y a pourtant pas de différence de nature entre les études portant sur des dispositifs déjà autorisés, des stratégies chirurgicales éprouvées et les essais médicamenteux en post AMM. Le besoin de santé publique est au moins aussi pressant ».

« Si la recherche sur les médicaments en est explicitement exclue, même dans le post AMM, c'est au motif qu'une telle voie allégée n'a pas été prévue dans la directive européenne. La définition particulièrement large du médicament expérimental dans la directive ne laisse aucune souplesse sur ce point »¹²⁴³.

Les arrêtés venant compléter « les jalons de la procédure dérogatoire au droit commun des recherches biomédicales » relative aux soins courants, s'ils permettent d'en préciser certains aspects, « laissent perdurer quelques interrogations touchant notamment à la détermination du champ d'application de la loi ainsi qu'aux conditions entourant le consentement des personnes qui s'y prêtent »¹²⁴⁴.

¹²⁴² F. LEMAIRE – F. SCHORT GEN – J. CHASTRE – J.Y. FAGON – L. BROCHARD – J.C. LACHERADE – J.P. BECQUEMIN – C. BRUN-BUISSON, *Nouvelle législation portant sur les soins courants : rappel des difficultés passées*, Presse Méd. 2007, 36, 9, 1 : 1167-1173.

¹²⁴³ F. LEMAIRE, La recherche portant sur les soins courants : une nouvelle catégorie de recherches autorisées par la loi, Presse Méd. 2007, 36, 9, 2 : 1262-1266.

¹²⁴⁴ C. KOUCHNER, Les arrêtés du 9 mars 2007 relatifs à la recherche portant sur les soins courants, Gazette du Palais 2007, 6-7 juin : 30-32.

Camille Kouchner relève « les modalités de surveillance des soins », dont le CPP devra mettre en œuvre « une évaluation bénéfice/risque au moment de rendre son avis », reprenant la méthode de distinction issue de la directive de 2001.

Le 2^{ème} arrêté du 9 mars 2007 semble restreindre le champ d'application de l'article R1121-3 CSP en imposant la réunion de deux conditions que le décret ne visait pas, pour la définition du caractère courant des soins, l'existence d'un consensus professionnel et le constat de pratique réitérée, critères « demeurant largement indéfinis ».

Le consentement de la personne qui se prête à ce type d'étude soulève lui aussi des interrogations. Si le « protocole doit contenir les modalités d'information des personnes concernées, avec un document écrit soumis préalablement à l'avis d'un CPP, les personnes participantes ne disposent que d'une faculté d'opposition à leur participation à la recherche ».

« Bien qu'un tel état du droit se justifie sans doute par le caractère courant des soins que l'on teste, on peut s'interroger sur les raisons d'un tel traitement du consentement de la personne malade ».

Pour d'autres auteurs¹²⁴⁵, les modalités de réalisation des recherches visant à évaluer les soins courants, telles que la loi et les dispositions réglementaires les organisent présentent de notables lacunes « les personnes qui se prêtent à une telle recherche devront être informées, mais aucun texte ne prévoit un recueil de consentement spécifique à la recherche ».

On peut s'interroger sur l'obligation de promotion de la recherche ne résultant nullement des textes¹²⁴⁶. « Il est à noter que le terme « soins courants » prête à confusion, confusion renforcée par les discordances entre parties législatives et réglementaires du CSP ».

« Les conditions de réalisation des recherches sont facilitées (à l'exception du traitement des données¹²⁴⁷) au prix d'une moindre protection des personnes (notamment le contenu de l'information qui, comme le recueil du consentement, ne sont pas prévus par les textes). De plus, les conditions d'indemnisation d'un préjudice lié à cette recherche restent incertaines. En effet, il est présumé que l'assurance des établissements et/ou des

¹²⁴⁵ F. CLAUDOT – J. FRESSON – H. COUDANE – F. GUILLEMIN – B. DEMORE – F. ALLA, *Recherche en épidémiologie clinique : quelles règles appliquer ?*, Revue d'épid. et de santé publique 2008, 56 : 63-70.

¹²⁴⁶ La distribution semble être ainsi prévue, les coûts liés aux soins pour l'Assurance maladie, ceux liés aux modalités de surveillance au gestionnaire de l'essai.

¹²⁴⁷ Les dispositions de la loi du 6 janvier 1978, dite Informatique et Liberté (modifiée), s'appliquent aux recherches interventionnelles et non interventionnelles.

professionnels prendra en charge l'indemnisation des éventuels dommages, à condition toutefois que cette activité de recherche concomitante aux soins soit déclarée à l'assureur ».

Reprenant l'intégralité des dispositions de la loi de santé publique de 2004, du décret de 2006 et des deux arrêtés en découlant, un auteur¹²⁴⁸ remarque que pour les recherches non interventionnelles et les recherches concernant les soins courants « il a paru inutile d'assurer une protection complémentaire aux personnes, ni jugé opportun d'entraver ce type d'action en les soumettant au processus d'évaluation scientifique et éthique » prévue par la loi. Mais « au vu du régime ainsi institué, se pose toutefois la question de savoir si l'on n'est pas passé d'un dispositif axé, initialement, sur la protection des individus à un système de plus en plus complexe, visant à organiser les expérimentations effectuées sur l'homme, reléguant au second plan ce qui constituait auparavant, l'objectif premier ».

Le mécontentement des investigateurs institutionnels se manifeste à nouveau¹²⁴⁹. « Plusieurs facteurs viennent obérer la recherche portant sur les soins courants ». Les médicaments en sont exclus. « Les textes législatifs sont suffisamment imprécis et ambigus pour que l'on imagine aisément de grandes différences d'appréciation quant à la définition du soin courant » par les CPP.

« Un grand effort pédagogique reste à faire car la plupart des acteurs de la recherche n'ont pas compris les textes ».

Olivier Chassany relève également une obligation passée inaperçue « les projets portant sur le soin courant doivent être déclarés au Comité Consultatif sur le traitement de l'information (CCTIRS) et à la CNIL » selon les dispositions de la loi Informatique et Liberté modifiée.

« Dans l'état actuel [du droit], il paraît peu raisonnable [à l'auteur] de recommander à un investigateur de déposer un projet d'étude dans le cadre du soin courant ».

¹²⁴⁸ D. CRISTOL, Le régime des recherches biomédicales à l'aune du décret du 26 avril 2006, RDSS 2006 4 : 672-685.

¹²⁴⁹ O. CHASSANY, La recherche sur les soins courants : l'histoire d'un échec annoncé, Presse Méd. 2008, 37, 2, 1 : 246-248.

Sept ans après le vote de la loi santé publique de 2004, une équipe de chercheurs s'est préoccupée « d'évaluer le dispositif juridique et de vérifier l'adéquation de son utilisation par rapport aux recherches portant sur les soins courants »¹²⁵⁰.

La totalité des projets « recherches soins courants » gérés par le département de la recherche clinique et du développement (DRCD) de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris entre 2006 et 2010 est prise en considération, soit 55 projets. 12 font l'objet d'une requalification soit en recherche biomédicale *stricto sensu*, ou en recherche non interventionnelle.

« Les remarques et avis des CPP font apparaître des positions souvent hétérogènes ». « Les critères d'évaluation du caractère courant d'une technique ou d'une stratégie médicale sont difficiles à établir ».

« La définition des modalités particulières de surveillance ajoutées par la recherche ainsi que l'évaluation du risque conforté par ces modalités ont été une source de controverse ».

« Conception trop étroite de la recherche centrée sur les soins courants et non sur le risque négligeable ajouté par la recherche, et par conséquent typologie de la recherche inadaptée, procédures peu harmonisées et parfois incohérentes, critères de qualification imprécis, sont quelques-uns des éléments qui entravent actuellement la recherche portant sur les soins courants ».

« Le cadre juridique actuel apparaît insuffisamment coordonné, inutilement complexe souvent dissuasif et pourtant, à certains égards, encore incomplet »¹²⁵¹.

Personne, parmi les professionnels des essais cliniques, n'a semblé remarquer un glissement insidieux : la loi dite Huriet considérait des catégories de personnes, en fonction desquelles le régime de protection mis en place pouvait être renforcé. La loi du 9 août 2004 organise des catégories de recherches en fonction desquelles la protection des personnes peut être réduite jusqu'à être alignée sur le droit de la responsabilité médicale.

¹²⁵⁰ M. MATEI – J.C. THALABARD – A. LAUDE – C. MISSE – O. CHASSANY, Recherche portant sur les soins courants : évaluation des critères de qualification proposés par le dispositif législatif et réglementaire en vigueur, *Presse Méd.* 2011, 40, 4 : 189-196.

¹²⁵¹ Les auteurs citant ici le rapport fait au nom de la Commission des Affaires culturelles familiales et sociales de l'Assemblée Nationale sur la proposition de loi de M. Olivier Jardé relative aux recherches sur la personne (13 janvier 2009).

Conclusion du Chapitre 1

Si la dérogation portant sur les soins courants ne semble pas satisfaire les investigateurs institutionnels qui s'expriment, il en est de même pour celle relative aux recherches non interventionnelles, pour un motif différent¹²⁵². Le reproche essentiel réside dans le fait « qu'aucun encadrement spécifique n'est prévu jusqu'ici par les textes ».

Les études non interventionnelles « permettent de répondre à des questions pour lesquelles les méthodes de l'essai contrôlé sont inappropriées, impossibles ou simplement non nécessaires », et elles « contribuent largement à la production de connaissances, notamment en épidémiologie et particulièrement en pharmaco-épidémiologie ».

Elles figurent dans les Plans de Gestion de Risque post AMM, peuvent être demandées par la HAS ou le CEPS. « La qualité de ces essais doit donc être garantie, l'encadrement est ici justifié non par la protection des personnes, puisque ces essais ne comportent, par définition, que des risques négligeables (sans risque supérieur à celui que comporte le soin lui-même) mais bien par la nécessité de produire des données fiables et utilisables ».

Ces études imposent une déclaration au cas par cas auprès de la CNIL et du CCTIRS, démarche « particulièrement longue et inadaptée ».

Mais aussi, s'agissant des chercheurs institutionnels, cette autre raison d'encadrer ces recherches apparaît : « l'intérêt de les soumettre à un comité d'éthique de la recherche, devenu indispensable pour publier dans la plupart des grandes revues internationales. Les auteurs français ont été particulièrement pénalisés par cette exigence, en raison du refus de la plupart des CCPPRB de donner un avis pour des recherches qui n'étaient pas situées dans leur champ de compétence »¹²⁵³.

Un encadrement législatif ou réglementaire imposant l'avis d'un CPP ouvrirait la possibilité de publier les résultats d'une étude non interventionnelle dans une revue anglo-saxonne.

Tout ceci laisse pressentir, de la part des investigateurs institutionnels, de nouvelles pressions visant à modifier à nouveau le dispositif législatif et réglementaire relatif aux recherches biomédicales.

¹²⁵² F. LEMAIRE – S. RAVOIRE – D. GOLINELLI, Recherche non interventionnelle et soins courants : définition, aspects réglementaires, difficultés et propositions, *Thérapie* 2008, 63 : 97-101.

¹²⁵³ Le comité des éditeurs de journaux médicaux (International Committee for Medical Journal Editors) fait d'un avis éthique le préalable à toute publication scientifique. F. LEMAIRE, Faut-il réviser à nouveau la législation sur la recherche biomédicale ?, *Gaz. du Palais* 2009, 142, 143 : 4-7.

Chapitre 2. Un changement de logique contestable

La recherche biomédicale se différencie de la médecine en ce sens qu'elle poursuit un autre intérêt que celui de la personne, le progrès de la connaissance biologique et médicale. La protection des malades, dans le cadre de l'exercice des soins, est organisée par les règles de l'exercice et le Code de déontologie médicale. Elle l'est, lors d'une recherche biomédicale, par celles établies par la loi de protection des personnes qui s'y prêtent, constituant un droit commun de la recherche biomédicale et comportant des protections renforcées pour certaines catégories de personnes, ou certaines catégories de recherche.

L'intervention de représentants des investigateurs institutionnels a conduit le législateur à sortir les activités de ceux-ci du droit commun de la recherche biomédicale par la création d'une catégorie visant à évaluer « les soins courants », n'étant plus soumise qu'à l'avis préalable d'un CPP, l'information et le consentement étant ceux relevant de l'exercice médical, l'indemnisation d'un éventuel dommage lié à une telle recherche relevant du régime de responsabilité lié à l'exercice de l'investigateur, responsabilité civile en exercice libéral, ou relevant du droit administratif dans le cas d'un investigateur médecin hospitalier.

Ce nouveau cadre ne satisfaisant ni l'administration de la Santé, ni les investigateurs institutionnels, le cabinet du ministre, en concertation avec certaines associations professionnelles, prépare un nouveau texte repris sous forme de proposition de loi par un parlementaire par ailleurs chirurgien, le député Olivier Jardé.

Le raisonnement n'est plus centré sur l'autonomisation de la recherche vis-à-vis de l'exercice médical, mais sur l'existence supposée d'un risque ajouté par la recherche à celui censé exister dans une situation de soins similaire (Section 1).

Le but est de faciliter la recherche institutionnelle qui, du fait de l'absence de risque surajouté, peut comporter un allègement des obligations faites à l'investigateur, au détriment, il est vrai, de la protection des personnes. Mais ce serait le prix à payer pour que la recherche institutionnelle, devenant « priorité nationale », se développe.

La proposition du député Jardé est très rapidement votée par l'Assemblée Nationale. Elle va faire l'objet d'importantes critiques de la part des sénateurs (Section 2), notamment du fait de l'atteinte à la protection des personnes que constituent certaines de ses dispositions.

Le nouveau titre de la loi symbolise bien cette évolution, la loi « sur la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales » devenant la loi « relative aux recherches impliquant la personne humaine ».

Section 1. La notion de risques en médecine et ses conséquences

§1. Le risque au regard de la loi du 20 décembre 1988 et de la réglementation des recherches biomédicales

I) Un risque inhérent à la situation expérimentale

La mise en avant du concept de rapport bénéfice/risque figurant dans la directive de 2001 relative aux Bonnes Pratiques Clinique¹²⁵⁴ pour justifier les modifications apportées à la loi Huriet et les différentes catégories de recherches individualisées par la loi relative à la politique de santé publique de 2004¹²⁵⁵, tendrait à établir que ce concept n'apparaissait pas dans la loi Huriet-Sérusclat, et tout particulièrement la notion de risque.

Par nature, la situation expérimentale est porteuse de risques, qu'il s'agisse, d'une part, de risques de dommages, ou de l'autre, de risques relatifs aux droits des personnes qui y sont exposées. Par cette loi de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, le législateur a mis en place des dispositions tenant compte de ces risques et visant à en prévenir certains.

Le mot risque figure à différents endroits du texte dès sa version votée le 20 décembre 1988. La personne à qui est proposé de participer à une recherche biomédicale reçoit une information sur « les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme »¹²⁵⁶. « Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain ... si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche »¹²⁵⁷.

¹²⁵⁴ Directive n° 2001/20 du 4 avril 2001 relative à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments.

¹²⁵⁵ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Art. 88 modifiant l'article L.1121-1 CSP.

¹²⁵⁶ Art. L.209-9 CSP.

¹²⁵⁷ Art. L.209-2 CSP.

Des conditions particulières concernent les risques susceptibles de nuire aux femmes enceintes ou allaitantes qui ne peuvent participer à des « recherches sans finalité thérapeutique directe » que si celles-ci « ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant »¹²⁵⁸.

De même, les recherches sans finalité thérapeutique directe ne sont admises chez « les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, et les malades en situation d'urgence » qu'à la condition de « ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé »¹²⁵⁹.

Le risque dont il est question est le risque « prévisible », qualifié de « sérieux » dans le cas évoqué ci-dessus.

L'utilisation de ces adjectifs n'est pas sans conséquence. Ce qui différencie le « risque sérieux »¹²⁶⁰ du simple « risque » est un degré de gravité supérieur.

Le caractère « prévisible »¹²⁶¹ limite les risques dont il convient de tenir compte tant dans l'appréciation de la licéité de la recherche que dans l'information délivrée à la personne à ceux qui ont pu être identifiés, soit grâce « au dernier état des connaissances scientifiques » et à l'expérimentation pré clinique¹²⁶² sur laquelle se fonde la réalisation de la recherche biomédicale, soit sur les expérimentations cliniques précédentes. Le caractère de « prévisibilité » de tel ou tel risque va donc évoluer en fonction des connaissances acquises, une recherche biomédicale ayant toutefois pour finalité de permettre le développement de ces connaissances. Ce qui suppose qu'au cours des essais entrepris dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM, la prévisibilité de tel ou tel risque va nécessairement varier.

Le risque, probabilité de survenue d'un événement futur, reste le plus souvent imprévisible et de causalité incertaine, y compris postérieurement à l'AMM.

L'emploi du mot « prévisible » dans une loi conduit à envisager un discernement de la part des acteurs de la recherche, un risque prévisible étant celui « que l'on peut normalement prévoir », et qui « doit donc être raisonnablement prévu »¹²⁶³, soit afin d'en éviter la réalisation, soit d'en garantir les conséquences dommageables. Il s'agit là des risques liés aux

¹²⁵⁸ Art. L.209-4 CSP.

¹²⁵⁹ Art. L.209-6 CSP.

¹²⁶⁰ « Sérieux : qui constitue un danger, une menace », Dictionnaire Robert 2004.

¹²⁶¹ Art. L.209-1 CSP.

¹²⁶² « Prévisible : qui peut être considéré comme probable, c'est-à-dire qu'il est raisonnable de présumer », Dictionnaire Robert 2004.

¹²⁶³ G. CORNU, Vocabulaire juridique, PUF 1996.

conditions expérimentales, méthodologie utilisée, investigations éventuellement prévues, produits comparés dans l'essai. Car la loi a été construite sur le modèle de l'essai comparatif de médicament.

La loi organise un dispositif de protection fondé sur trois types de conditions, des conditions de participation des personnes¹²⁶⁴, des conditions techniques de réalisation de la recherche biomédicale¹²⁶⁵, des conditions d'encadrement administratif de celle-ci.

Les conditions de participation des personnes reposent sur une information préalable résumée par un document et un consentement¹²⁶⁶ exprimé par écrit. Une protection renforcée comporte des mesures spécifiques pour certaines personnes estimées plus vulnérables, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes privées de liberté, les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, ainsi que les malades en situation d'urgence. Un fichier national des périodes d'exclusion de participation vise à empêcher les participants à se prêter, simultanément, à plusieurs recherches sans finalité thérapeutique directe.

Les conditions techniques de réalisation apportent des garanties sous forme d'exigences à respecter :

- la disposition du dernier état des connaissances scientifiques, une expérimentation pré clinique suffisante, un rapport bénéfice/risque favorable pour les personnes, ou un risque acceptable vis-à-vis de l'intérêt de la recherche ;
- la direction et la surveillance par un investigateur qualifié travaillant dans un environnement compatible avec la sécurité des personnes ;
- les recherches sans finalité thérapeutique directe pour les personnes qui s'y prêtent ne devant comporter aucun risque prévisible sérieux, et être précédées d'un examen médical.

Les conditions d'encadrement administratif¹²⁶⁷ sont constituées d'une part, de l'examen préalable du projet de recherche par un comité consultatif rendant son avis notamment sur l'information et les modalités de recueil du consentement, la pertinence générale du projet, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, la

¹²⁶⁴ Art. L.209-9 CSP, L.209-4 CSP, L.209-6 CSP.

¹²⁶⁵ Art. L.209-1 CSP, L.209-3 CSP, L.209-14 CSP.

¹²⁶⁶ Initialement prévue et sanctionnée par l'article L.209-19 CSP, l'infraction relative à l'absence de consentement figurera par la loi n° 92-1336 du 16 décembre 1992 relative à l'entrée en vigueur d'un nouveau Code Pénal à l'article 223-9 de celui-ci.

¹²⁶⁷ Art. L.209-12 CSP.

qualification des investigateurs. D'autre part, une déclaration d'intention de recherche adressée par le promoteur au ministre de la Santé va permettre à ce dernier de suspendre ou d'interdire une recherche dès lors qu'elle lui paraît présenter un risque pour la santé publique ou qu'elle enfreint les dispositions par lesquelles la loi autorise les recherches biomédicales.

La plupart des conditions énumérée *supra* font l'objet de dispositions pénales¹²⁶⁸. Des sanctions visent à punir « quiconque » :

- « a pratiqué ou fait pratiquer » une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement, ou alors qu'il aura été retiré ;

- a pratiqué ou fait pratiquer une recherche sans avoir obtenu l'avis d'un CCPPRB, poursuivi une recherche interdite ou suspendue, sans avoir respecté les dispositions relatives à la protection des femmes enceintes ou allaitantes, des mineurs, majeurs sous tutelle, des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, ou de malades en situation d'urgence.

Peuvent également être punis :

- l'investigateur réalisant ses recherches sans finalité thérapeutique direct dans des conditions inadéquates ;

- la personne se prêtant « simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans finalité thérapeutique directe », suspectée ainsi de « professionnalisme »¹²⁶⁹ ;

- le promoteur n'ayant pas souscrit l'assurance garantissant sa responsabilité civile dans les conditions particulières déterminées par la loi Huriet-Sérusclat.

Les infractions ci-dessus énumérées relèvent du droit pénal administratif¹²⁷⁰. Les peines prévues ont pour fonction de contraindre au respect des conditions autorisant la

¹²⁶⁸ Titre V Sanctions pénales, Art. L.209-9 CSP à L.209-21 CSP.

¹²⁶⁹ Professionnalisme que vise à éviter l'absence de contrepartie financière figurant à l'article L.209-8 CSP.

¹²⁷⁰ Il convient de rappeler à nouveau les particularités du droit pénal administratif : « Deux types de droit pénal cohabitent actuellement en France, celui du Code Pénal et celui des Codes administratifs, avec un double langage » :

- le premier est « une loi de responsabilité et de liberté ». Il « implique une société où règne une liberté morale, où chacun assume personnellement sa conduite et les conséquences de ses actes ». Il « est donc un droit de la peine ». « La loi pénale du Code Pénal est écrite dans un langage simple parce qu'elle doit jouer un rôle pédagogique. Il faut que le citoyen puisse connaître les différentes infractions qu'on pourrait lui reprocher ainsi que les peines afférentes » ;

- la loi pénale administrative définit une peine pour un comportement qu'elle dénomme « infraction à un texte » identifié par une référence documentaire mais dont le contenu n'est pas précisé, ce qui implique de se reporter à

recherche, et donc organisant la protection des personnes, les promoteurs et les investigateurs. Il s'agit là d'un système préventif.

II) La « pharmacovigilance » des essais

Autre élément de la protection des personnes, l'identification des événements indésirables survenant au cours de la recherche, conduit à une obligation déclarative dont le contenu va varier avec les différentes modifications de la loi Huriet-Sérusclat. L'identification d'un risque doit conduire à des mesures palliatives relatives à la conduite de l'essai.

Initialement (1988), aucune disposition de ce genre n'est prévue. En 1990¹²⁷¹, l'article L.209-12 est modifié par cet ajout : « Le promoteur informe dès qu'il en a connaissance le ministre chargé de la Santé de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation, ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables¹²⁷² et susceptibles d'être dû à la recherche¹²⁷³. Il informe également de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant son motif ». La recherche peut avoir été interrompue par le promoteur, soit parce que les conditions de réalisation de l'essai ne sont pas satisfaisantes, soit parce que le recrutement des patients ne répond pas aux prévisions, soit parce que la survenue d'événements graves l'a imposée, soit enfin, plus rarement, parce que des différences flagrantes d'efficacité apparaissent chez les patients, conduisant à une suspension de l'essai pour analyse intermédiaire.

La déclaration d'un arrêt prématuré a pour objectif de permettre d'identifier une hypothèse de risque¹²⁷⁴, de même que celle des effets graves évoqués ci-dessus. L'obligation déclarative s'est ensuite sensiblement élargie.

l'article indiqué du Code administratif concerné pour savoir ce qu'il prescrit. Le comportement puni s'analyse comme la violation d'une prescription. « Ce qui revient à dire que toute désobéissance aux prescriptions de l'État sera puni ». « La loi pénale ne relève plus de la morale sociale mais de l'organisation sociale d'un droit spécialisé » (ici le Code de la Santé Publique). « C'est un droit de discipline », où la « peine sert de menace pour contraindre à l'obéissance ». In D. THOUVENIN, *Droit pénal et sociologie criminelle*, Tome 1, p. 16-17, Université Jean Moulin, Faculté de droit 1991. A partir de 1992, l'infraction consistant à pratiquer ou faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé est énoncée ainsi dans le Code de Santé Publique avec renvoi à l'article 223-8 du Code Pénal.

¹²⁷¹ Loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 portant diverses dispositions relatives à la Sécurité sociale et à la Santé. Art. 43.

¹²⁷² Cette énumération est utilisée en pharmacovigilance. L'une ou l'autre de ces conséquences d'un événement rapporté conduit à la qualification de « grave » (ou de « *serious* » dans la littérature internationale) de l'événement en question.

¹²⁷³ Le caractère « susceptible d'être dû à la recherche » transforme un « événement » en « effet », en établissant une hypothèse de causalité. Les éléments de la recherche susceptibles de produire des événements sont, outre les produits utilisés, les conditions expérimentales, d'éventuelles investigations ou la méthodologie mise en œuvre.

¹²⁷⁴ Le mot risque, en médecine, est susceptible de faire l'objet de qualificatifs censés le caractériser. Certains s'intègrent dans des systèmes internationaux (par exemple le *Common Terminology Criteria for Adverse*

La loi du 25 juillet 1994¹²⁷⁵ ajoute aux obligations déclaratives : « toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ». L'autorité administrative compétente peut demander des précisions complémentaires au promoteur. « En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions » de la loi, elle peut suspendre ou interdire la recherche. Le dépistage d'un risque pour la santé publique est bien l'un des buts visé par l'obligation déclarative.

Postérieurement, la loi de santé publique de 2004, modifiant la loi Huriet-Sérusclat tant dans son champ d'application que dans son esprit, va introduire de nouvelles dispositions : « les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur, et par le promoteur à l'autorité compétente ainsi qu'au Comité de Protection des Personnes compétent ».

« Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche, ou le produit faisant l'objet de la recherche, est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le CPP de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises ».

Cette dernière disposition est issue de la directive des Bonnes Pratiques Cliniques de 2001¹²⁷⁶, de même que l'obligation déclarative des effets indésirables graves inattendus au « comité d'éthique » (ici le CPP). Cette déclaration n'est faite que pour information, la loi ne précisant pas les conséquences qu'elle peut avoir dans la mission des CPP, le pouvoir d'interdire ou de suspendre un essai jugé dangereux étant dévolu à l'autorité compétente, après analyse des faits et questionnement du promoteur.

Events, ou CTCAE, ou le Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedRA)). Le risque, s'agissant de recherche biomédicale est un risque de, risque d'atteinte corporelle ou de pathologie. Ce risque peut être classé bénin, modéré, sévère, menaçant la vie ou entraînant le décès, selon la perturbation qu'il provoque dans l'existence de la personne, ou selon la réglementation française, en fonction de ses conséquences objectives, entraînant le décès, mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, provoquant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. Il peut être prévisible, ce qui suppose des risques imprévisibles (en l'état des connaissances), autrement dit attendu ou inattendu. Un risque identifié peut varier dans sa fréquence d'apparition, sa nature (ou forme clinique), sa sévérité, son évolution, par rapport aux informations le concernant. L'adjectif « avéré », souvent rencontré dans les décisions de juridictions, peut être considéré comme synonyme de « risque prévisible », le dictionnaire précisant : « avéré, reconnu vrai ». Un risque « certain » cesse d'être un risque pour devenir un danger, car le risque doit conserver un caractère hypothétique ou incertain pour mériter ce nom !

¹²⁷⁵ Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 modifiant le livre II bis du Code de la Santé Publique relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale. Art. L.209-12 CSP.

¹²⁷⁶ Directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant les Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments.

La disposition entraînera un afflux d'informations aux CPP de nature à perturber leur exercice. Pour tenter de minimiser cet inconvénient, l'autorité compétente française (l'AFSSAPS, qui deviendra l'ANSM) va mettre en place des dispositions réglementaires comportant un glossaire, et des précisions relatives aux conditions de déclaration. Le glossaire reprend, s'agissant des définitions des événements soumis à déclaration, celles des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance¹²⁷⁷ relatives aux spécialités pharmaceutiques commercialisées :

- « l'événement indésirable : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche »¹²⁷⁸ ;

- « l'effet indésirable d'une recherche ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1¹²⁷⁹, est tout événement indésirable dû à la recherche » ;

- « l'effet indésirable d'un médicament expérimental, est toute réaction nocive ou non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée » ;

- l'effet indésirable relatif à un dispositif médical, un produit cosmétique, un produit de tatouage, fait l'objet d'une définition voisine de celle qui précède.

La différence existant entre « événement » et « effet » est, dans le second cas, l'hypothèse d'un lien de causalité¹²⁸⁰ ;

- « l'événement ou l'effet indésirable grave est tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'hospitalisation, provoque une incapacité¹²⁸¹ ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et, s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée » ;

- l'effet indésirable inattendu, est tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le dossier (de

¹²⁷⁷ Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, Agence du médicament, Ed. 1994/12.

¹²⁷⁸ Un événement indésirable observé lors d'une recherche n'est pas nécessairement évocateur d'un risque. Encore faut-il pour qu'il en soit ainsi, qu'il soit « susceptible d'être dû à la recherche », ce qui suppose une analyse d'imputabilité.

¹²⁷⁹ C'est-à-dire les produits soumis à l'autorité et au contrôle de l'Agence.

¹²⁸⁰ L'hypothèse d'un lien de causalité découle de l'analyse d'imputabilité effectuée à l'aide d'un arbre de décision à 4 niveaux (CDMP ou Causality classification in Pharmacovigilance).

¹²⁸¹ Un événement entraînant un arrêt de travail est une incapacité.

demande d'AMM), la brochure destinée à l'investigateur, ou, si le produit est autorisé, le Résumé des Caractéristiques du Produit, annexe de l'AMM¹²⁸².

Les procédures déclaratives et les délais à respecter vont être pris en compte en cas d'accident, pour établir d'éventuelles responsabilités¹²⁸³ résultant de l'inobservation d'une obligation de sécurité définie par la loi ou les règlements.

La loi « portant sur la protection des personnes dans les recherches biomédicales » modifiée et ses dispositions réglementaires relatives à la vigilance ont pour finalités la détection des signaux péjoratifs et la prévention des risques liés à la recherche ou aux produits et dispositifs faisant l'objet de l'évaluation. La détection des signaux péjoratifs vise également la mise en évidence et l'analyse de l'évolution du rapport bénéfice/risque des produits et dispositifs dans leur démarche de commercialisation comme postérieurement à l'autorisation de commercialiser. Ce qui suppose une définition du risque et du rapport qui en découle au regard du bénéfice.

III) La réparation d'un éventuel dommage

Il arrive qu'un risque, prévisible ou non, se traduise par un dommage dont la loi Huriet-Sérusclat organise la réparation.

La version initiale dispose¹²⁸⁴ que, « pour les recherches biomédicales sans finalité thérapeutique, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans toutefois que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche ». Il suffit à la personne, pour prétendre à cette indemnisation, d'apporter la preuve qu'elle était dans une situation de recherche, et qu'elle a subi un dommage certain en lien direct avec la recherche.

Lors des travaux parlementaires, afin « d'assurer la protection juridique de la personne qui se prête à une recherche biomédicale », il était prévu « que la responsabilité civile du promoteur pourra être engagée, même en l'absence de faute »¹²⁸⁵. La disparition de la notion de faute « ne laissait à la charge de la victime que la preuve du lien de causalité entre le dommage et l'objet, la garantie légale ainsi instituée [était] d'autant plus forte que le

¹²⁸² Ou pour les dispositifs, le dossier d'instruction ou la notice d'utilisation.

¹²⁸³ Illustration récente, l'affaire dite Biotrial (évoquée p. 271, note n°713 et p. 442, note n°1080) où la société de service, et par conséquent le promoteur, sont suspectés de n'avoir pas respecté les procédures déclaratives.

¹²⁸⁴ Art. L.209-7 CSP.

¹²⁸⁵ Proposition de loi, art. L.209-6 : « Pour toute recherche biomédicale, le promoteur assume même sans faute la responsabilité civile des dommages subis par le sujet de recherche ».

responsable [était] désigné en la seule personne du promoteur ». Le rapporteur¹²⁸⁶ s'inspirait du mode de responsabilité des centres de transfusion sanguine à l'égard des donneurs de sang¹²⁸⁷. Une assurance prise par le promoteur devait couvrir « intégralement, c'est-à-dire sans limitation de somme ou de dommage » les conditions de la réparation, l'indemnisation ne devant pas être affectée par la force majeure ou le fait d'un tiers.

Il était fait ici application de la « théorie du risque »¹²⁸⁸ devenue classique aujourd'hui. Le promoteur doit réparer les conséquences du fait dommageable au moyen d'un régime spécial de responsabilité, fondé non plus sur l'analyse d'un comportement susceptible d'être fautif, mais sur une responsabilité objective n'ayant pour finalité que l'indemnisation.

Les représentants de l'industrie pharmaceutique consultés par les sénateurs ont formulé certaines remarques allant à l'encontre de cette proposition.

« Le principe de responsabilité sans faute constitue une contrainte importante pour les industriels, mais nous l'acceptons dans le cadre des essais sans finalité thérapeutique, compte tenu du caractère particulier de ces essais, si une relation de cause à effet entre le dommage subi et la réalisation de l'essai, a été démontrée »¹²⁸⁹. Mais ce régime particulier leur apparaît impossible à retenir pour les recherches à finalité thérapeutique directe.

Outre le coût éventuel des primes d'assurance, sûrement très élevées, le SNIP estimait impossible de trouver « des garanties permettant l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche selon ce régime de responsabilité » sur le marché de l'assurance.

A la suite de l'audition des représentants de l'industrie pharmaceutique, le gouvernement a fait remarquer que ces « responsabilité sans faute et assurance spéciale ne peuvent faire partie des dispositions générales. Cela bouleverserait le régime de la responsabilité dans les actes de soins, avec des conséquences non maîtrisables pour le

¹²⁸⁶ B. CHARLES, Rapport fait au nom de la Commission des affaires familiales et sociales sur la proposition de loi relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale. AN séance du 16 novembre 1988.

¹²⁸⁷ Art. L.667-4 CSP.

¹²⁸⁸ Théorie du risque, développée à la fin du XIX^{ème} siècle par Raymond Saleilles et Louis Josserand : la personne qui a profité de l'activité à l'origine du risque ayant entraîné le dommage doit être considérée comme responsable de la réparation.

¹²⁸⁹ SNIP, Intervention du docteur Y. Juillet auprès de la Commission des affaires sociales du Sénat, 28 septembre 1988.

fonctionnement normal des services hospitaliers qui pratiquent une médecine de pointe. Il faut les réserver aux recherches sans intérêt direct pour les sujets participants »¹²⁹⁰.

Réservant par conséquent le « régime de responsabilité sans faute aux recherches sans finalité thérapeutique », le rapporteur¹²⁹¹ va proposer « pour les recherches biomédicales à finalité thérapeutique directe (que) le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ». Pour s'exonérer, celui-ci devra apporter la preuve que le dommage n'est pas imputable à une faute commise par lui ou l'un des intervenants. Cette modification sera retenue dans le texte voté le 20 décembre 1988.

La loi n° 90-86 du 23 janvier 1990¹²⁹² précisera que « par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est le seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ».

Le double régime de responsabilité résulte des modèles retenus lors de l'élaboration de la loi, les essais sans finalité thérapeutique directe étant pensés à l'image des « essais de phase 1 sur volontaires sains » de médicaments, réalisés en début de développement clinique, au moment où la connaissance des risques résultant de leur administration chez l'homme est la plus faible. Ils étaient, et sont toujours, réputés les plus risqués, les risques existant étant, pour la plupart, encore imprévisibles. Une responsabilité objective s'avérait une mesure judicieuse dans l'intérêt des participants.

Le fait que, dans un cas comme dans l'autre, ne puisse être retenu le fait d'un tiers, ni tout particulièrement celui de la personne participant à la recherche, conduit à ne pas avoir à envisager l'hypothèse de l'acceptation du risque¹²⁹³ par celle-ci, la victime, sans consentir au dommage lui-même étant réputée avoir accepté de courir les risques inhérents à la situation expérimentale, au moins les risques prévisibles dont elle a été informée¹²⁹⁴. Il est possible, en

¹²⁹⁰ Sénat, séance du 11 octobre 1988, amendement n° 40 présenté par le gouvernement. Le gouvernement, lui aussi, persistait à confondre recherche biomédicale et exercice de la médecine.

¹²⁹¹ C. HURIET, Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales, Sénat, séance du 11 octobre 1988.

¹²⁹² Art. L.209-22 issu de la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 portant diverses dispositions relatives à la Sécurité sociale et à la Santé.

¹²⁹³ Théorie de l'acceptation du risque trouvant sa source dans un arrêt relatif au transport bénévole, le passager devant être présumé avoir accepté les risques créés par le conducteur du véhicule et, en conséquence, ne pouvant invoquer à son encontre, en cas d'accident, la présomption instituée par l'article 1384, alinéa 1. On est responsable non seulement du dommage que l'on cause par son propre fait, mais encore de celui qui est causé par le fait des personnes dont on doit répondre ou des choses que l'on a sous sa garde. Alinéa 1 du Code Civil (C. Cass. Civ. 27 mars 1928, Veuve Grasse DP 1928II45). La théorie a connu ensuite des fortunes diverses dans le domaine de la responsabilité sportive pour ne plus être une quasi cause d'exonération. C. Cass. Civ. 4 novembre 2010, n° 03-65947.

¹²⁹⁴ Art. L.209-9 CSP.

contrepoint, d'évoquer la responsabilité du fait des produits défectueux résultant de la loi de 1998¹²⁹⁵. L'application aux spécialités pharmaceutiques mis sur le marché de l'article L.1386-4 du Code Civil¹²⁹⁶ qu'elle institue tend à permettre d'exonérer de sa responsabilité en matière des conséquences dommageables des produits que commercialise une firme pharmaceutique, les effets indésirables graves de ceux-ci dès lors qu'ils sont mentionnés tant sur le Résumé des Caractéristiques du Produit destiné aux professionnels de santé que sur la notice informant les patients. Informé de l'existence de ce risque lié à la consommation du produit, le consommateur est réputé l'avoir accepté¹²⁹⁷.

En matière de responsabilité des firmes pharmaceutiques pour les spécialités mises sur le marché, existe une exonération liée au « risque de développement », défaut d'un produit qui n'a pu être découvert car l'état des connaissances scientifiques objectivement accessibles, au moment de sa mise sur le marché, ne le permettait pas, et qui, par conséquent, ne peut figurer sur les informations destinées aux malades et aux professionnels de santé.

Cette question relative à l'information de la personne n'aurait de sens qu'au cas où le consentement donné aurait pour conséquence une exonération de responsabilité¹²⁹⁸ des organisateurs de la recherche si l'un des risques prévisibles signalés dans l'information préalable au consentement se réalisait.

§2. Risques et rapport bénéfices/risques

1) Le risque, une donnée statistique

« La prétention qu'ont les sciences à informer objectivement de l'intensité d'un risque ne cesse d'être désavouée. D'abord parce qu'elle repose sur un château de cartes d'hypothèses spéculatives et ne se meut que dans un cadre d'énoncés de probabilité dont les pronostics d'infailibilité ne peuvent pas même être réfutés par des accidents réels. Ensuite, parce qu'il faut avoir adopté une perspective qui intègre des critères de valeur pour pouvoir parler des risques de façon convaincante. Constater l'existence de risques, c'est se fonder sur des

¹²⁹⁵ Loi n° 98-389 du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.

¹²⁹⁶ Art. L.1386-4 CC : « Un produit est défectueux lorsqu'il n'offre pas la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre ». Dans l'appréciation de la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre, il doit être tenu compte de toutes les circonstances, et notamment de la présentation du produit, de l'usage qui peut en être raisonnable attendu.

¹²⁹⁷ TGI d'Ajaccio, 8 septembre 2003 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.

¹²⁹⁸ P. LASSERRE, *Le risque*, Recueil Dalloz 2011, 24 : 1632-1635.

possibilités mathématiques et sur des intérêts sociaux, même et peut-être tout particulièrement dans les cas où ils se présentent avec une certitude technique »¹²⁹⁹.

La définition d'un risque peut être « l'éventualité d'un événement ne dépendant pas exclusivement de la volonté des parties et pouvant causer un dommage »¹³⁰⁰. La vie humaine est une succession de gestion de risques, « événements contre la survenance desquels on s'assure »¹³⁰⁰, le risque étant la matière première de l'activité des compagnies d'assurance¹³⁰¹, le contrat d'assurance étant celui « par lequel un assureur garantit à l'assuré, moyennant une prime ou une cotisation, le paiement d'une somme convenue en cas de réalisation d'un risque déterminé »¹³⁰².

Le risque (*risk, hazard*) est une donnée statistique, la « probabilité qu'un événement survienne à un instant T sachant qu'il n'était pas survenu à l'instant T-1 »¹³⁰³. Cette probabilité est l'estimation de la fréquence de survenue d'événements de tel type par rapport au nombre de situations susceptibles de leur donner naissance. Ce qui, en recherche biomédicale, désigne « la probabilité qu'un sujet, exposé par exemple à un médicament, présente un événement au cours d'un intervalle de temps donné, sachant qu'il ne le présentait pas dans l'intervalle de temps antérieur »¹³⁰³.

Cette probabilité s'exprime par le taux d'incidence de l'événement dans une population au cours d'une période d'observation. Le taux d'incidence caractérise le nombre de cas apparus dans une population au cours de cette période, rapporté au nombre de sujets à risque dans cette population.

Tout ceci étant précisé sans négliger la prise en considération d'un risque de base « risque mesuré dans une population non exposée au facteur étudié »¹³⁰³, lui-même proche du risque de référence, « risque mesuré dans une population dite de référence, en tout point semblable à la population exposée, hormis le fait qu'elle n'est pas exposée au facteur étudié »¹³⁰³.

L'ensemble conduisant au « risque absolu, risque mesuré dans une population exposée au facteur étudié »¹³⁰³, lequel cumule le risque de référence et le risque ajouté par l'exposition. On peut en déduire le risque relatif, calculé en divisant le risque absolu par le risque de référence.

¹²⁹⁹ U. BECK, La société du risque : sur la voie d'une autre modernité, Champs essais 2008, p. 53.

¹³⁰⁰ Dictionnaire Robert 2004.

¹³⁰¹ « Les assureurs font commerce des risques dont ils vendent à forfait la garantie ». A. de COURCY, *La philosophie de l'assurance*, Texte de 1884 publié in Risques, 1990, 61.

¹³⁰² Il n'existe pas de définition « légale » du contrat d'assurance, mais celle-ci est communément acceptée.

¹³⁰³ B. BEGAUD, *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*, ARME Pharmacovigilance Ed. 1998.

A l'aide de ces différentes définitions, il va être possible de procéder à des comparaisons entre différents groupes. Le risque est un concept central en épidémiologie, qui se réfère à des définitions mathématiques de celui-ci. Il conduit à la notion de facteur de risque, caractéristique associée à une probabilité donnée de survenue d'un problème de santé dans une population, élément purement statistique ne préjugant pas du rôle causal ou non du facteur en question.

L'épidémiologie raisonne essentiellement par comparaison, d'un groupe à l'autre, ou d'un même groupe observé à divers temps d'une période donnée. En termes de santé publique, il va être possible de « mettre en place des systèmes d'information destinés à alerter les responsables sanitaires lorsqu'un problème surgit, et à les informer sur l'état de santé de la population. Par « problème », il faut entendre tout phénomène anormal par sa nature et sa fréquence »¹³⁰⁴.

« La sécurité sanitaire est la sécurité des personnes contre les risques thérapeutiques de toute nature, risques liés aux choix thérapeutiques, aux actes de prévention, de diagnostic ou de soins, à l'usage des biens et produits de santé comme aux interventions et décisions des autorités sanitaires »¹³⁰⁵.

Mais, en la matière, l'incertitude est la règle, « les risques sanitaires sont protéiformes, infiniment variés, en général inattendus »¹³⁰⁶.

La sécurité sanitaire est la raison d'être de différentes institutions publiques, notamment de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Agence d'évaluation, d'expertise et de décision, elle doit garantir la sécurité des produits dont elle a le contrôle, par les deux démarches complémentaires que sont

¹³⁰⁴ G. BRUCKER – D. FASSIN, *Santé publique*, Ellipses 1989, p. 12.

¹³⁰⁵ D. TABUTEAU, *La sécurité sanitaire*, Berger-Levrault 2002, p. 23.

« Le risque doit être différencié du danger par cette autre approche : le risque relève d'une décision subjective qui engage notre liberté, le danger est une menace extérieure » A. ETCHEGOYEN, *Eléments de réflexion pour une mise en perspective du débat sur le bénéfice/risque du médicament*, Débat organisé au MEDEC 12 mars 2003.

¹³⁰⁶ « La société du risque » s'accompagne d'une conscience sociale propre : à travers les risques réels ou supposés, le citoyen fait l'épreuve de sa dépendance, prend conscience d'être inséré dans des rapports de pouvoir qui mettent en jeu sa vie même, et sont marqués par de fortes inégalités de savoir ... Il redoute avant tout d'être placé dans ces situations intolérables qu'il lui faut découvrir après coup dans le malheur du dommage réalisé, qu'on lui a fait courir un risque dont il n'avait pas connaissance, alors que d'autres savaient ou auraient pu savoir ». F. EWALD – C. GOLLIER – N. de SABER, *Le principe de précaution*, Que sais-je ? PUF 2008, p. 38.

Une mention de la loi n° 95-101 du 2 février 1995 relative au renforcement de la protection de l'environnement, concernant la prévention des risques de dommages graves et irréversibles entérinant le « principe de précaution ».

l'évaluation, c'est-à-dire la connaissance du risque, et la protection, c'est-à-dire sa prévention¹³⁰⁷, une fois qu'il est identifié

II) Le risque en médecine, une information individuelle

« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposées, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent »¹³⁰⁸.

La prévisibilité découle ici des antécédents du patient (caractéristiques personnelles) et des données acquises de la science (considérations portant sur des populations).

Que ce soit sur les actes de chirurgie ou de médecine pratiqués, sur les méthodes diagnostiques utilisées, ou sur les traitements mis en œuvre s'agissant des modalités thérapeutiques, l'information relève du médecin consulté et de tout autre professionnel de santé intervenant.

Pour les spécialités pharmaceutiques, le professionnel de santé dispose du résumé des caractéristiques de la spécialité concernée (RCP), dont le contenu est validé par l'autorité compétente (en France : l'ANSM), et le malade consommateur d'une notice spécifique également validée par l'autorité compétente, ces deux documents figurant en annexe de l'AMM. La notice destinée au malade est jointe au conditionnement de la spécialité. En matière de risques, cette notice contient les modalités d'utilisation et les précautions d'emploi relatives au médicament, la liste des « effets indésirables éventuels », exprimés en langage courant et affectés d'un qualificatif ayant une traduction en fréquence, par exemple : peu fréquent (affectant moins de 1 patient sur 100).

¹³⁰⁷ Deux démarches intégrées au niveau international sous les expressions « *risk assessment* » et « *risk management* ». Les règles et procédures en matière de risques sanitaires sont harmonisées tant au niveau européen qu'international.

¹³⁰⁸ Art. L.1112-2 CSP.

Au fil du temps, en l'absence de toute quantification de fréquence, les tribunaux tranchant des difficultés relatives à l'information due au malade par le médecin ont usé d'adjectifs qualificatifs marqués par une évolution. Si l'information était limitée aux risques prévisibles (CC 8 novembre 1955), puis aux risques sérieux et inhabituels (CA Lyon 6 novembre 1961), à l'exclusion des risques rarissimes et exceptionnels (CA Nîmes 19 octobre 1964), ou extrêmement rares (CC 23 mai 1973), elle s'est étendue aux risques notoires et graves (CC 17 novembre 1983) puis aux risques graves et exceptionnels (CC 7 octobre 1998), puis aux risques même exceptionnels (CC 9 octobre 2001). L'obligation d'information ainsi déterminée a pour but de permettre au malade de faire un choix aussi éclairé que possible concernant sa santé. Il s'agit, selon la Cour de Cassation, d'un droit du patient dont le non-respect est, à lui seul, source d'un préjudice réparable, distinct du préjudice corporel (CC 9 octobre 2001 n° 00-14564).

Figure également sur la notice la dernière date de révision du document¹³⁰⁹. Le prescripteur dispose, grâce au RCP, d'informations lui permettant de fournir des éléments complémentaires au malade, notamment la liste des mises en garde, contre-indications, interactions médicamenteuses à proscrire, précautions d'emploi, effets indésirables exprimés selon la terminologie professionnelle et conséquences d'un éventuel surdosage. Les effets indésirables sont le plus souvent classés selon leur fréquence, exprimée par un qualificatif et son équivalent numérique¹³¹⁰. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Cette apparente rigueur souffre d'imprécisions et d'incertitudes relatives au mode d'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments.

III) Risque et AMM

« L'autorisation (de mise sur le marché) est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou de la santé publique n'est pas considérée comme favorable »¹³¹¹.

Ce qui appelle immédiatement l'expression classiquement utilisée de « rapport bénéfice/risque » favorable. Le terme « rapport », précédant l'expression d'une relation d'apparence mathématique, conduit à penser à des données quantifiées de façon précise. Cependant, le rapport bénéfice/risque n'a de « rapport » que son appellation. Personne ne sait en quelles unités l'apprécier. Il peut s'exprimer isolément ou de manière comparative. Il porte sur des populations. Son application à un cas particulier (prescription médicale ou inclusion dans un protocole) reste très aléatoire. Il n'existe pas de modèle mathématique reliant efficacité et fréquence des effets indésirables pour un médicament donné¹³¹², et le terme « balance » bénéfice/risque apparaît plus pertinent car plus approximatif que « rapport ».

Si l'on considère les « effets thérapeutiques positifs » résultant des essais cliniques réalisés dans le but d'obtenir l'AMM, il apparaît que le « bénéfice » est évalué sur des

¹³⁰⁹ Existence également de pictogrammes relatifs aux niveaux de risque concernant la conduite automobile, la grossesse et l'allaitement, les vagues de chaleur, etc.

¹³¹⁰ Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1.000$ à $1/100$

Rare : $\geq 1/10.000$ à $1/1.000$

Très rare : $< 1/10.000$

¹³¹¹ Art. L.5121-9 CSP.

¹³¹² En particulier, mais non de façon exclusive, dans l'ensemble de l'activité médicale qui comporte cette imprécision quantitative quant aux risques qu'elle génère.

populations relativement modestes, de l'ordre de quelques milliers de malades inclus dans les essais, tous groupes confondus. L'ensemble des essais cliniques consacrés à la pathologie destinée à devenir l'indication thérapeutique du produit évalué, doit permettre à la (aux)commission(s) compétente(s)¹³¹³ en matière d'autorisation de mise sur le marché ou de prise en charge par l'Assurance maladie de conclure à un « bénéfice » favorable pour le produit. Ceci étant apprécié au regard des populations étudiées selon les conventions retenues en matière de probabilité¹³¹⁴. L'activité thérapeutique considérée comme bénéfique peut entrer dans une appréciation binaire (en moyenne, ça marche suffisamment ou ça ne marche que faiblement)

L'évaluation du « risque » est beaucoup plus complexe. Lorsqu'au cours des essais cliniques préalables à la demande d'AMM apparaît un événement grave en relation probable avec le produit testé, va se poser, au sein de la firme, la question de la poursuite du projet de développement, conduisant la plupart du temps à la suspension, voire à l'arrêt des essais cliniques. Cet arrêt empêchera toute validation clinique postérieure au phénomène constaté. Le produit ne sera pas mis sur le marché par décision de l'entreprise, et non par une décision de l'autorité compétente.

Les essais cliniques vont permettre d'identifier d'éventuels « effets toxiques », c'est-à-dire dont la probabilité de survenue est fonction de la dose administrée (toxicité aigüe) ou de la durée d'exposition (toxicité chronique), et des effets dits « indésirables inattendus », manifestations nocives non recherchées et, en première analyse, sans rapport avec les propriétés pharmacologiques connues du produit¹³¹⁵. Là encore, peut se poser la question de l'arrêt du développement, devant des manifestations graves ou trop fréquentes.

Les populations incluses dans les essais préalables à l'AMM peuvent permettre d'identifier certains effets indésirables inattendus qui, s'ils demeurent cliniquement banals, n'empêcheront pas l'AMM et nécessiteront une information dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Mais elles ne permettront pas d'identifier d'éventuels effets graves de faible incidence, car elles sont numériquement de trop petite taille¹³¹⁶. Ce

¹³¹³ Commission compétente au niveau européen, et commissions compétentes au sein des Etats membres.

¹³¹⁴ Cf. Titre Préliminaire, Chapitre 1, Section 1, §2C.

¹³¹⁵ Ces effets inattendus peuvent révéler certains facteurs de risque particuliers chez certains malades (immuno-allergie, anomalie du métabolisme, récepteurs spécifiques, déficits d'un acide aminé donné, etc.). Ils s'opposent aux effets attendus dont la survenue est en rapport avec l'une des propriétés pharmacologiques du produit autre que celle expliquant l'effet thérapeutique.

¹³¹⁶ Si l'on considère un effet se produisant à une fréquence de survenue dite très rare (1/10.000), $x=10.000$ la taille de la population à surveiller permettant d'avoir au moins 95 % de chances d'en observer 1 répond à l'équation : $n=3x$ sujets, soit 30.000.

On dénommera ici « facteur de risque » la caractéristique individuelle associée à la survenue d'un événement indésirable chez un sujet. Il est mis en évidence par sa surreprésentation chez certains individus par rapport à d'autres. Ce qui ne préjuge pas du rôle causal de ce facteur. Les facteurs de risques peuvent être propres à la

type d'incidents est dépisté au cours du suivi en pharmacovigilance des spécialités pharmaceutiques postérieurement à leur mise sur le marché. L'identification des risques prévisibles conduit à une information des autorités, des prescripteurs et des consommateurs, évolutive en fonction de la durée de commercialisation de la spécialité.

Au moment de l'examen du dossier de demande d'AMM, la balance bénéfice/risque représente une donnée temporaire, où l'acceptabilité du risque est appréciée au regard de la situation pharmacologique où se situe la spécialité et à la connaissance acquise sur les produits concurrents de configuration voisine. Le risque engendré par le médicament doit être moindre que ceux liés à la pathologie (existante dans le cas d'une spécialité à visée curative, potentielle dans celui d'un vaccin). Le traitement d'une maladie grave, voire mortelle, peut conduire à l'acceptation d'un risque relativement élevé si le bénéfice évalué est important.

Un risque très grave peut être jugé acceptable si sa probabilité de survenue est extrêmement faible pour une pathologie sévère d'autant plus qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique plus favorable. L'acceptabilité est ici, comme le bénéfice, évalué sur des populations, avec l'inconvénient d'une acceptabilité modeste ou nulle pour tel individu considéré. Le moindre risque grave d'un médicament dans une pathologie cliniquement bénigne en empêche l'accès au marché ou fait peser sur sa commercialisation une perspective d'échec. Mais la survenue d'effets graves, toxiques ou inattendus est une hypothèse plus facilement acceptée dans certaines pathologies comme par exemple le traitement des cancers où l'arsenal thérapeutique s'avère limité.

La mise sur le marché va nécessiter, pour la firme qui en prend la décision, la mise en place d'une surveillance post AMM¹³¹⁷ visant à détecter des signaux et alertes susceptibles de caractériser des risques, et de conduire à la réévaluation de la balance bénéfice(s)/risque(s). La réglementation prévoit l'obligation de rapports (*PSUR*)¹³¹⁸ séquentiels produits par la firme pharmaceutique à destination des autorités compétentes nationales et européennes, tous les 6 mois dans les 2 ans succédant à l'AMM, tous les ans les 2 années suivantes et la 5^{ème} année, puis tous les 3 ans¹³¹⁹. Ce, si entre-temps ne survient pas une alerte conduisant à mettre la spécialité sous surveillance renforcée, à suspendre l'AMM ou interdire la commercialisation. La balance bénéfice/risque sera réévaluée à chaque information nouvelle. Toute réévaluation significative du risque se traduit par une évolution de l'information

constitution du sujet (âge, sexe, maladie, durée de traitement, facteurs alimentaires, climatiques, etc.). In Etudes de cohortes en pharmacovigilance, Lexique ARME.P Edition 1993.

¹³¹⁷ La pharmacovigilance vise à garantir la sécurité d'emploi et le bon usage, à connaître les conditions d'utilisation réelle de la spécialité, à identifier les pratiques dangereuses. Elle est née d'une catastrophe sanitaire, celle du thalidomide.

¹³¹⁸ *PSUR: Periodic Safety Update Report*, ou Rapport périodique évolutif de sécurité.

¹³¹⁹ Art. 5121-168 CSP.

délivrée aux prescripteurs (RCP) et au consommateur (notice boîte) si elle ne se traduit pas par une mesure de police sanitaire plus drastique de la part des autorités compétentes.

Dans les faits, l'évolution de la balance bénéfice/risque se fait plus souvent en termes de risques qu'en termes de bénéfice, réputé démontré au moment de l'AMM. Excepté si la firme revendique une indication nouvelle par une nouvelle demande d'AMM, ou si de nouvelles conceptions rendent caduque l'évaluation initiale du bénéfice.

Au moment du dépôt du dossier de demande d'AMM, le demandeur expose aux autorités compétentes un Plan de Gestion des Risques visant, par des études postérieures à l'AMM, à quantifier les risques identifiés¹³²⁰ au cours du développement, à caractériser les risques potentiels, à rechercher des risques non identifiés, à dépister d'éventuels facteurs de risques, et à acquérir des informations complémentaires sur des populations non étudiées lors du développement vers l'AMM (par exemple enfants, sujets âgés ...). Ceci conduisant éventuellement à la réévaluation de la balance bénéfice/risque¹³²¹.

Les études post AMM, comme la surveillance de routine, sont, pour les industriels, des activités réglementées, organisées selon des procédures opératoires, faisant l'objet d'inspections, étant entendu que ce sont là les moyens d'action sur lesquels se fondent les administrations pour espérer prévenir les risques. Une crise sanitaire donne le plus souvent naissance à une réglementation nouvelle visant à empêcher dans le futur sa reproduction par la prévention de l'élément causal. Un exemple illustratif récent, l'affaire Biotrial¹³²².

¹³²⁰ PASS: Post Authorization Safety Studies.

¹³²¹ Parallèlement aux études menées par le promoteur industriel, des études de ce genre peuvent être menées par des institutions publiques (AP-HP, DGS, CNAM, INCa, CRPV ...).

¹³²² Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave.

L'emploi du mot « effet » signifie qu'une relation de causalité entre la manifestation et le produit a pu être établie selon les règles d'imputabilité en usage. Cette nouvelle version de l'article R.1123-44 CSP en vigueur au moment du décès du volontaire dans l'étude Biotrial n'aurait en rien empêché l'accident. Mais tandis que cette personne était hospitalisée dans un état critique qui évoluera vers son décès, le produit susceptible d'être à l'origine de l'accident a été administré au groupe suivant des personnes incluses dans le protocole avec des conséquences dommageables. La nouvelle définition du fait nouveau aurait sûrement conduit à reporter cette décision.

Décès d'un volontaire lors d'un essai de phase 1 le 17 janvier 2016. Des manquements sont reprochés à cette occasion à la société gestionnaire de l'essai vis-à-vis de ses obligations déclaratives (IGAS, Février 2011). L'affaire a conduit à une nouvelle définition du fait nouveau (en fait, une première, la directive et le règlement européen n'en ayant pas donné, estimant ces deux mots compréhensibles par quiconque) :

Fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

La réévaluation¹³²³ de la balance bénéfice/risque des médicaments présents sur le marché peut être conduite, notamment pour les produits dits « matures », c'est-à-dire commercialisés depuis un temps certain, soit à l'occasion de la mise en évidence d'un signal récent de risque, soit à l'occasion d'une réévaluation de son AMM, soit dans le cadre d'une démarche systématique conduite par les autorités responsables, notamment par croisement de bases de données.

L'appréciation de la balance bénéfice/risque des médicaments est par conséquent une démarche permanente, l'existence d'une AMM ne permettant pas de conclure que les risques inhérents à la spécialité sont établis une fois pour toutes au moment de son attribution.

« En outre, toute évaluation du rapport bénéfice/risque, si scientifique soit-elle dans ses fondements et rigoureuse dans sa méthodologie est, par nature, sujette à discussion, à contestation, voire à polémique, car la perception de son bien-fondé varie selon la situation effective de la personne qui la juge, et sa propre appréciation du risque acceptable »¹³²⁴.

Les difficultés rencontrées pour l'identification des risques et l'appréciation de leur prévisibilité durant la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique démontrent qu'une telle démarche au cours des essais cliniques précédant l'AMM, voire de tout essai clinique à quelque moment que ce soit de la vie d'un médicament, est vouée à l'inanité, excepté pour les événements les plus fréquents, ne serait-ce qu'en raison du trop faible nombre des effectifs inclus. Il n'en est pas moins vrai que cette notion de risque va être présentée pour justifier des raisonnements n'ayant qu'un lointain rapport avec la nature du phénomène utilisé.

IV) De l'utilisation biaisée de la notion de risque

L'évaluation du risque est-elle de nature à permettre un moindre coût dans le suivi des recherches biomédicales ?

Dans son rapport au ministre de la Santé, François Lemaire¹³²⁵, pour trouver un remède « à l'insatisfaction persistante des investigateurs et des promoteurs institutionnels », va proposer différentes mesures.

¹³²³ AFSSAPS, Méthode de « priorisation » de la réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché antérieure à 2005, Juillet 2011.

¹³²⁴ J. MARIMBERT, Préoccupation de l'opinion publique face aux risques : quelles réponses apportées par les *décideurs publics ou privés*, Colloque « Risque, opinion publique » Paris Dauphine 23 mars 2006.

¹³²⁵ F. LEMAIRE, La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales : de la loi Huriet à la directive européenne, Rapport au ministre de la santé 2002.

En matière d'essais de médicaments de phase 1, 2 ou 3 (quel qu'en soit le promoteur, est-il précisé, mais celui-ci est, de façon quasi naturelle, un promoteur industriel), l'auteur estime que ceux-ci « doivent obéir aux Bonnes Pratiques Cliniques aussi contraignantes soient-elles... ».

En revanche, selon son analyse, les essais institutionnels (physiopathologie cognitive, épidémiologie, comparaison de pratiques médicales, recherches en génétique) doivent répondre à d'autres règles.

L'auteur présente, en annexe du rapport, « une échelle graduée de *monitoring*¹³²⁶ en fonction du risque encouru par les patients (ou les volontaires) »¹³²⁷ par la direction recherche clinique de l'AP-HP.

Une différence entre les essais à promotion industrielle et les études institutionnelles réside, selon lui, dans le fait que, dans le second cas de figure, « beaucoup de ces études sont simplement observationnelles, et dans le cas d'essai de phase 4 ou de mise au point de stratégie thérapeutique¹³²⁸, les patients devront de toute façon être traités », c'est-à-dire faire l'objet de soins relevant de la pratique médicale.

Il en découle que l'obligation de prise en charge des traitements servant à la comparaison par le promoteur dite « obligation de gratuité, est inadaptée » à la situation des essais institutionnels dont elle alourdirait considérablement le budget.

Ceci n'est pas la seule considération économique mise en avant. Il en est une autre, située dans le coût du personnel en charge du suivi de l'essai, ainsi que du contrôle de qualité relatif au recueil des données.

¹³²⁶ On entend sous cet anglicisme la surveillance d'une activité. Le terme s'applique au sens propre dans l'activité médicale à la surveillance de patients à l'aide d'appareils automatiques, appelés moniteurs. C'est en particulier le cas en réanimation ou lors d'une intervention chirurgicale.

Le terme est détourné de son sens pour s'appliquer au contrôle de qualité d'un essai clinique. Le *monitoring* résulte de procédures définissant les conditions, la fréquence et l'étendue du contrôle de qualité des données collectées au cours de l'essai. Mais il peut également s'appliquer avec un sens tout aussi détourné, aux conditions de la surveillance clinique prévue au protocole (nombre et calendrier des consultations, examens pratiqués, fréquence des évaluations, etc...).

Le subterfuge consiste ici à utiliser le sens relatif au contrôle de qualité figurant dans les BPC pour l'appliquer au suivi clinique et à l'éventuelle existence d'un risque, ce qui n'a rien à voir.

Le risque lié au sens des BPC est celui d'obtenir des données de mauvaise qualité, celui propre aux conditions de surveillance clinique est celui de dépister un effet indésirable inattendu ou de le prévenir.

¹³²⁷ Cette précision figurant dans le rapport est toujours significative des habitudes du passé, où le patient pouvait ne pas être volontaire, c'est-à-dire ne pas avoir spécifiquement consenti à être dans une recherche.

¹³²⁸ Si le raisonnement peut être retenu pour les études purement observationnelles, sans intervention sur le corps de la personne, il n'en est rien s'agissant des essais comparatifs qui ne sont pas, méthodologiquement « simplement observationnels ».

Cette « échelle graduée de monitoring en fonction du risque » sera publiée dans la lettre de la DRC d'Ile de France¹³²⁹.

La publication commence par la présentation d'un nouvel organigramme mettant en évidence les faibles effectifs disponibles en personnels de gestion des essais à l'hôpital public, et fait état du résultat d'une réflexion entreprise à partir de 2002 : la nécessité de mise en place d'un « système graduel [de gestion] eu égard à l'incapacité de monitorer à 100 % toutes les données cliniques du « dossier patient » des quelques 60.000 personnes physiques incluses dans le portefeuille des recherches biomédicales en cours ». Le volume des salaires et taxes relatif aux personnels nécessaires atteindrait un niveau dépassant très largement les budgets publics disponibles. Etaient ensuite défini un système homogène de graduations, aboutissant à différents degrés de suivi et de monitoring spécifique, le système « comportant quatre niveaux de risques : A, B, C, D. Le niveau A caractérise les risques les plus bénins. Le niveau D relatif aux essais de phases 1 ou 2 concerne des essais réputés les plus risqués. Le niveau graduel de monitoring ne prévoit qu'au risque C un contrôle réalisé à 100 % des critères de 10 à 20 % des dossiers. Pour le risque B, le contrôle concerne 100 % des dossiers cliniques renseignés par le 1^{er} investigateur actif parmi l'ensemble des investigateurs recrutés. Le « consentement des personnes incluses » n'est « pas [fait] en temps réel pour le risque A ».

Il convient de souligner que le mot « risque » recouvre ici non des risques réellement identifiés mais l'idée que l'on peut se faire de telle ou telle situation expérimentale en fonction de considérations plus ou moins incertaines rappelées ci-après.

En dépit de son caractère approximatif, ce système du monitoring graduel¹³³⁰ est, à partir de 2003, proposé à l'ensemble des CHU français dans le cadre de leur activité de promoteur institutionnel :

- en matière de risque, le risque A correspond à « pas de risque grave connu », la « synthèse des connaissances disponibles étant rassurante et stabilisée » ;
- le risque B consiste en des « effets graves mais non fréquents », la « synthèse des connaissances étant rassurante mais non totalement stabilisée » ;
- le risque C est fait « d'effets graves fréquents mais non vitaux », sans précision quant aux connaissances à ce stade ;

¹³²⁹ N. BEST, L'adaptation du promoteur AP-HP aux nouvelles dispositions législatives et réglementaires régissant la recherche sur l'être humain, Lettre de la délégation à la recherche clinique d'Ile de France, AP-HP 2007, 2, 7 : 6-11.

¹³³⁰ Constituant dans les faits une gestion de la pénurie en personnel et en budget.

- le risque D s'affiche « risque vital connu », pour un produit ayant une AMM depuis moins de 2 ans, la synthèse des connaissances n'étant « pas rassurante ou non stabilisée ».

La superposition des deux tableaux conduit à pratiquer dans les deux premiers niveaux de risque, un suivi très allégé, suivi qui sera renforcé en niveau C et D.

Mais, dans ce monde d'optimisation, le raisonnement est passé du contrôle de qualité des données, qui constitue la finalité des BPC, au niveau du suivi clinique des participants, qui ne figure pas dans les éléments pris en compte dans le texte des BPC. A l'exception des essais à niveau de risque D, réputés avoir un « coût sociétal important pour la société » (sic), l'impact économique des résultats des essais de risque A, B ou C n'est pas retenu ici. Il est probablement modeste, et la question ne concerne souvent que les « titres et travaux »¹³³¹ de l'investigateur institutionnel.

On observe donc, à l'occasion de l'établissement de ce « monitoring graduel » un changement de finalité, passant d'une démarche visant à garantir la production de données fiables et robustes, au niveau du contrôle médical exercé en cours d'essai sur les participants. Ce, étant entendu, selon une considération généralement admise par les professionnels¹³³² que, quel que soit le traitement, « entrer dans une étude, c'est être mieux suivi pour sa maladie »¹³³³.

D'autres publications préciseront postérieurement des définitions consensuelles des niveaux de risques induits par un essai clinique¹³³⁴ :

- le niveau A : risque prévisible faible ou négligeable (ne concernant pas les essais de médicaments) ;

- le niveau B : risque prévisible proche de celui des soins usuels ;

¹³³¹ « Ce qui est visé dans la recherche institutionnelle, ce n'est pas la mise sur le marché d'un médicament mais une publication scientifique de qualité », In rapport de F. LEMAIRE.

¹³³² Selon le professeur C. FUNCK-BRENTANO, in « *l'essai clinique, une chance pour les patients* », Le Monde, sciences et médecine 4 décembre 2013.

¹³³³ Il est en effet, dans le milieu des pharmacologues cliniciens, un postulat lié aux conditions de réalisation d'un protocole expérimental. Attendu que celui-ci comporte généralement plus de rencontres entre l'investigateur et les malades inclus, et des examens de suivi plus poussés, plus fréquents, plus diversifiés, et interprétés de façon plus attentive que lors de l'exercice médical courant, on peut en conclure que la participation à un essai offre de meilleures conditions de suivi et de détection des risques. Ce qui n'est pas forcément démontré, mais globalement pertinent.

¹³³⁴ P.H. BERTOYE – S. COURCIER-DUPLANTIER – N. BEST, Table ronde n° 2 Giens XXI, Adaptation de la mise en œuvre des bonnes pratiques cliniques en fonction des caractéristiques de certaines recherches, *Thérapie* 2006, 61, 4 : 271-277.

- le niveau C : risque prévisible élevé ;
- le niveau D : risque prévisible très élevé ;

Sans plus de quantification que les définitions précédentes. Mais l'importance graduelle du monitoring est considérée en fonction de ces niveaux, ce qui est la finalité du propos.

La nécessité et la légitimité du « monitoring graduel » sont validées par l'existence de divergences existant en termes de finalité entre les promoteurs industriels et les promoteurs institutionnels.

Un retour sur investissement est l'objectif normal d'un promoteur industriel. Celui-ci, sous la pression des pouvoirs publics et des usagers des systèmes de soins, a dû mettre en œuvre des moyens nécessaires pour « ne pas être victime des manquements à la qualité survenus dans le cadre d'une compétition assez féroce, d'une demande sécuritaire très forte et d'une recherche de profits. Les coûts induits depuis vingt ans par les obligations ainsi imposées aux promoteurs industriels, ont massivement augmentés du fait d'un monitoring intensif de tous les essais cliniques des dossiers d'enregistrement des médicaments »¹³³⁵.

Les études réalisées par les investigateurs sous promotion institutionnelle ne visent pas l'enregistrement d'un médicament, d'un dispositif médical, d'un outil diagnostique dans le but de sa commercialisation, et n'engagent pas directement les pouvoirs publics. Elles sont essentiellement réalisées dans un but cognitif, et la sanction de leur éventuelle mauvaise qualité sera soit le refus de leur publication, après revue par des pairs, soit une contradiction postérieure après reprise du protocole par une autre équipe, « tout travail de recherche étant répété ».

Les promoteurs institutionnels ont des ressources beaucoup plus limitées que les industriels, et doivent faire face à une diversité d'études beaucoup plus grande. « Un monitoring différent peut donc être envisagé. Parmi les nombreuses données recueillies au cours d'une étude clinique, très peu nombreuses sont celles qui impactent directement la qualité de la réponse donnée à la question posée. Le monitoring « sélectif » peut donc être envisagé qui ne prendrait en compte qu'un nombre limité de paramètres, fixé *a priori* au début de chaque étude »¹³³⁵.

¹³³⁵ J. MENARD, La politique de l'innovation en santé, ADSP 2002, 39 : 33-37.

V) Niveau de risque et contrôle des essais

La littérature internationale montre que le monitoring des essais cliniques en fonction du risque estimé a fait l'objet, depuis 2008, d'une réflexion au sein de la *FDA*¹³³⁶. L'augmentation du nombre et de la complexité des protocoles mis en œuvre conduit nécessairement à revoir les processus de monitoring des essais cliniques. L'Agence Fédérale considère sous ce terme aussi bien ce qui contribue à la qualité des données cliniques, que ce qui assure la protection et la sécurité des personnes participantes. Elle admet que ne puisse être réalisé pour tout essai un contrôle à 100 % des données produites, que le monitoring peut être pratiqué de façon flexible et adapté, à condition qu'il fasse l'objet d'une planification préalable, par exemple dans un plan de monitoring tout à la fois informatisé et centralisé.

Les considérations de la *FDA* n'ont ici aucune nature réglementaire, notamment en termes de responsabilité, mais constituent des propositions faites aux promoteurs et aux investigateurs.

Il convient cependant de retenir la finalité du texte et le lien établi entre qualité des données et risques, du point de vue du suivi de l'essai.

Pour la *FDA*, dès lors que le monitoring visant la qualité des données fait apparaître des manquements relatifs aux données recueillies (erreurs de transcription des résultats individuels, données manquantes ou incohérentes, documents source absents), des déviations au protocole, des erreurs dans la gestion des produits à l'essai, un nombre notable de sorties d'essai, des lacunes en matière de recueil de consentement informé, ou des anomalies de gestion des événements indésirables, il y a risque pour les patients participants.

Est établie alors une relation directe : les défauts en termes de qualité de la réalisation de l'essai traduisent un manque de professionnalisme de l'investigateur, ce manque de professionnalisme étant créateur de risques pour la personne participant à l'essai. Il s'agit ici des essais de médicaments à promotion industrielle, ce document s'adressant aux firmes pharmaceutiques.

¹³³⁶ Guidance for industry, Oversight of clinical investigation, A risk-based approach to monitoring, FDA August 2013.

Les autorités européennes¹³³⁷ ont mené une réflexion voisine à celle de la *FDA*¹³³⁸, s'agissant du contrôle de qualité et de ses modalités de réalisation, et effectué un bilan relatif aux essais cliniques portant sur différents points critiques, concernant notamment :

- l'augmentation du coût des développements cliniques et la limitation des ressources humaines disponibles ;

- la pression croissante des financeurs afin que soient respectés les délais de développement prévus, au risque d'alléger les contrôles de qualité¹³³⁹ ;

- la mauvaise perception par les industriels des dispositions réglementaires relatives aux BPC, conduisant à des interprétations excessives ou erronées des obligations qu'elles imposent ;

- la mauvaise qualité du management des développements cliniques, tant en matière de priorisation, de conception des protocoles que d'identification des risques.

Elles ont relevé, en contrepoint, le refus du risque par la société et ses institutions publiques comme privées. Mais là encore, le concept de risque est centré sur la qualité de l'organisation gérant les essais, la définition des tâches, celle des responsabilités opérationnelles et le respect des Bonnes Pratiques Cliniques. Il est essentiellement question de qualité des données et de respect des procédures plus que des considérations relatives au suivi clinique des participants.

Il arrive que les finalités se rejoignent et que les contrôles soient tout à la fois réalisés, d'une part sur la qualité des données, de l'autre sur l'évolution clinique des participants. Mais, *in fine*, l'analyse concerne le niveau de crédibilité des résultats exprimés par l'essai¹³⁴⁰ plutôt que la comparaison entre le risque hypothétiquement lié à la situation d'essai et celui inhérent à ce qu'aurait été une situation de soins comparable.

¹³³⁷ European Medicines Agency, Reflection paper on risk based quality, Management in clinical trial, EMA/269011/2013.

¹³³⁸ En référence au document de la FDA évoqué plus haut, mais également aux textes *ICH Q8 Pharmaceutical development*, *Q9 Quality risk management* et *Q10 Pharmaceutical quality system*, comme aux recommandations de l'OECD.

¹³³⁹ L'analyse la plus courante des industriels est la suivante : un essai prenant du retard entraîne un retard du développement (les résultats de certains essais commandant la réalisation de l'essai postérieur). Un retard du développement est un retard du dépôt de dossier de demande d'AMM, donc un retard à la commercialisation, donc une perte de chiffre d'affaires.

¹³⁴⁰ « For example, it may be important in some cases to very accurately time a procedure 60mn post administration of a dose of medicine for pharmacokinetic purposes and a tolerance of 60 mn plus or minus 1-3 mn may be acceptable base on the predicted or know PK profile of the drug », EMA/269011/2013.

En 2009, une revue spécialisée dans les essais cliniques publie un travail réalisé par différents auteurs allemands¹³⁴¹ consacré à l'adaptation du monitoring au risque estimé dans les essais cliniques « non commerciaux », c'est-à-dire institutionnels.

Les auteurs retiennent l'hypothèse de recours à différents types possibles de monitoring ayant pour but de détecter différents types d'erreurs. Ils se proposent ensuite d'étendre le principe de l'adaptation des stratégies de management du risque aux différentes catégories d'études réalisées par des promoteurs institutionnels.

Le risque, au sens de cette publication, est exclusivement celui lié à l'absence de respect des conditions de réalisation d'un essai avec les Bonnes Pratiques Cliniques, que ce soit en matière de droits des participants, de mesures garantissant la sécurité clinique, et de la qualité des données rapportées.

Les auteurs identifient deux finalités aux mesures qu'ils proposent, en comparant d'une part, du point de vue de la sécurité des personnes, la situation d'essai à ce que serait la situation de soins, (ceci pour proposer des procédures opératoires préventives), de l'autre la définition du monitoring nécessaire, et, par conséquent, des moyens à mettre en œuvre pour garantir la qualité et la robustesse des données recueillies au regard des BPC. Le but est « d'optimiser » les investissements nécessaires pour respecter ces deux finalités.

Ils déterminent trois niveaux de risques potentiels : le premier, comparable à la situation de soins (*standard medical care*) (K3), le deuxième, plus élevé que la situation de soins (K2), le troisième, nettement plus élevé que la situation de soins (K1). A chaque stade sont identifiés des types d'étude, généralement réalisés sous promotion industrielle lorsqu'il s'agit de médicaments.

Comme précédemment, il s'agit là d'un risque « clinique », dont le niveau allégué est plus de l'ordre du présupposé (supposition préalable nécessaire à la validité logique d'un raisonnement) que de l'évaluation statistique.

A K3 correspondent les phases 4 ou 3b¹³⁴² lorsqu'il s'agit de modifications modestes des conditions de l'AMM. Par extension, en termes d'études institutionnelles, celles visant

¹³⁴¹ O. BROSTEANU – P. HOUBEN – K. THRIG and all, *Risk analysis and risk adapted on site monitoring in non commercial clinical trials*, Clin. Trials 2009, 6 : 585-596.

¹³⁴² La numérotation des phases n'a aucun caractère réglementaire mais est une norme technique internationalement acceptée. L'éventail des phases 1, 2, 3 et 4 peut faire l'objet de sous divisions complétant l'énumération précédente (réf. 159).

Les phases 1, 2, 3 sont préalables à l'AMM dans une indication donnée. La phase 4 est postérieure à l'AMM dans l'indication ayant obtenu l'AMM :

l'usage hors AMM dès lors qu'il est documenté, ou utilisant des dispositifs médicaux certifiés ou encore des traitements non pharmacologiques basés sur des essais précédents.

Le stade K2 vise les phases 2b ou 3b pour un produit pour lequel est espérée une nouvelle indication, ou une modification substantielle des modalités d'utilisation, ou des combinaisons susceptibles de donner lieu à des interactions. Etudes également envisageables, celles utilisant des dispositifs médicaux en dehors de leur certification ou pour des utilisations non encore explorées. Idem des études utilisant des traitements non pharmacologiques non étayés par des essais contrôlés.

La catégorie K1 correspond aux études de phase 1, 2 ou 3 utilisant un produit sans AMM, un dispositif médical non certifié, une thérapeutique non pharmacologique où la connaissance est limitée à quelques observations humaines ou des études chez l'animal.

A chacune de ces catégories correspond des propositions de stratégie de monitoring au regard des BPC :

- à K1, niveau où le risque est le plus élevé, 100 % des critères principaux¹³⁴³ sont vérifiés sur l'ensemble des patients, et, pour les données accessoires, 100 % de 10 % des cahiers d'observation disponibles, suivant un tirage au sort ;

- à K2, niveau de risque présumé moyen, cette vérification ne porte que sur 1 cahier d'observation sur 2 ;

- à K3, niveau comparable à la situation de soins similaire, 20 % des cahiers disponibles.

- la phase 1 est celle de la première administration chez l'homme, elle a pour buts d'identifier le niveau acceptable de toxicité du produit étudié, et la ou les doses maximales susceptibles d'être utilisées en phase 2 ;

- la phase 2a est celle où sur de petits effectifs on tente d'identifier la meilleure dose efficace dont l'efficacité sera éventuellement confirmée en phase 2b par un essai contre placebo ou contre produit comparatif. Peuvent se placer ici les études de « preuve de concept » ;

- la phase 3a confirme ou infirme les résultats obtenus en 2b sur des effectifs plus larges, la phase 3b implique d'autres produits concurrents ;

- la phase 4 est celle des essais comparatifs réalisés avec un produit ayant été mis sur le marché dans l'indication figurant sur l'AMM. On l'assimile de façon excessive à celle de l'exercice de la médecine, excessive car si un malade pourrait être traité en pratique médicale courante par le même médicament, ce serait en dehors de tout protocole comparatif, avec les modifications qu'il entraîne sur la relation de soin et la différence de cadre juridique. Même si dans les deux cas le médicament est titulaire d'une AMM, même si dans les deux cas il s'agit de la même pathologie, on ne peut confondre la situation expérimentale avec la médecine de soins, y compris en termes de risques. Cette confusion est cependant le moteur des raisonnements ci-dessus analysés.

¹³⁴³ Les critères principaux (*key datas*) sont ceux déterminés par le protocole pour valider l'hypothèse testée par l'essai.

L'existence d'un document de consentement informé doit être vérifiée pour tous les patients que ce soit à K1, K2, K3.

Une visite de clôture, moment de faire un bilan de l'essai, sur les sites d'investigation est obligatoire à K1, facultative à K2, non prévue à K3. Les auteurs proposent, dans leur publication, quelques tableaux destinés à guider les investigateurs dans leur gestion de l'essai. Ceci, principalement, pour les études institutionnelles n'atteignant par définition jamais le niveau de risque K1.

En 2011, une équipe française de chercheurs institutionnels représentant les principales institutions publiques (IGR, INSERM, AP-HP, ANRS)¹³⁴⁴ va réaliser un travail similaire pour des raisons identiques et des résultats voisins. Le but est, d'une part, de définir l'hypothèse de risques par catégorie d'études et de préconiser, pour chaque niveau de risque, le plan de contrôle des données cliniques au regard des BPC. Là encore, les études concernées sont les études réalisées dans un cadre institutionnel.

Du premier document cité ici, émanant de la *FDA*, au texte évoqué ci-dessus, l'étude *pre-optimon* (*optimon* pour *OPTImization of MONitoring*), le but poursuivi est identique : comment réduire les ressources financières nécessaires au contrôle de qualité des essais sans déroger de façon inacceptable aux impératifs des Bonnes Pratiques Cliniques et, par conséquent, à la crédibilité des données recueillies. Dès lors que le texte ne s'adresse plus uniquement aux industriels mais également aux chercheurs institutionnels, on observe qu'en matière de risque, celui-ci est initialement défini au regard des essais cliniques réalisés dans l'optique d'une AMM, avec une correspondance en termes de contrôle de qualité des données, pour être ensuite confronté à une situation de soins¹³⁴⁵. La catégorisation des essais cliniques de développement des médicaments en phase 1, 2, 3, puis phase 4 postérieurement à l'AMM, n'est pas basée sur la décroissance des risques auxquels sont exposés les participants, mais tout à la fois sur la méthodologie et la finalité de tel ou tel essai. On peut toutefois considérer que plus on avance dans le développement, mieux le médicament expérimental est connu et que, par approximation, mieux ses risques

L'intérêt, pour une nouvelle spécialité, de disposer d'une AMM ne la place pas automatiquement dans le cadre d'un risque maîtrisé, ce que les autorités ont bien compris : la réglementation impose un plan de gestion des risques. L'existence d'une telle obligation manifeste le biais majeur de l'analyse consistant, en termes de risques, à comparer essai

¹³⁴⁴ V. JOURNOT – J.P. PIGNON – C. GAULTIER and all., Validation of a risk assessment scale and risk adapted monitoring plan for academic clinical research studies. The pre-optimon study, *Contemporary clinical trials* 2011, 32 : 16-24.

¹³⁴⁵ Ceci en occultant le fait qu'il s'agit de deux situations différentes du point de vue du cadre juridique, comme de la finalité poursuivie.

clinique et situation de soins. Un médicament titulaire d'une AMM n'est pas dépourvu de risques parfois graves, voire très graves. Certains ont été identifiés après des dizaines d'années de présence sur le marché. C'est pourquoi la pharmacovigilance doit s'exercer tout au long de la vie commerciale d'une spécialité pharmaceutique.

La comparaison de la situation de recherche à la situation de soins n'est pas non plus effectuée en état de risque maîtrisé, ne serait-ce qu'en raison des incertitudes méthodologiques que comporte toujours un essai comparatif. Même si, en situation d'essai, un participant est réputé mieux surveillé.

Le tableau risque/fréquence des contrôles réalisé par le « promoteur AP-HP », cité dans le rapport Lemaire, n'est, en fait, que la reprise des réflexions évoquées plus haut, avec d'une part une comparaison du risque de l'essai à celui de la situation de soins, et de l'autre une réduction à sa plus simple expression de la correspondance niveau de risque-contrôle de qualité des données¹³⁴⁶. Cette dernière dimension n'est qu'à peine évoquée dans le tableau « Niveaux graduels de monitoring des promotions AP-HP » dans une rubrique « Pourcentage de dossiers monitorés à 100 % », au contenu très sommaire¹³⁴⁷.

La prise en compte, dans le travail législatif, du « niveau de risque » pour qualifier les recherches, ne va plus prendre en considération ce à quoi est réglementairement destiné le monitoring dans les BPC¹³⁴⁸. Elle va servir à différencier plus ou moins la situation de recherche de la situation de soins, et à déterminer un régime de protection variant avec la recherche considérée, au lieu d'une protection identique pour toute personne incluse dans une situation expérimentale dont la finalité est le « développement des connaissances biologiques et médicales ». Cette situation expérimentale se définissait par sa finalité. Elle va maintenant s'identifier par le niveau de risques existant vis-à-vis du risque supposé lié à une situation de soins similaire.

Un raisonnement destiné à diminuer les coûts de recherche va être mis en avant, avec pour conséquence la régression de la protection et des droits des personnes participant à certaines d'entre elles, au moyen d'un glissement sémantique et de considérations discutables

¹³⁴⁶ Les annales de la pharmacovigilance sont riches en médicaments courants (et réputés anodins), dont la dangerosité n'est apparue qu'après vingt à trente ans de présence sur le marché. Il convient de retenir que les méthodes utilisées sont devenues plus performantes avec le temps, et que les dépistages sont plus efficaces avec les médicaments récents. Parfois, c'est l'évolution des utilisations d'un médicament qui en révèle certains risques.

¹³⁴⁷ N. BEST, L'adaptation du promoteur AP-HP aux nouvelles dispositions législatives et réglementaires régissant la recherche, DRC Ile-de-France, AP-HP 2007, 2, 7 : 6-11.

¹³⁴⁸ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques : « Suivi de la recherche (*monitoring*) : activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche et à s'assurer qu'elle est conduite et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux Procédures Opératoires Standardisées, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires ».

relatives à la prétendue connaissance du risque inhérent à la situation de soins, à laquelle l'essai est comparé. Il serait intéressant, à cet égard, de confronter l'information délivrée à la personne à qui l'essai est proposé, et celle que prodiguerait le médecin traitant s'adressant au même malade.

Section 2. La proposition de la loi Jardé, une bataille législative à épisodes

§1. Une nouvelle intervention catégorielle pour modifier la loi

I) Les investigateurs institutionnels manifestent à nouveau leur mécontentement

De l'avis des investigateurs, lorsqu'ils réalisent une recherche institutionnelle, le régime dérogatoire organisé par la loi santé publique de 2004 n'a pas eu l'effet espéré. La loi, en effet, a « prôné une conception trop étroite des recherches centrées sur les soins courants, et non sur le risque négligeable ajouté à la recherche, ce qui était sa vocation initiale. A cela s'ajoutent des critères de qualification imprécis ainsi qu'une procédure allégée peu opérationnelle »¹³⁴⁹.

En outre, l'exclusion de l'application des dispositions législatives relatives aux recherches biomédicales, en sus des recherches de soins courants, aux études non interventionnelles soulève des difficultés pour les chercheurs.

Les revues scientifiques dans le domaine de la santé n'acceptent de publier¹³⁵⁰ les résultats d'une recherche qu'à la condition que le chercheur établisse qu'il a respecté les règles d'éthique en vigueur et que, par conséquent, il a obtenu pour son projet l'avis favorable

¹³⁴⁹ F. LEMAIRE, Pourquoi faut-il encore réformer la législation de la recherche biomédicale ?, Méd. et Droit 2011 (2011) : 28-33.

¹³⁵⁰ Recommandations relatives aux normes de publication dans les revues scientifiques. *Committee of Medical Journal editors*, dit « groupe de Vancouver », 1978.

d'un « comité d'éthique » au sens de la Déclaration d'Helsinki. Ceci, quelle que soit la nature du travail, dès lors qu'il concerne le domaine biomédical.

La loi du 9 août 2004 relative à la santé publique précise¹³⁵¹ qu'elle ne s'applique ni « aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance », dites également études non interventionnelles¹³⁵², ni « aux recherches visant à évaluer les soins courants, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole », ce protocole étant toutefois « obligatoirement soumis à l'avis d'un CPP ».

Si les recherches biomédicales *stricto sensu*, soumises selon la loi à l'avis obligatoire d'un CPP, et ces recherches relatives aux soins courants soumises à la même obligation répondent, lors de la publication de leurs résultats, aux conditions émises par les revues scientifiques, il n'en est pas de même pour les études non interventionnelles, réputées par conséquent incapables de franchir le comité de lecture¹³⁵³ dont dépend la décision de publication, faute d'avis d'un comité d'éthique. Les CPP ne sont en effet pas compétents pour des études n'entrant pas dans le champ d'application de la loi qui définit leur rôle.

Si ils sont exonérés des dispositions relatives aux recherches biomédicales, les organisateurs de ce type de recherche sont toutefois tenus de respecter celles de la loi dite Informatique et Liberté¹³⁵⁴, laquelle dispose, depuis 1994¹³⁵⁴ : « Pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel, un comité consultatif sur le traitement de l'information dans le domaine de la santé (CCTIRS), institué près du ministre de la Recherche, émet un avis sur la méthodologie de la recherche au regard des dispositions [de la loi Informatique et Libertés], la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche ». « Ce comité est composé de personnes compétentes en matière de recherches dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistiques ».

Un débat va naître dans les milieux de la recherche, les uns demandant l'inclusion dans la loi sur les recherches biomédicales des études non interventionnelles, afin de bénéficier de l'avis d'un CPP pour leurs publications, les autres soulignant que l'avis

¹³⁵¹ Art. L.1121-1 CSP.

¹³⁵² Les études non interventionnelles ne se réalisent pas sur l'être humain, mais sont constituées de la collecte et de l'analyse de données recueillies à l'occasion de la pratique médicale ou de l'observation de populations soumises à un facteur x (études prospectives) ou ayant été soumises (études rétrospectives) à ce facteur.

¹³⁵³ Outre l'avis du comité de rédaction se prononçant sur la forme ou sur le fond, les projets de publication font également l'objet de l'analyse critique d'experts ne faisant pas partie du comité de rédaction.

¹³⁵⁴ Dans sa version du 1^{er} juillet 1994 (loi n° 94-548) relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978.

demandé au CCTIRS relatif à leur projet de recherche peut répondre à la demande des revues. Toute étude entreprise en matière de biomédecine faisant l'objet d'un traitement automatisé de données à caractère personnel, celui-ci doit répondre aux dispositions de la loi Informatique et Liberté, et donc faire en principe l'objet d'un avis du CCTIRS.

Le remplacement de l'avis d'un CPP par l'avis du CCTIRS n'est toutefois pas sans soulever des critiques. Ces deux organismes ne sont évidemment pas similaires. Si le CPP peut répondre à ce qu'on entend par « comité d'éthique »¹³⁵⁵, au regard de la Déclaration d'Helsinki, il n'en est pas de même du CCTIRS qui, lui, est constitué dans le cadre de la protection des personnes vis-à-vis des « atteintes à l'identité humaine, aux droits de l'homme, à la vie privée et aux libertés individuelles ou publiques » qui pourraient découler de l'utilisation de l'informatique. Ce qui est une tout autre mission.

Focalisés sur les règles relatives à la recherche biomédicale, les chercheurs ont ici perdu de vue celles applicables en matière d'utilisation de données personnelles identifiantes.

Car, si les promoteurs industriels sont familiarisés avec ces dispositions législatives, résultant de la loi Informatique et Libertés, les investigateurs en ignorent pour la plupart le contenu, comme ils ignorent, pour la plupart, l'existence du comité en question. Et ceux qui en ont entendu parler ne le considèrent pas comme un « comité d'éthique ». Ainsi que l'avoue un auteur¹³⁵⁶ : « enfin, il y a une obligation que personne n'avait relevée, celle que les projets portant sur les soins courants doivent être déclarés selon la procédure dite « unitaire »¹³⁵⁷ au CCTIRS puis à la CNIL dès qu'il y a constitution d'un fichier de données, ce qui est le cas de tous les projets. Au reste, les investigateurs ayant connaissance de l'existence du CCTIRS ne l'assimilent pas à un comité d'éthique »¹³⁵⁸.

Ainsi, tandis que d'un côté les investigateurs souhaitent un allègement des obligations qui leur incombent dans le cadre des recherches institutionnelles, ils vont paradoxalement

¹³⁵⁵ Version 1996 : « Comité désigné spécialement à cet effet, indépendant du chercheur ou du promoteur à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les travaux ». Définition appelant celle issue de la directive du 4 avril 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques (ne s'appliquant toutefois pas aux études non interventionnelles) : « organe indépendant dans un Etat membre composé de professionnels de santé et de membres non médecins chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai », en examinant notamment les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants en vue d'obtenir leur consentement éclairé ».

¹³⁵⁶ O. CHASSANY, La recherche sur les soins courants : l'histoire d'un échec annoncé, *Presse Méd.* 2008, 37, 2, 1 : 246-248.

¹³⁵⁷ En cette période, pour les essais cliniques à promotion industrielle visant l'AMM, la CNIL, en accord avec le CCTIRS, a mis en place une procédure simplifiée par laquelle le promoteur s'engage à respecter la loi et déclare l'ensemble des essais réalisés sur des tableaux annuels. Toutes les autres études doivent être traitées au cas par cas.

¹³⁵⁸ Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004.

demander la mise en place d'une nouvelle obligation relative aux recherches « non interventionnelles », flottant, selon eux, dans un « vide juridique »¹³⁵⁹ : l'avis d'un CPP. Ceci non pas pour augmenter la protection des personnes mais pour pouvoir publier leurs études en se conformant aux exigences des revues scientifiques anglo-américaines.

II) D'un projet à une proposition de loi

D'autres remarques affectent les recherches concernant les « soins courants », susceptibles, au moins du point de vue de leur dénomination, de faire réapparaître l'intrication originelle expérimentation-pratique du soin. Beaucoup d'investigateurs relèvent que l'évaluation portant sur les soins courants ressemble à la démarche mise en place, au niveau infirmier, par les « protocoles de soins »¹³⁶⁰ établissant les modalités de conduite à tenir ou les actes à mettre en œuvre dans certaines situations précises, et que l'on peut comparer les uns aux autres pour identifier la mesure optimale, sans que ces procédures soient constitutives d'une expérimentation.

Une telle évaluation se réalise sans formalité particulière au sein des services hospitaliers, tandis que la dénomination « soins courants » entraîne aussitôt, selon eux, la mise en place de complications administratives. A ce sujet, aucun critère, dans la loi, comme dans la réglementation, ne permet la distinction entre soins courants et pratique médicale. Et pour cause, il n'y en a pas, en pratique.

Cette remarque soulève la question de la représentation que les médecins peuvent avoir du concept de recherche relative aux soins courants, comme de recherches en général.

L'observation d'une pratique est une recherche, de même que la démarche visant à établir l'intérêt thérapeutique d'une nouvelle molécule, ou celle répondant aux buts fixés par la réglementation¹³⁶¹ aux recherches relatives aux soins courants : « évaluer des actes, combinaisons d'actes ou de stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leurs indications ».

Sous les mêmes mots existent des démarches de nature différentes.

¹³⁵⁹ D. GOLINELLI – S. RAVOIRE – F. LEMAIRE, Essais non interventionnels et soins courants : définition, aspects réglementaires et éthiques, *Thérapie* 2008, 63, 2, 97-101.

¹³⁶⁰ Art. R.4311-2 CPS : « Les soins infirmiers ... ont pour objet ... de contribuer à la mise en œuvre des traitements en participant à la surveillance clinique et à l'application des prescriptions médicales contenues, le cas échéant, dans des protocoles établis à l'initiative du ou des médecins prescripteurs ».

¹³⁶¹ Art. R.1121-3 CSP.

Les représentants des investigateurs impliqués dans les recherches institutionnelles, afin de faciliter leur pratique, vont à nouveau demander une évolution du droit, un régime dérogatoire mieux adapté à leurs attentes. Avec une prise en compte plus nette du critère discriminant de « *minimal risk* » identifié dans les réflexions de l'Agence Européenne du Médicament. Ou, du moins, ce qu'ils en ont retenu ou compris. De telles dispositions vont figurer dans l'avant-projet de la loi « Hôpital-Patients-Santé-Territoire »¹³⁶². L'article 13 chapitre IV s'intitule « modernisation de la recherche clinique ».

La Confédération des Syndicats Médicaux Français¹³⁶³ se félicite de cette initiative destinée à remplacer la loi en vigueur. Elle déplore d'une part, l'excès d'encadrement des recherches institutionnelles, mais réclame, de l'autre, un nouveau cadre réglementaire propre aux recherches non interventionnelles. Le motif de cette demande est très simplement énoncé : « loin de procurer plus de souplesse, cette absence est un obstacle de plus pour les chercheurs français lorsqu'ils veulent publier dans les revues scientifiques internationales ».

Mais cette question paraissait n'avoir que peu de rapport avec un projet visant à moderniser le système de santé afin de garantir à quiconque l'accès de tous les citoyens à des soins de qualité. L'article 13 disparaîtra dans le projet¹³⁶⁴ de loi déposé sur le bureau de l'Assemblée Nationale le 22 octobre 2008 et voté le 21 juillet 2009¹³⁶⁵.

¹³⁶² Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée Nationale, Séance du mardi 13 janvier 2009.

¹³⁶³ Propositions d'amendements émanant de la Confédération des Syndicats Médicaux Français, relatives à l'avant-projet de la loi HPST, Septembre 2008.

¹³⁶⁴ Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

¹³⁶⁵ Ce qui ne passera pas inaperçu lors des débats parlementaires concernant la proposition de loi « relative aux recherches sur la personne » du député Olivier Jardé.

Le sénateur Jean-Pierre Godefroy signale que le texte en discussion est directement issu de l'avant-projet de loi HPST (débat du 29 octobre 2009), sa collègue Annie Jarraud-Vergnolle voyant là un projet de loi déguisé émanant du cabinet du ministre, tandis que le député Patrick Roy (débat du 22 janvier 2009) signale avoir « cru comprendre qu'il pouvait s'agir d'une commande du Gouvernement ». Ce qui, bien entendu, sera démenti par le ministre.

§2. Un projet de loi masqué : la proposition de loi du député Jardé.

1) La recherche, une priorité nationale ?

L'idée continue à faire l'objet d'un travail associant, sous la coordination du cabinet de Mme Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé, la DGS, la DIRC Ile-de-France, les représentants des CPP, et certains pharmacologues-cliniciens et thérapeutes¹³⁶⁶. Une proposition de texte en émane, prise en charge par le député Oliver Jardé¹³⁶⁷. Une explication à cette transformation d'un projet en proposition de loi : on évite ainsi un regard préalable du Conseil d'Etat et la réalisation d'une étude d'impact¹³⁶⁸. L'exposé des motifs par lesquels le député Jardé débute sa proposition de loi¹³⁶⁹ reprend, mot pour mot, les critiques énoncées dans l'argumentation faite par la Confédération des Syndicats Médicaux Français¹³⁷⁰.

La démarche du député Jardé s'articule sur deux objectifs : placer toutes les recherches sous le contrôle des comités de protection (ceci permettant la publication de leurs résultats dans les revues internationales), et sous ce principe unique justifié par « une protection égale pour toutes les personnes participant à l'une ou l'autre des trois catégories de recherche individualisées », graduer néanmoins le niveau de la protection des personnes en le reliant aux niveaux de risques et de contraintes supposés pour chacune des catégories, en comparaison avec ceux estimés liés à la pratique médicale dans une situation similaire.

Il sera ainsi possible, pour la catégorie intermédiaire ne présentant que des risques et des contraintes minimales, où se regroupent les études « institutionnelles », d'alléger les obligations faites aux chercheurs, notamment vis-à-vis du consentement des personnes et du contrôle de l'ANSM.

¹³⁶⁶ Il existe une séparation, au niveau universitaire, entre les professeurs de thérapeutique et les professeurs de pharmacologie clinique, ce, pour des raisons historiques et académiques.

¹³⁶⁷ Olivier Jardé, député de la Somme, UDI, chirurgien orthopédique. Nombreux seront les parlementaires, parallèlement membres des professions de santé, à intervenir dans les débats, parfois par des affirmations inexactes, mais bénéficiant d'un argument d'autorité.

¹³⁶⁸ La loi n° 2009-403 du 15 avril 2009 dispose, dans son article 8 : « que tous les projets de loi doivent être accompagnés d'une étude d'impact. Les propositions de loi ne sont pas soumises à cette exigence ».

¹³⁶⁹ Proposition de loi relative aux recherches sur la personne. Enregistrée à la présidence de l'Assemblée Nationale le 6 janvier 2009. Propositions d'amendements émanant de la Confédération des syndicats médicaux français relatives à l'avant-projet de la loi HPST, septembre 2008.

¹³⁷⁰ O. JARDE, Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles familiales et sociales sur la proposition de loi relative aux recherches sur la personne, Assemblée Nationale 13 janvier 2009.

La proposition de loi est clairement faite en faveur de la recherche biomédicale¹³⁷¹, le texte débutant par cette affirmation : « Le développement de la recherche sur la personne constitue une priorité nationale ». Les nombreuses critiques formulées au cours de l'ensemble des débats parlementaires incitent, pour la clarté de l'analyse, à reprendre la proposition initiale du député Jardé en relevant, à chaque point ayant fait l'objet de contestations, la teneur de celles-ci. Si la proposition de loi est rapidement¹³⁷² votée par l'Assemblée Nationale, il n'en sera pas de même au Sénat. Elle fera l'objet de deux lectures dans chacune des assemblées¹³⁷³ pour nécessiter ensuite la constitution d'une commission mixte paritaire¹³⁷⁴ qui finalisera un texte adopté définitivement ensuite¹³⁷⁵, car les sénateurs vont se montrer très peu favorables à la version initiale.

La lecture des débats parlementaires montre qu'à l'Assemblée Nationale l'accent est mis sur l'allègement des contraintes administratives pesant sur les chercheurs, le Sénat se préoccupant de faire en sorte que la protection des personnes n'en soit pas amoindrie.

Un désaccord manifesté par les sénateurs sur la proposition de classification des recherches faite par le député Jardé va conduire à modifier le titre du texte. Les « recherches sur la personne »¹³⁷⁶ vont devenir « recherches cliniques ou non interventionnelles impliquant la personne humaine », puis « recherches impliquant la personne humaine ». L'expression « personne humaine » sera d'ailleurs estimée relever du pléonasme¹³⁷⁷.

Le concept de « priorité nationale » que doit constituer la recherche sur la personne soulève une opposition importante. Toutefois, la ministre de la Santé ne va pas manquer de le

¹³⁷¹ Art. L.1121-1, modification par ajout d'un premier alinéa.

¹³⁷² Le sénateur Jean-Pierre Godefroy, sénateur de la Manche, PS, va relever (débat du 29 octobre 2009) qu'il y a eu trois semaines entre le dépôt et le vote en séance publique, vote obtenu en 50mn.

¹³⁷³ - Adoption le 22 janvier 2009 par l'Assemblée Nationale de la proposition de loi relative aux recherches sur la personne.

- Adoption le 16 novembre 2009 par le Sénat de la proposition de loi relative aux recherches sur la personne.

- Adoption le 4 mai 2010 par l'Assemblée Nationale de la proposition de loi relative aux recherches impliquant la personne humaine.

- Adoption le 20 décembre 2010 par le Sénat de la proposition de loi relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹³⁷⁴ Sur les 14 membres titulaires composant la CMP figurent 11 membres des professions de santé (au sens large si l'on admet sous cette expression un vétérinaire et un directeur d'hôpital). Les deux ministres intervenants successivement étaient pharmacien (Mme R. Bachelot-Narquin) ou médecin (Mme N. Berra).

¹³⁷⁵ Texte proposé par la CMP concernant les recherches impliquant la personne humaine.

¹³⁷⁶ Il était déjà, à ce stade, possible de relever que les recherches non interventionnelles ne sont pas des recherches sur la personne, mais une étude des données recueillies en situation de soins ou de surveillance épidémiologique.

¹³⁷⁷ Gilbert Barbier, sénateur du Jura, UDF, chirurgien, débats du 14 octobre 2009.

rappeler¹³⁷⁸, « l'objectif du Président de la République est bien de faire de notre pays l'un des leaders de la recherche médicale dans le monde ».

Mais déjà, le député Jean-Frédéric Poisson¹³⁷⁹ s'était interrogé : « le fait d'affirmer la recherche priorité nationale ne risque-t-il pas d'apparaître « aux yeux des juristes » comme une forme d'appropriation de l'individu par le corps social ? »¹³⁸⁰.

Le député Jean-Louis Touraine¹³⁸¹ remarque : « ce n'est pas la recherche sur l'être humain qui est prioritaire, mais la recherche au bénéfice de l'être humain »¹³⁸².

La sénatrice Annie Jarraud-Vergnolle¹³⁸³ voit dans le texte le « déverrouillage de la protection des personnes, sous couvert de santé publique et de protection nationale, pour permettre aux laboratoires de mener plus librement leurs recherches sur la personne afin de s'inscrire en pointe sur un segment de haute compétitivité »¹³⁸⁴. Elle n'a par conséquent pas compris que le « déverrouillage » ne concerne que les études institutionnelles.

Elle poursuivra ainsi sa critique, voyant dans la proposition de loi un « texte cousu de fil blanc, une confusion touchant à la manipulation, des intentions sous-jacentes très succinctement maquillées. La recherche sur la personne constitue une priorité nationale ? L'objectif en soi est tout à fait louable sauf qu'il ne s'agit pas ici de santé publique mais d'intérêts économiques ».

Au cours des débats, vont être soulevés, face à cette « priorité nationale », la Déclaration d'Helsinki, la directive de 2001 et l'article L.1121-2 du Code de Santé Publique qui, depuis la loi de 2004, précise, à l'unisson de deux textes ci-devant cités¹³⁸⁵ : « l'intérêt de la personne qui se prête à des recherches prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société », principe qui, à vrai dire, n'empêche pas de faire de la recherche une priorité nationale, mais lui oppose l'importance préférentiellement accordée à la personne sur les intérêts de la nation¹³⁸⁶.

¹³⁷⁸ Roselyne Bachelot-Narquin, débats au Sénat, 29 octobre 2009.

¹³⁷⁹ Jean-Frédéric Poisson, député des Yvelines, UMP.

¹³⁸⁰ Débats à l'Assemblée Nationale, 13 janvier 2009.

¹³⁸¹ Jean-Louis Touraine, député du Rhône, PS, médecin chercheur.

¹³⁸² Débats à l'Assemblée Nationale, 22 janvier 2009.

¹³⁸³ Annie Jarraud-Vergnolle, sénatrice des Pyrénées-Atlantiques, PS.

¹³⁸⁴ Débats au Sénat, 29 octobre 2009.

¹³⁸⁵ Déclaration d'Helsinki : « dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être des sujets ».

¹³⁸⁶ Assemblée Nationale, Débats du 13 janvier 2009.

Le sénateur Godefroy¹³⁷² identifie dans ce texte : « la poursuite logique de la loi de 2004, un glissement opéré entre une loi fondatrice destinée à protéger et l'intention de faire de la recherche ... deux principes obéissant à des logiques différentes »¹³⁸⁷.

« L'immense intérêt de ce texte est de parvenir à encourager la recherche en améliorant la protection des personnes », remarque la sénatrice Morin-Desailly¹³⁸⁸ sans préciser en quoi consiste cette amélioration.

« En France, la recherche médicale stagne, voire diminue » s'alarme le député Francis Hillmeyer. « Les lourdeurs administratives en sont souvent la cause. Cette loi de simplification, attendue dans le milieu médical, constitue un réel progrès »¹³⁸⁹. Le député Jardé n'omettra pas de relever que « la recherche est précisément un facteur de développement et de création d'emplois à valeur ajoutée non délocalisable »¹³⁸⁹.

Considérant l'intitulé imprécis de la proposition, seules les recherches biologiques et médicales étant concernées, à l'exclusion des recherches en sciences humaines (psychologie, sociologie), le député Touraine ironise : « A toujours simplifier on obtient des bénéfices, mais en simplifiant à l'excès on restreint la protection ». Fort de son expérience de chercheur, et citant la recherche états-unienne et la *FDA*, il souligne qu'il est « possible de progresser, même avec des procédures complexes »¹³⁸¹.

« Les grands chercheurs se plaignent des formalités qu'ils doivent accomplir. A cause de l'empilement des textes, plusieurs années sont nécessaires pour obtenir l'autorisation de lancer un essai » témoigne le député Jean-Pierre Door¹³⁹⁰.

Il est vrai que le travail législatif a, au fil du temps, conduit à prévoir des règles dissemblables en fonction des différents types de recherche considérés, compte-tenu des particularités qu'ils présentent. La difficulté en résultant est que, souvent, ces recherches sont intriquées, conduisant le chercheur à devoir envisager, pour ce qu'il considère comme un protocole formant un tout, plusieurs démarches administratives basées sur des textes différents. C'est, par exemple, le cas d'un protocole d'essai contrôlé comparant deux

¹³⁸⁷ Débats au Sénat, 29 octobre 2009.

¹³⁸⁸ Catherine Morin-Desailly, sénatrice de Seine-Maritime, même tendance politique que le député Jardé.

¹³⁸⁹ Francis Hillmeyer, député du Haut Rhin, même tendance politique que le député Jardé.

Débats à l'Assemblée Nationale, 22 janvier 2009.

¹³⁹⁰ Jean-Pierre Door, député du Loiret, UMP, médecin cardiologue.

Débats à l'Assemblée Nationale, 13 janvier 2009.

S'agissant des recherches institutionnelles, le temps le plus long consiste pour le chercheur à obtenir un financement de l'institution. Ce que la proposition de loi ne vise pas à réduire.

médicaments, comportant une étude ancillaire¹³⁹¹ de génétique, dont les résultats devront être adressés au promoteur états-unien afin d'être joints à un dossier d'AMM aux *USA*.

La tonalité générale des propos tenus lors des débats parlementaires prend en compte la primauté du devoir de recherche¹³⁹², la nécessité de participer à la compétitivité scientifique. Orientée vers le progrès, si la liberté scientifique doit être la règle, « on ne veille jamais assez à empêcher toute forme d'arbitraire scientifique qui est parfois aussi excessif que le politique ou le religieux », rappelle la sénatrice Escoffier¹³⁹³. Cette liberté impose des régulations. Il faut contrôler les recherches d'un point de vue éthique¹³⁹⁴ afin de protéger la dignité des personnes.

La proposition de loi affaiblit, selon beaucoup¹³⁹⁵, les dispositions destinées à protéger les personnes, dans le seul but de faciliter la recherche. Dans l'équilibre précaire entre facilité de la recherche et protection des personnes, la loi française avait jusqu'ici donné la prépondérance à la protection, à l'inverse du modèle prévalant dans le monde anglo-saxon. Elle semble ici s'aligner sur ce dernier.

La proposition de loi « relative aux recherches cliniques ou non interventionnelles impliquant la personne humaine », votée par le Sénat le 25 novembre 2011, va supprimer cet alinéa faisant du « développement de la recherche sur la personne ... une priorité nationale ». Il ne sera plus repris dans les propositions postérieures.

II) Une nouvelle catégorisation des recherches

En lieu et place des trois catégories de recherches biomédicales définies par la loi de 2004¹³⁹⁶, le député Jardé en propose trois autres :

- « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales (désignées par les termes « recherches biomédicales ») » deviennent : « les recherches interventionnelles, c'est-à-dire les recherches

¹³⁹¹ Etude ancillaire : étude annexe à un protocole ne portant que sur certains sujets (sous-étude concernant une partie de la population incluse dans l'essai ou une option secondaire, prévue d'emblée ou ajoutée secondairement).

¹³⁹² Considération à rapprocher du « devoir d'essai », principe énoncé dans l'avis n° 2 sur « les essais de nouveaux traitements chez l'homme », CCNE 9 octobre 1984.

¹³⁹³ Anne-Marie Escoffier, sénatrice de l'Aveyron, PRG.

¹³⁹⁴ Il sera, selon l'usage récent, beaucoup question d'éthique, certains parlementaires la mélangeant au droit dans les discussions relatives à cette proposition.

¹³⁹⁵ Beaucoup : beaucoup plus de sénateurs que de députés. Dans le sens de la remarquable analyse critique de Jean-Pierre Godefroy au nom du groupe socialiste du Sénat, Séance du 29 octobre 2009.

¹³⁹⁶ Art. L.1121-1 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004.

comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale habituelle de la personne » ;

- « les recherches visant à évaluer les soins courants autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis d'un CPP » se changent en : « les recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments »

- « Les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance » évoluent vers un énoncé voisin : « Les recherches non interventionnelles, c'est-à-dire les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance ¹³⁹⁷ ».

A la différence de la loi de 2004 qui ne s'appliquait qu'à la première catégorie de recherche, la proposition de loi Jardé inclut les trois catégories.

En même temps qu'il propose de définir un cadre unique s'appliquant aux recherches en biomédecine (cadre unique du seul fait que toutes les recherches sont soumises à l'avis préalable d'un CPP), le député Jardé aboutit à un découpage comportant trois catégories obéissant chacune à des dispositions différentes. Catégories que les professionnels de la pharmacologie clinique vont réinterpréter en fonction des classifications qu'ils utilisent en pratique.

¹³⁹⁷ Le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 avait apporté quelques précisions aux définitions de la loi de 2004. « Une recherche portant sur un médicament vise à déterminer ou à confirmer les effets cliniques, pharmacologiques, pharmacodynamique d'un produit, ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

Il convient par conséquent de ne pas confondre les essais sur le médicament, de catégorie 1, et les essais utilisant des médicaments, telle que la catégorie 2 les comporte, visant à comparer des stratégies thérapeutiques.

Le décret précisait à ce propos : « Les recherches mentionnées en 2 sont entendues comme les recherches dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leur indication ».

Pour une étude utilisant des médicaments, il s'agit de médicament ayant l'AMM, dans le respect de cette AMM, SAUF si cette étude s'inscrit dans le cadre d'un plan de gestion de risques en post AMM.

Les recherches non interventionnelles « portant sur des produits (sous le contrôle de l'Agence du Médicament) sont entendues comme toute recherche dans laquelle le ou les produits sont utilisés de manière habituelle », c'est-à-dire conformément aux dispositions relatives à leur commercialisation. « La décision de prescription ou d'utilisation de ces produits est indépendante de celle d'inclure dans le champ de la recherche la personne qui se prête à celle-ci ».

Pour eux, il est possible de considérer que la catégorie 1 englobe l'ensemble des études réalisées sous promotion industrielle dans le cadre d'un dossier de demande d'AMM, ou de la commercialisation d'un dispositif médical, la catégorie 2 correspond à la plupart des essais comparatifs institutionnels et à certains essais industriels de phase 4. Les recherches non interventionnelles constituent une catégorie composite où se regroupent les observatoires, les études épidémiologiques, les cohortes, toutes ces évaluations scientifiques où sont collectées des données résultant de la simple observation, sans que l'observateur agisse sur les individus regroupés en populations observées, en pratiquant un acte expérimental. Ce type d'études (dites prospectives) peut se faire dans le cadre d'une relation de soins, mais peut également englober un groupe dont on étudie l'évolution naturelle sans intervenir. Bien sûr, si au cours de cette évolution naturelle présentée par tel ou tel individu un accident de santé survient, il fera l'objet d'une éventuelle intervention par un médecin étranger à l'équipe réalisant l'étude. Ces groupes peuvent être pris dans une profession donnée, correspondre à une situation donnée voire prendre en compte une ville entière¹³⁹⁸. Les conditions du recueil de données font que l'individu observé fait très souvent l'objet d'entretiens et d'exams réguliers sans qu'il s'agisse à proprement parler d'un essai clinique. Le recueil de données est bien une évaluation scientifique mais il ne se fait pas dans une situation d'expérimentation sur la personne, du point de vue méthodologique.

Des études épidémiologiques peuvent également être réalisées en reprenant *a posteriori* des observations collectées dans le cadre de l'exercice médical et en les analysant au regard d'un facteur donné. Dans une enquête « cas témoins »¹³⁹⁹, le chercheur, à un temps donné, sélectionne les groupes étudiés sur la base d'une maladie, il compare un groupe de malades à un groupe de témoins du point de vue de leur exposition passée. Une enquête de ce type est également dite « enquête rétrospective »¹⁴⁰⁰.

Il n'était évidemment pas possible de catégoriser les recherches en fonction des caractéristiques du promoteur ou des investigateurs. Le député Jardé a donc retenu d'une part la nature de l'intervention au regard de la pratique médicale courante, et d'autre part, le risque susceptible d'en résulter, toujours au regard de la pratique médicale courante, considérée implicitement comme ayant fait l'objet d'une évaluation et d'une maîtrise des risques dans la

¹³⁹⁸ Par exemple la cohorte des agents statutaires de l'EDF exposés aux radiations ionisantes (cancérologie), celle étudiant le lien entre le statut socio-économique et le vieillissement en bonne santé (cohorte Gazel), celle impliquant des retraités parisiens nés entre 1906 et 1912, réalisée par le CNRS ..., sans oublier l'exemplaire Etude Framingham, du nom d'une ville du Massachusetts choisie en 1948 en raison de sa représentativité de la population US de l'époque, visant les facteurs de risque cardiovasculaires, et parvenue aujourd'hui à la 3^{ème} génération d'individus observés.

¹³⁹⁹ A. LECLERC – L. PAPOZ – G. BREART – J. LELLOUCH, *Dictionnaire d'épidémiologie*, Ed. Frison-Roche 1990.

¹⁴⁰⁰ Postérieurement, selon la position émise par la CNIL, les études d'épidémiologie prospectives relèveront de la loi dite Jardé, et non les études rétrospectives, de la compétence de la CNIL (cf. partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 1, Section 1).

situation retenue, ce qui n'est qu'une hypothèse. Le risque considéré ici comme « négligeable » l'est par rapport à celui que les connaissances médicales prêtent à la situation de soins à laquelle est comparée la situation de recherche interventionnelle. Ceci ne signifie pas que la situation de soins ne comporte aucun risque. En imaginant une recherche interventionnelle comparant deux traitements antihypertenseurs utilisant des produits titulaires d'une AMM, la situation d'essai ne comporte pas plus de risque que la situation de soins où tel malade va se voir prescrire par son médecin l'un ou l'autre des anti hypertenseurs inclus dans la comparaison, sauf que dans la situation de soins, le médecin exerce les libertés inhérentes à son rôle de médecin, tandis que, dans la situation de recherche il est lié par le protocole et la méthode de l'essai contrôlé¹⁴⁰¹. Dans le premier cas, constatant l'insuffisance d'activité du médicament prescrit, il le remplace, dans le traitement du patient par un antihypertenseur d'une autre famille, qui peut s'avérer efficace. Dans le second, il est tenu, tout au long de la période d'essai, de maintenir le traitement insuffisant prévu par le protocole, sauf à sortir le malade de la recherche. Soulignons à nouveau qu'un produit titulaire d'une AMM n'a qu'une probabilité d'action évaluée sur une population, et peut s'avérer inefficace chez tel malade donné sans que cela remette en cause sa balance bénéfique/risque. Il y a donc ici négation du risque lié à la méthodologie du protocole pourtant reconnu antérieurement, notamment lors des débats relatifs à la loi Huriet-Sérusclat. Le risque est ici celui de ne pas recevoir le bon traitement.

Les recherches non interventionnelles se réalisant au cours de la pratique médicale ne comportent par définition aucun risque surajouté à cette dernière.

Il n'en est pas de même pour les recherches interventionnelles de 2^{ème} catégorie qui comportent des risques propres liés à la méthodologie, aux actes pratiqués et à la situation expérimentale, avec les contraintes spécifiques qu'elle entraîne¹⁴⁰².

¹⁴⁰¹ Cf. le passage précédent consacré à la notion de risque (chapitre 2, Section 1).

¹⁴⁰² Le concept de « risques et contraintes négligeables » ne figurant pas dans la loi de 2004 a été introduit dans le Code de Santé Publique par le décret de 2006, article R.1221-2.

La méthodologie comporte, lors d'un essai comparatif : un tirage au sort, l'anonymat des traitements attribués, l'absence de liberté de choix de l'investigateur en matière de prescription, et, pour les personnes, des inégalités inhérentes à la comparaison. Si celle-ci est tentée, c'est qu'il existe un doute quant à l'exposition des sujets à des traitements comparés. Les actes et les investigations réalisés peuvent ne pas être ceux d'une situation de soins, avec l'éventualité de risques surajoutées par des investigations supplémentaires. La situation expérimentale investigateur-personne participante est d'une tout autre nature que la relation médecin-malade (cf. Titre Préliminaire, Chapitre 2, Section 1, §2).

III) Différentes modalités de consentement ?

Cette nouvelle classification des recherches impliquant la personne humaine conduit directement aux modalités requises pour le consentement de la personne à qui est proposée une des situations de recherche.

Dans la première catégorie, le consentement est « libre et éclairé, recueilli par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers, après que lui a été délivrée l'information prévue »¹⁴⁰³. Cette information doit porter sur les « risques prévisibles y compris en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche ».

La catégorie 2 se satisfait d'un « consentement libre et éclairé », l'investigateur étant par conséquent débarrassé de la contrainte de remettre et de faire signer un document écrit. Le texte proposé met davantage en avant la question des preuves de l'existence du consentement que l'opération conduisant à son recueil et notamment l'information préalable. Le consentement fait ici l'objet « d'une gradation dans sa forme en fonction du niveau de risques ». A risque important, consentement écrit. Pour les recherches interventionnelles « ne comportant que des risques négligeables », le député Jardé fait référence « au cadre de la loi Kouchner » prévoyant un « consentement libre et éclairé ». Il s'agit de l'article L.1111-4 CSP qui dispose, dans son 3^{ème} alinéa : « Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne, et ce consentement peut être retiré à tout moment ». Cette référence à une disposition législative relative à la situation de soins montre bien que le député Jardé assimile les recherches ne comportant que des risques négligeables à celle-ci.

Dans l'information délivrée, doivent également figurer les risques comme dans la catégorie 1. Ce qui pourrait s'énoncer ainsi : « la recherche à laquelle il vous est proposé de participer ne comporte pas de risques différents des soins habituels », ce qui conduirait machinalement la personne à demander : « Et quels sont les risques des soins habituels ? ». Parce qu'en bonne logique, l'information devrait ici être double, d'une part relative aux risques liés à la situation de recherche, d'autre part ceux liés à la situation de soins.

La catégorie 2 est définie comme « ne comportant que des risques et des contraintes négligeables ». Définition sous-entendant : par rapport aux modalités thérapeutiques qui seraient mises en œuvre face à la même pathologie en exercice médical. Toutefois, dans l'information délivrée à la personne en préalable à son consentement, figure, comme dans le cas des recherches « comportant une intervention non justifiée par la prise en charge médicale

¹⁴⁰³ Article L.1122-1 CSP inchangé.

habituelle de la personne », l'énumération « des risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche ». Dès lors que ces risques sont par définition « négligeables », il y a lieu de s'interroger sur la portée de cette information et sur la façon dont les investigateurs s'en acquitteront.

Pour la 3^{ème} catégorie, « recherches non interventionnelles, où tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic de traitement ou de surveillance », le député Jardé a pris comme modèle les grandes études épidémiologiques, telles que celles consistant « à suivre dans le temps une population précise, par exemple pour évaluer l'incidence des comportements alimentaires sur l'obésité »¹⁴⁰⁴.

Outre que ce modèle cadre mal avec la définition proposée, puisque dans ce genre d'étude il existe des procédures supplémentaires de surveillance des participants, il constitue un mauvais exemple s'agissant des études d'épidémiologie rétrospectives qui constituent une part non négligeable des travaux réalisés en épidémiologie.

La 3^{ème} catégorie a été construite pour permettre aux chercheurs de bénéficier de l'avis d'un CPP en préalable à la publication de leurs travaux, ce qui implique aussi bien les études prospectives que rétrospectives, au regard des revues scientifiques sollicitées, et ce même si la CNIL les distingue les unes des autres.

S'agissant de l'accord de participation à une étude de 3^{ème} catégorie, le député Jardé a repris le droit d'opposition¹⁴⁰⁵, introduit par un simple arrêté dans le Code de Santé Publique en 2007¹⁴⁰⁶. Les personnes impliquées ne consentent pas à participer à la recherche non interventionnelle mais d'une part, peuvent s'opposer à ce qu'elles fassent l'objet des modalités de surveillance prévues pour une étude prospective, et de l'autre être en désaccord avec la réalisation de la saisie et du traitement des données qui concernent leur santé, ou à leur analyse et à la publication des résultats obtenus, ce qui est réalisé aussi bien dans une étude prospective que rétrospective.

« Désormais, les personnes se prêtant à des recherches, quel qu'en soit le type, devront recevoir une information minimale (sic) sur l'objectif, la méthodologie et la durée de la

¹⁴⁰⁴ Commission des Affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée Nationale, Réunion du 13 janvier 2009.

¹⁴⁰⁵ Parallèlement, la loi Informatique et Libertés modifiée prévoit, au même moment, un droit d'opposition au traitement des données de santé à caractère personnel d'une personne participant à une recherche biomédicale, traitement de règle dans ce type d'opération.

¹⁴⁰⁶ L'arrêté du 9 mars 2007 concernant le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche.

recherche et les bénéfices attendus. Il s'agit là d'une grande nouveauté pour les recherches non interventionnelles pour lesquelles aucune mesure d'information n'était jusqu'à présent prévue par les textes » ... « Tout d'abord les participants recevront une information préalable avec la possibilité de s'opposer à la recherche. Ensuite, ces projets de recherche seront soumis à l'autorisation préalable d'un CPP. Ce qui facilitera la publication dans les grandes revues scientifiques internationales »¹⁴⁰⁷.

IV) Le cadre juridique unique ? L'avis d'un Comité de Protection des Personnes pour toutes catégories de recherche

Ces trois catégories d'études « ne peuvent être mises en œuvre qu'après l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes »¹⁴⁰⁸.

Pour la 1^{ère} catégorie, l'avis d'un CCPPRB est requis depuis 1988, il doit obligatoirement être favorable depuis 2004 (le CCPPRB étant devenu CPP).

Pour la 2^{ème} catégorie, la loi de 2004 organisait un régime hybride, ces études dites « sur les soins courants » n'entraient pas dans le champ d'application de la loi mais l'avis favorable d'un CPP était toutefois requis. La proposition de loi confirme cette disposition.

Les règles prévues par la proposition de loi Jardé sont présentées, pour organiser les recherches non interventionnelles (3^{ème} catégorie), comme permettant de les sortir d'un « vide juridique ». L'avis obligatoire d'un CPP, nécessairement favorable, devient un renforcement de la protection des personnes¹⁴⁰⁹.

Il apparaît que la création des trois catégories n'a pour but que de conduire à un consentement « allégé » pour les études dites « ne comportant que des risques et des contraintes négligeables ».

¹⁴⁰⁷ O. JARDE, Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur la proposition de loi relative aux recherches sur la personne, 13 janvier 2009, p. 14.

¹⁴⁰⁸ Initialement, en 1988, les « études non interventionnelles » entraient dans la définition des recherches biomédicales : « essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances ». La loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 les a sorties du champ d'application de la loi par la suppression du mot « études » de l'article L.209-1, le motif mis en avant étant que les études biologiques ou médicales qui, n'étant pas des expérimentations sur la personne, sont sans conséquence sur la santé (études d'épidémiologie d'ergonomie). 22 ans plus tard, elles y reviennent. Personne, au cours des débats parlementaires n'a fait mention de cette ancienne intervention législative.

¹⁴⁰⁹ Débats à l'Assemblée Nationale, 13 janvier 2009, p. 26.

Le sénateur Godefroy¹⁴¹⁰ s'interroge sur « l'intérêt de réunir sous un cadre législatif unique trois types de recherches obéissant à des démarches qui ne sont pas de même nature, les unes relevant de l'innovation, les autres de l'évaluation ».

La sénatrice Patricia Schillinger¹⁴¹¹ a une vision très perspicace des trois catégories du député Jardé : la première comporte, pour elle, des études d'innovation, la deuxième des études d'évaluation, la troisième d'observation. Elle rejoint ainsi l'analyse de la sénatrice Marie-Thérèse Hermange¹⁴¹², rapporteur de la proposition, qui individualise, elle, dans la première catégorie, les recherches liées à un brevet, à une promotion industrielle, concernant les médicaments et les dispositifs médicaux, soumises au droit communautaire, et les autres, sous-entendu ne relevant que du droit national, auxquelles appartiennent les recherches institutionnelles comparant, par exemple, des médicaments autorisés entre eux.

La majorité des sénateurs va repousser, en première lecture, la proposition de ces trois catégories de recherche, en rappelant la nécessité du consentement exprès et écrit pour toute situation expérimentale¹⁴¹³. « Dès lors que l'on interfère avec le soin, c'est-à-dire que l'on pratique une recherche interventionnelle, le consentement doit être spécifique et écrit », l'écrit montrant que « le patient a compris et accepté les risques » déclare la sénatrice Hermange.

« Les arguments employés pour critiquer les lourdeurs des modalités de recueil du consentement sont bien inférieurs aux enjeux, comme si l'on considérait que le temps des chercheurs est trop important pour qu'ils le perdent auprès des personnes participant à ces recherches ». « Le consentement écrit est un principe quasi intangible »¹⁴⁰⁸.

Il est relevé, s'agissant de la catégorie 2, que le droit communautaire ne connaît pas de catégorie intermédiaire. Ce « consentement allégé » va à l'encontre de la Déclaration d'Helsinki¹⁴¹⁴ et de la Déclaration d'Oviedo. « Il est même contraire », est-il rappelé par la sénatrice Schillinger, « à la loi du 4 mars 2002 », y compris lorsqu'il s'agit du droit d'opposition à une étude non interventionnelle¹⁴¹⁵. Elle partage ainsi la même confusion que le député Jardé, dans sa présentation de sa proposition de loi, entre recherche et soins.

¹⁴¹⁰ Débats du 29 octobre 2009.

¹⁴¹¹ Patricia Schillinger, sénatrice du Haut-Rhin, PS, aide-soignante.

¹⁴¹² Marie-Thérèse Hermange, sénatrice de Paris, UMP.

¹⁴¹³ Débats du 29 octobre 2009.

¹⁴¹⁴ « A laquelle la France a souscrit » signale le sénateur François Autain, PS, médecin de profession, la confondant sans doute avec un traité.

¹⁴¹⁵ Loi n° L.1111-4 CSP : « Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne ». La loi du 4 mars 2002 dispose également (art. L.1110-5 CSP) : « Toute personne a le droit de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue », ce qui n'est évidemment pas le cas

Toute étude interventionnelle doit par conséquent nécessiter un consentement écrit. Les sénateurs vont, pour leur part, ne retenir que deux catégories de recherche, ainsi qu'en témoigne le nouveau titre porté par la proposition de loi à l'issue de leur vote, le 16 novembre 2009 : « Proposition de loi relative aux recherches cliniques ou non interventionnelles impliquant la personne humaine », les premières nécessitant un consentement écrit¹⁴¹⁶, les autres une possibilité d'opposition.

V) *Hypothèse de risque et situation de recherche*

Le critère du « risque » couru n'emporte pas l'adhésion. Première objection d'un apparent bon sens : comment préjuger du risque créé par le facteur étudié dans l'essai alors que l'étude a pour but de l'évaluer. Quelle est la définition du « risque négligeable ? ». Comment se prononcer autrement que de façon arbitraire ? En outre, cette évaluation incombe au promoteur, par conséquent « les risques seront systématiquement sous-estimés »¹⁴¹⁷.

La proposition de loi a prévu l'intervention de l'autorité compétente en cas de doute sur cette estimation du risque. « Lorsque les recherches de catégorie 2 figurent sur une liste fixée par arrêté du ministre, le CPP s'assure auprès de l'AFSSAPS que l'utilisation des produits sur lesquels portent la recherche ne présente que des risques négligeables »¹⁴¹⁸. D'autre part, « en cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories de recherche sur la personne », le CPP saisit l'AFSSAPS. Celle-ci conserve un pouvoir de police sanitaire, qui n'est pas dévolu au CPP.

Mais alors, si les recherches non interventionnelles ne présentent pas plus de risque que la médecine, pourquoi faut-il légiférer à leur propos ?¹⁴¹³. Ne sera jamais abordée, au

dans une situation de recherche interventionnelle. Ceci pour souligner le caractère discutable de la référence faite ici à la loi de 2002 relative aux soins.

¹⁴¹⁶ La ministre étant d'avis qu'il n'y avait « pas de raison d'avoir les mêmes exigences pour des recherches avec risques et pour celles où le risque était minime et souvent nul », un débat s'engage avec le rapporteur sur le sens à donner au mot « interventionnel ».

Pour Mme R. Bachelot-Narquin, les démarches de santé publique dont l'objectif est de modifier le comportement des personnes sont des recherches interventionnelles, mais les personnes concernées sont trop nombreuses pour qu'un consentement écrit soit demandé. Il s'agit là « de recherches strictement interventionnelles, sans risque, menées à une telle échelle que le consentement écrit est impossible, voire même non souhaitable ». Cette définition s'avère méthodologiquement très discutable (NDLA).

La sénatrice M.T. Hermange s'en tient, elle, aux définitions admises par les chercheurs, correspondant à celles données par la proposition de loi. Mais pour « ne pas risquer d'entraver des recherches utiles à la santé publique qui seraient à la fois épidémiologiques et interventionnelles », lui vient l'idée de proposer « la possibilité pour les CPP de distinguer, au sein d'un même protocole de recherche, les parties qui sont observationnelles et celles qui sont interventionnelles. Pour les premières, un consentement écrit n'est pas requis. En revanche, pour la phase interventionnelle, le consentement écrit est nécessaire ».

¹⁴¹⁷ On peut penser qu'il en sera de même si c'est l'investigateur (NDLA).

¹⁴¹⁸ Dans le paragraphe précédent, consacré à la notion de risque, il est exposé que la plupart des situations médicales présentent des risques, les uns prévisibles car identifiés au cours du temps, les autres imprévisibles, imposant la vigilance grâce à laquelle ils peuvent, éventuellement, devenir prévisibles.

cours des débats parlementaires, la question de l'indemnisation d'éventuels dommages survenant au cours d'une recherche. Les lois de protection s'appliquant, en principe, de la façon la plus favorable à la victime, la question s'était posée, pour la loi de 2004 excluant du champ d'application de celle-ci les recherches sur les soins courants¹⁴¹⁹. La victime pouvait alors contester ce caractère « soins courants » pour bénéficier d'une indemnisation des conséquences dommageables de la recherche par le promoteur. On peut penser que cette indemnisation sous le régime d'une faute présumée bénéficiera aux participants des catégories 1 et 2. Quid, alors, d'un éventuel dommage corporel advenant au cours d'une étude non interventionnelle ?¹⁴²⁰. Quid de la contestation du caractère « négligeable » ayant justifié la catégorisation en 2 de l'étude. Etant entendu que, dans un essai comparatif, le sujet victime pourrait mobiliser une éventuelle perte de chance résultant d'un défaut de qualification ou d'une faute constituée par une information jugée insuffisante.

La sénatrice Morin-Desailly rappelle qu'il est essentiel de donner un cadre législatif aux recherches non interventionnelles, qui jusqu'alors en étaient dépourvues. Il s'agit là d'un « apport majeur de la loi »¹⁴¹³. Elle rejoint ainsi le député Jardé : « pour la recherche observationnelle, officiellement, il n'y a pas vraiment de texte », mais ajoute-t-il « il faut faire à la fois à la CNIL, au CPP, à l'ARH¹⁴²¹, au ministère de la Recherche, et enfin une déclaration au CCTIRS »¹⁴²². La ministre de la Santé, pour qui « les recherches non interventionnelles sont jusqu'ici hors champ », est du même avis.

C'est l'occasion pour la sénatrice Schillinger de rappeler que ces études « consistant à collecter des informations et des données personnelles de santé ne sont pas dans un vide juridique », mais sont soumises au contrôle de la CNIL¹⁴²³.

Remarque reprise par le sénateur Godefroy qui précise que les problèmes soulevés ici concernent la vie privée, les libertés individuelles, domaines sur lesquels les CPP n'ont pas de compétence, mais qui relèvent tout à la fois de la CNIL et pour un éventuel avis, du CCTIRS.

Considérant que « le passage en CCTIRS était à ses yeux redondant »¹⁴²⁴ avec celui devant un CPP, le député Jardé a déposé un amendement visant, dans un souci de simplification, à en dispenser les organisateurs de recherches non interventionnelles, ce, avec

¹⁴¹⁹ Art. L.1121-10 CSP.

¹⁴²⁰ Dans la version finale, loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, il sera précisé : « Toute recherche mentionnée aux 1 et 2 de l'article L.1121-1 exige la souscription par le promoteur d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article ».

¹⁴²¹ Enumération dont on pourrait discuter la pertinence.

¹⁴²² En fait, les deux derniers organismes sont confondus, le CCTIRS étant près le ministère de la Recherche.

¹⁴²³ Soumises au contrôle de la CNIL dès qu'il s'agit de les constituer en fichier automatisé.

¹⁴²⁴ Assemblée Nationale, séance du 22 janvier 2009.

le soutien de la ministre de la Santé. Redondant, c'est à voir, compte-tenu de la différence de mission incombant à l'une et à l'autre de ces structures¹⁴²⁵. Mais le but poursuivi est atteint. Les protocoles organisant des études non interventionnelles vont faire l'objet de l'avis favorable préalable d'un CPP, et pourront, par conséquent, être publiés dans les revues anglo-saxonnes. Les enjeux relatifs à la protection des données personnelles en matière de santé n'ont jamais été évoqués au cours de ces débats.

VI) Recherche et Assurance maladie

Autre proposition rencontrant une vive opposition¹⁴²⁶ : « Les personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches sur la personne que si ces recherches sont importantes en termes de santé publique, que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes affiliées à un régime de sécurité sociale, et dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal ».

En résumé, le texte signifie que la première condition vise les recherches de catégorie 1 (ou 2) mais que la seconde est restreinte aux recherches de catégorie 2.

¹⁴²⁵ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 : le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche notamment au regard de la protection des participants, de l'information délivrée, de la pertinence du projet et de son évaluation bénéfice/risque, sur la qualification des investigateurs.

Loi n° 2004-801 du 6 août 2004 : « Pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel, le CCTIRS émet un avis sur la méthodologie de la recherche, la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche ».

Article 4 sexies (nouveau) : « Par dérogation à l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, le passage devant le CCTIRS ne s'applique pas aux recherches non interventionnelles dès lors que celles-ci ont obtenu un avis favorable du CPP ». Les recherches biomédicales entreprises par les industriels dans le cadre d'un dossier d'AMM font l'objet d'une procédure simplifiée, en liaison avec la CNIL, les dispensant de l'avis du CCTIRS (procédure MR001).

¹⁴²⁶ Art. L.1121-11 : « Toute recherche biomédicale sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite ». La loi de 2004 étend à toute recherche une interdiction antérieurement réservée aux essais sans bénéfice individuel direct

- Art. L.209-16, étant rappelé que les recherches non interventionnelles et celles relatives aux soins courants ne sont pas comprises dans « toute ».

Dans le rapport¹⁴²⁷ fait au nom de la Commission des affaires culturelles familiales et sociales, le député Jardé considérait que l'expression « personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale », s'appliquait aux populations migrantes, souvent en situation irrégulière et parfois porteuses de maladies graves et contagieuses (telle la tuberculose multi résistante). Il lui apparaissait « primordial, en termes de santé publique, de pouvoir dépister ces maladies pour proposer ensuite des traitements adaptés ». L'intérêt est ici que ces populations migrantes présentent des formes cliniques de ces maladies ayant disparu en France, et représentant des « malades fossiles » du point de vue pathologique, plus propices à l'évaluation de thérapeutiques¹⁴²⁸.

Aux conditions fixées par l'article L.1121-2 CSP (dernier état des connaissances scientifiques, rapport bénéfice/risque favorable, réduction des inconvénients au minimum), il ajoutait trois nouvelles conditions pour ces catégories de personnes :

- « - ces recherches sont importantes en terme de santé publique ;
- et l'importance du bénéfice escompté est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- ou ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté ... etc. ».

Le député Touraine¹⁴²⁹ conteste. Cet ajout ne peut se « comprendre que pour ce qui est des recherches strictement observationnelles. Des personnes issues de l'immigration peuvent être l'objet d'enregistrement de données à condition d'avoir donné leur accord. Mais si jamais, un jour, elles font l'objet de recherches interventionnelles, des dérives sont à craindre »¹⁴³⁰.

Le sénateur Godefroy se déclarera opposé « à toute forme de dérogation pour les personnes non affiliées à la sécurité sociale et particulièrement fragiles », opposition identique et dans les mêmes termes du sénateur Autain.

La majorité du Sénat va retenir une disposition modifiant la proposition Jardé. Les personnes non affiliées à la sécurité sociale ne peuvent être sollicitées que pour des recherches

¹⁴²⁷ Assemblée Nationale n° 1377, séance du 13 janvier 2009.

¹⁴²⁸ Ce motif conduit également à organiser des recherches dans des pays ne connaissant pas les moyens thérapeutiques utilisés en France, où l'on peut trouver des malades vierges de tout traitement antérieur pour une pathologie donnée, et où l'on peut faire usage de placebo.

¹⁴²⁹ Assemblée Nationale, séance du 22 janvier 2009.

¹⁴³⁰ Des échanges entre parlementaires traiteront du niveau de confiance à accorder aux chercheurs : nécessité pour les uns de faire confiance aux chercheurs, pour permettre à la science d'avancer, les autres remarquant que l'expérience du passé a toutefois appris que la seule confiance ne suffisait pas à empêcher les errements.

non interventionnelles, mais « à titre dérogatoire », le CPP peut autoriser une telle personne à se prêter à des recherches interventionnelles définies par l'une ou l'autre des conditions présentées par le député Jardé. Car « on ne peut pas priver du bénéfice d'une recherche un patient au motif qu'il n'est pas assuré social », d'autant que sa participation sera « encadrée par l'avis d'un CPP ». On passe ici de la protection des personnes dans la recherche à une sorte de « droit » d'y prendre part.

VII) Un titre nouveau, l'investigateur principal

Autre point répondant aux demandes des investigateurs, celui ayant trait à la qualification et aux responsabilités de ceux-ci. Selon la proposition Jardé : « Si sur un site, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal », la précision visant à mettre « la législation en conformité avec le droit européen ». Certaines confusions vont naître de cette disposition, quelques intervenants confondant investigateur principal et investigateur coordonnateur¹⁴³¹. L'investigateur coordonnateur était le truchement entre le promoteur et le CCPPRB, puis le CPP. Il était apparu aux yeux des promoteurs industriels qu'en choisissant l'investigateur coordonnateur, on choisissait du même coup le CPP de sa région d'exercice. Une critique s'est répandue à ce sujet, le risque d'un « Gault-Millau » des CCPPRB, tous les comités n'ayant pas nécessairement les mêmes exigences¹⁴³². « Les textes législatifs reconnaissent une certaine liberté à l'investigateur dans le choix du comité devant lequel il souhaite déposer son projet de protocole » mais « selon certains, il serait plus facile d'obtenir un avis favorable à un projet de recherche en s'adressant à tel ou tel comité ». On a pu estimer « qu'il existait parfois une trop forte proximité entre les comités et certains investigateurs ».

La proposition de loi revue par le Sénat va entraîner de nouvelles missions pour les CPP¹⁴³³, accroissant par là même leur charge de travail¹⁴³⁴ qui « illustre parfaitement une volonté grandissante, au sein de la communauté scientifique, de transformer les CPP en instruments au service des chercheurs, destinés à les soutenir dans leurs efforts de recherche

¹⁴³¹ Art. L.209-1 loi de 1988 : « Lorsqu'un promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur ... » dont le rôle va être de saisir le CCPPRB du lieu où il exerce (art. L.209-12).

¹⁴³² C. HURIET, Rapport d'information fait au nom de la Commission des affaires sociales sur le fonctionnement des CCPPRB, 6 avril 2001.

¹⁴³³ Une analyse de l'évolution du rôle et des missions des CPP est réalisée plus loin (Chapitre 3, Sous-chapitre 2, Section 1 de la présente partie).

¹⁴³⁴ Est un instant évoquée la possibilité de confier l'examen pour avis des protocoles d'études non interventionnelles aux « espaces de réflexion éthique », voire à des « comités consultatifs d'éthique ».

... Ceux-ci tendraient à devenir sous la pression [des chercheurs] des sortes de comité d'éthique de la recherche, tels qu'ils existent dans certains pays anglo-saxons »¹⁴³⁵.

La critique relative aux conséquences du choix du CPP par le promoteur est prise en compte par le Sénat qui modifie dans ce sens l'article L.2213-6 CSP¹⁴³⁶ : « Avant de réaliser une recherche impliquant la personne humaine, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis du Comité de Protection des Personnes désigné de manière aléatoire par l'AFSSAPS ». A partir du moment où le CPP n'est plus choisi par le promoteur, en conséquence¹⁴³⁷ du choix de l'investigateur coordonnateur, la question se pose du rôle de ce dernier, qui continue toutefois à être désigné par le promoteur¹⁴³⁸ lorsqu'il confie sa réalisation sur plusieurs lieux en France ». Rien ne s'oppose toutefois à ce qu'un investigateur exerçant dans la région où siège le CPP devienne le correspondant du promoteur vis-à-vis de cette instance.

L'investigateur principal est quant à lui « sur un lieu où la recherche est réalisée par une équipe, le responsable de l'équipe »¹⁴³⁹. Ce qui conduit à s'interroger sur ce que peut être l'équipe, la fonction d'investigateur s'étant diversifiée.

Afin d'élargir l'accès de certains professionnels de santé à la réalisation de recherches institutionnelles, les recherches « ne comportant que des risques et des contraintes négligeables », « qui n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête », peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'un professionnel de santé qualifié¹⁴⁴⁰. Quel peut donc être le rôle de l'investigateur principal ?

¹⁴³⁵ J.P. Godefroy, Sénat, Débats du 29 octobre 2009.

¹⁴³⁶ Selon la loi de 2004, l'article L.1123-6 était ainsi rédigé : « Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des CPP compétents pour le lieu où l'investigateur, ou, le cas échéant, l'investigateur coordonnateur, exerce son activité ».

¹⁴³⁷ Désignée de manière aléatoire d'abord par l'AFSSAPS, puis finalement par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, envisagée comme une agence indépendante, mais l'article 40 de la Constitution s'y opposant, rattachée à la HAS, pour finalement dépendre du ministre. Elle est chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des CPP, agit en concertation avec eux tout en respectant leur indépendance.

L'article 40 de la Constitution dispose que « Les propositions et amendements formulées par des membres du Parlement ne sont pas recevables lorsque leur adoption aurait pour conséquence soit une diminution des ressources publiques, soit la création ou l'aggravation d'une charge publique... ». Le président de séance est tenu de refuser le dépôt d'un amendement en séance ayant ces conséquences et, en cas de doute, de consulter le président de la Commission des finances.

¹⁴³⁸ Art. L.1121-1 nouveau.

¹⁴³⁹ Ce qui pose quelques questions, notamment la définition de ce qu'il convient d'entendre par équipe, et le rôle de cet investigateur principal, chaque investigateur assurant la direction et la surveillance de la recherche de façon par définition indépendante. Quelle est donc la responsabilité de cet investigateur principal ?

¹⁴⁴⁰ Il en était de même avec la loi de 2004.

La fonction d'investigateur faisait initialement l'objet d'un monopole médical. La loi du 20 décembre 1988 l'identifie comme un « médecin justifiant d'une expérience appropriée »¹⁴⁴¹.

L'intervention de l'INSERM, ou des personnes qualifiées pour diriger des recherches, ne sont pas médecins conduit à une disposition complémentaire à cet article L.209-3 : « Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche ». La direction est conjointe, mais la surveillance reste le fait de contribuer à la sécurité des personnes par le respect des conditions de la surveillance médicale et de l'interprétation des résultats des éventuels examens cliniques prévus par le protocole expérimental, le dépistage des effets indésirables, et le suivi de l'évolution clinique des personnes.

L'exercice de l'art dentaire est pratiqué par des docteurs en chirurgie dentaire, ou des chirurgiens-dentistes, diplômés ne donnant pas accès à la fonction d'investigateur, bien que ce soit, en grande majorité, des chirurgiens-dentistes qui traitent les patients¹⁴⁴². Les stomatologues¹⁴⁴³ n'intervenaient que dans des situations plus compliquées que celles de l'odontologie courante. Afin de mettre un terme à des difficultés de réalisation d'essais cliniques dans ce domaine, l'article L209-3¹⁴⁴⁴ est à nouveau modifié : « Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ». Il s'agit d'une direction et d'une surveillance conjointement exercée par ces deux spécialistes, la conjonction de coordination « et » étant remplacée par « ou » en 2011, toujours dans le but de simplifier les conditions de réalisation de ces essais¹⁴⁴⁵.

La même loi dispose, pour des raisons voisines : « Les recherches biomédicales concernant le domaine de la maïeutique (réalisées chez des femmes enceintes, des parturientes ou des mères qui allaitent) ne peuvent être effectuées que sous la direction d'un médecin ou d'une sage-femme »¹⁴⁴⁶.

¹⁴⁴¹ Art. L.209-3CSP. Les recherches biomédicales sont réalisées « sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ».

¹⁴⁴² Art. L.4141-3 CSP.

¹⁴⁴³ Spécialité supprimée en 2011 faute d'équivalence dans les autres Etats membres, et remplacée par chirurgie orale.

¹⁴⁴⁴ Loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant diverses dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales.

¹⁴⁴⁵ Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

¹⁴⁴⁶ Art. L.1121-3 CSP remplaçant l'article L.209-3.

Certains Etats membres ne limitent pas autant l'accès aux fonctions d'investigateurs que la France, et permettent la participation d'infirmiers ou d'infirmières ou de techniciens en études cliniques sous certaines conditions¹⁴⁴⁷.

La directive de 2001 entend, sous le terme investigateur : « un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'Etat membre aux fins de travaux d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expertise dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert ». L'encadrement et la coordination de ces personnes non-médecins pourrait être le rôle de « l'investigateur principal », investigateur responsable d'une équipe d'investigateurs chargée de la conduite d'un essai clinique sur un site déterminé.

Cet élargissement de la fonction d'investigateur à des acteurs non médecins entraîne, dans la transposition de cette directive, une modification de l'article L.1121-3 CSP¹⁴⁴⁸ : « Les recherches biomédicales autres que celles portant sur les produits mentionnés à l'article L.5311-1¹⁴⁴⁹ CSP, et figurant sur une liste fixée par décret, qui ne comportent que des risques négligeables et n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête, peuvent être effectuées sous la direction et le suivi d'une personne qualifiée ».

Lors des débats parlementaires, les députés comme les sénateurs ne feront aucun commentaire sur cette disposition amendant¹⁴⁵⁰ le projet de loi, afin de développer les différentes qualifications inhérentes à la personne. La formule est toutefois source de questions. La recherche biomédicale a pour but « le développement des connaissances biologiques ou médicales » et non comme finalité d'expérimenter telle ou telle sorte de produits, ce qui traduit une vision très large de la situation d'expérimentation.

La référence aux risques négligeables, encore une fois, conduit à s'interroger sur les risques qui pourraient découler d'un tel projet (en l'attente de la liste fixée par décret). On comprend mal comment une recherche pourrait ne pas modifier la prise en charge médicale de la personne concernée. Bref, il est difficile d'imaginer à quoi le législateur fait ici allusion, sauf à évoquer d'éventuels prélèvements biologiques ou investigations supplémentaires à ceux réalisés au cours d'un acte de soins.

Le règlement européen¹⁴⁵¹ du 16 avril 2014 conforte la définition donnée par la directive, l'investigateur est « la personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur

¹⁴⁴⁷ Directive n° 2001-20 du 4 avril 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁴⁴⁸ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004.

¹⁴⁴⁹ C'est-à-dire tous les produits sur lesquels l'ANSM a un pouvoir de police sanitaire.

¹⁴⁵⁰ Amendement gouvernemental n° 77, Sénat Janvier 2003.

¹⁴⁵¹ Règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014.

un site », il s'agit « d'un docteur en médecine selon la définition du droit national, ou d'une personne dont la profession donne droit, dans l'Etat membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaire dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute personne participant à la conduite d'un essai a le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriée pour accomplir les tâches qui lui incombent ». La définition est suffisamment large pour laisser aux Etats membres une grande liberté dans le domaine.

« Le CPP s'assure de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche. Les recherches non interventionnelles peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée ».

Tandis que les recherches de 1^{ère} catégorie portant sur les médicaments doivent être réalisées dans le respect des BPC, pour celles de 2^{ème} catégorie et les non interventionnelles, des recommandations de bonnes pratiques « sont fixées par voie réglementaire »¹⁴⁴⁰.

§3 Deux sujets critiques pour les industriels

I) La gratuité des produits expérimentaux ?

La proposition de loi Jardé aborde également à une question d'intendance : le problème posé, pour les recherches institutionnelles, de la fourniture gratuite par le promoteur des produits soumis à expérimentation¹⁴⁵². La question n'est pas nouvelle. Les dispositions¹⁴⁵³ de l'article R.2038 CSP ont été prises afin d'obliger le promoteur industriel, puisque c'était la grande majorité des cas en 1990, à financer l'intégralité des coûts des essais¹⁴⁵⁴ y compris, et surtout, lorsqu'ils étaient réalisés dans un établissement public. Il fournissait, s'agissant des

¹⁴⁵² L'article R.2038 CSP (décret n° 90-872 du 27 septembre 1990) disposait : « Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits sont fournis gratuitement ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur » qui prend en charge également tous les frais supplémentaires.

¹⁴⁵³ Selon l'article R.5121-17 (décret n° 2006-477 du 26 avril 2006) : « Les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les dispositifs utilisés pour les administrer, sont fournis gratuitement par le promoteur sauf les cas où la loi en dispose autrement ».

¹⁴⁵⁴ Jusqu'en 1990 et la convention conclue entre le promoteur et le représentant de l'établissement public ou privé organisant la prise en charge par le promoteur des frais supplémentaires, il n'était pas exceptionnel que le directeur de l'établissement ne soit pas informé qu'un essai clinique privé se déroulait dans ses murs, et que le coût des examens complémentaires prévus par le protocole était mis sur le compte de l'Assurance maladie. Les produits à l'essai, en contradiction avec le monopole pharmaceutique, étaient remis directement par le promoteur industriel à l'investigateur, puis par l'investigateur au patient inclus dans l'essai.

médicaments¹⁴⁵⁵, le médicament testé, le médicament comparateur, le médicament de référence, le placebo, préparés et conditionnés pour l'essai¹⁴⁵⁶. Il mettait à disposition les dispositifs ou tout autre produit soumis à évaluation dans l'intention de le commercialiser. La commercialisation lui donnerait un retour sur investissement. Il en est toujours ainsi dans les essais destinés à ou environnant l'AMM.

Le développement des recherches institutionnelles a confronté les organismes publics promoteurs à une alternative budgétaire : soit assumer la charge financière importante de cette fourniture gratuite des produits aux investigateurs et aux personnes participantes, soit renoncer à entreprendre des essais pourtant utiles en termes de santé publique et de traitement des patients (comparaison de stratégies thérapeutiques, évaluation de combinaisons de produits, recherches sur des maladies orphelines)¹⁴⁵⁷.

Dans bien des cas, les firmes pharmaceutiques exploitant ces produits refusent de les fournir gratuitement, l'essai envisagé ne présentant pour eux aucun intérêt économique¹⁴⁵⁸ et cette fourniture de médicament étant susceptible, en cas de dommages résultant de la recherche, d'engager leur responsabilité.

Dès 1997, l'ANRS avait alerté le ministre de la Santé, lequel avait demandé à la DGS, la DH et la DSS d'étudier ensemble une liste de critères permettant la justification de la prise en charge de ces fournitures par la collectivité. Il en a résulté un algorithme permettant aux ministres de la Santé et de la Sécurité sociale d'accorder des dérogations (sans base réglementaire) à l'article R.2038 CSP sur demande motivée en attendant qu'une solution pérenne soit trouvée¹⁴⁵⁹. La solution adoptée (art. R.5121-17 CSP) a consisté à reconnaître

¹⁴⁵⁵ Art. L.5121-1 : « On entend par médicament expérimental tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo, expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisé ou présenté ou conditionné différemment de la spécialité autorisée, ou utilisé pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée ».

¹⁴⁵⁶ Dans un tel cas, le produit expérimenté et le placebo sont fabriqués en lots pour essai, les produits comparateurs ou de référence sont achetés chez un grossiste puis reconditionnés de façon à garantir les conditions d'une attribution en double insu. Si le reconditionnement identique n'est pas possible, l'essai peut se faire avec un double placebo, placebo du produit comparateur délivré avec le produit expérimenté, placebo du produit expérimenté administré avec le comparateur.

¹⁴⁵⁷ - Définition toute personnelle de « maladie orpheline » : pathologie où la mise au point d'un médicament n'offre pas de perspective de retour sur investissement pour un industriel.

- Définition officielle : maladie pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Le plus souvent, il s'agit de maladie dite rare, touchant moins de 1 personne sur 2000 (dans l'Union Européenne).

¹⁴⁵⁸ La directive n° 2001/20 identifie des « essais cliniques non commerciaux conduits par des chercheurs sans la participation de l'industrie pharmaceutique, pouvant être très bénéfiques pour les patients concernés ».

¹⁴⁵⁹ Note du ministre de la Santé, 15 juin 2001.

Ceci, afin d'éviter d'une part les « essais clandestins », et de l'autre des contentieux liés au droit de la concurrence.

Les difficultés reposaient sur les « zones floues » présentées par la pratique. Un laboratoire pharmaceutique peut, à la demande d'investigateurs, de sociétés savantes ou d'associations, fournir les produits nécessaires à un essai

que « la gratuité est la règle sauf lorsque la loi en dispose autrement ». La loi va en disposer autrement¹⁴⁶⁰ en prévoyant une prise en charge par l'Assurance maladie des médicaments titulaires d'une AMM (ou d'une autorisation temporaire d'utilisation) utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale autorisée dans les conditions ouvrant droit à remboursement, c'est-à-dire pour une utilisation thérapeutique conforme à l'autorisation.

Une prise en charge peut également être effective à titre dérogatoire pour une recherche biomédicale dans une autre indication que celle autorisée, c'est-à-dire n'ouvrant pas droit à remboursement. Mais elle nécessite l'avis conforme, d'une part de la HAS, et de l'autre de l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie. L'avis prend en considération l'intérêt de l'étude pour la santé publique, l'amélioration du bon usage, la qualité des soins et des pratiques. Le promoteur s'engage à rendre publics les résultats de l'essai, et fournit une déclaration attestant de son indépendance et de celle des investigateurs participant à l'égard de la ou des entreprise(s) fabriquant ou commercialisant les médicaments concernés. Ceci n'est possible qu'à la condition que le promoteur soit un organisme public de recherche¹⁴⁶¹ c'est-à-dire, notamment, les universités, les établissements publics de santé, les établissements privés participant au service public hospitalier, ainsi que toute personne physique ou morale ne poursuivant pas de but lucratif.

L'absence de but lucratif du promoteur, ainsi que la notion « d'essais cliniques non commerciaux » figurant dans la directive de 2001, conduisent le député Jardé à proposer une modification de l'article L.1121-16-1 CSP. Ce dernier ne prend plus en considération le statut du promoteur¹⁴⁶², public ou privé, mais la finalité de l'étude envisagée. La modification définit tout d'abord le concept de « recherches à finalité non commerciale », organise le principe de la fourniture des médicaments expérimentaux pour des recherches de catégorie 1 puis les conditions dérogatoires à ce principe pour les études de catégorie 1 et 2 lorsqu'il s'agit de recherches à finalité non commerciale. Ensuite, elle tire les conséquences d'un

gratuitement, voire mettre à disposition des ressources humaines destinées au monitoring de celui-ci sans pour autant se déclarer promoteur officiellement. Et l'essai ne devient pas nécessairement un essai industriel, c'est-à-dire utilisé commercialement.

D'autre part, une structure publique ou une « *start up* » rattachée à celle-ci peut réaliser une étude dite « de preuve de concept », destinée à approcher l'éventuel intérêt en médecine d'une molécule ou d'un dispositif pour envisager ensuite de le vendre à un industriel qui en assurera le développement. Il s'agit, au début, d'une étude à promotion institutionnelle qui peut ensuite présenter de l'intérêt pour un industriel.

Dans l'un et l'autre cas, le départ « institutionnel » peut comporter, ou non, une arrivée industrielle et la différenciation promoteur public-promoteur privé n'est pas toujours précise.

¹⁴⁶⁰ Art. L.1121-16-1 CSP.

¹⁴⁶¹ Loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 de programme pour la recherche.

Un promoteur public a nécessairement un statut public et effectue des missions de service public ou ayant un intérêt de santé publique.

¹⁴⁶² Cette disposition pouvait être considérée, en droit communautaire, soit comme une aide de l'Etat, soit comme une mesure anticoncurrentielle.

éventuel changement de finalité qui conduira à faire rembourser « par le promoteur les sommes engagées par l'assurance maladie sous des conditions très précises »¹⁴⁶³.

Les bénéficiaires du remboursement sont les régimes d'Assurance maladie¹⁴⁶⁴. Le reversement dû est fixé par décision des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale, le promoteur ayant été entendu par l'une et l'autre des administrations dépendant des ministres concernés pour faire valoir « ses observations ». Le recours éventuellement présenté contre la décision est « un recours de pleine juridiction ».

La proposition du député Jardé, sur ce point, est approuvée par le Sénat.

II) Un amendement concernant l'oncologie

Une proposition d'amendement émanant du sénateur About¹⁴⁶⁵ va inquiéter les industriels. L'objet de cet article additionnel « tend à interdire de conduire des tests de dosage létal¹⁴⁶⁶ (sic) d'un médicament sur des personnes pour lesquelles il ne peut apporter aucun soin »¹⁴⁶⁷. La rédaction des motifs justifiant cet amendement démontre que la lecture trop rapide de la description d'un test technique peut conduire d'abord à des erreurs d'interprétation, puis à une présentation « émotionnelle », enfin au vote d'un texte tout à la fois peu pertinent et de nature à faire l'objet d'interprétations techniquement discutables dans un domaine précis, l'oncologie, abordé sous l'angle des médicaments cytotoxiques.

Il est cependant certain que les protocoles dits de phase 1 concernant les médicaments innovants anticancéreux posent d'importants problèmes d'éthique¹⁴⁶⁸, du fait qu'ils incluent

¹⁴⁶³ La situation ainsi considérée est celle d'un promoteur public identifiant dans les résultats d'une étude interventionnelle des éléments susceptibles de présenter un intérêt commercial. Plus courante est celle d'une étude non commerciale envisagée par un investigateur sous promotion institutionnelle dont les résultats présentent pour une firme un intérêt soit en termes de communication, ou en termes de développement. Mais le texte n'englobe pas ce cas de figure.

¹⁴⁶⁴ Le sénateur Autain manifesterait son opposition à voir l'Assurance maladie tenue de prendre en charge le financement de ces recherches non commerciales, sans bénéficier d'un retour sur investissement dans le cas où elles s'avèreraient exploitables commercialement.

¹⁴⁶⁵ Nicolas About, sénateur des Yvelines, UDF, médecin.

¹⁴⁶⁶ Il sera présenté ainsi : « Introduit à l'initiative de Nicolas About, cet article tend à mettre fin à une pratique spécifique aux essais de phase I sur les médicaments innovants anti-cancéreux. Pour ceux-ci, le test de la dose maximum tolérée du produit (DMT) est une norme internationale permettant la validation de l'essai. Ce test est conduit sur la base de l'hypothèse que la plus forte efficacité thérapeutique se situe juste au-dessous de la dose létale. Il aboutit concrètement à administrer à six malades en fin de vie une dose de médicament susceptible de les tuer ».

La définition ainsi faite de la DMT est pour le moins excessive.

¹⁴⁶⁷ Article 4 septies : Interdiction du test de la dose maximum tolérée pour un médicament sans lien avec la pathologie de la personne à laquelle il est administré.

¹⁴⁶⁸ Voir avis du CCNE n° 73 du 26 septembre 2002 : Essais de phase 1 en cancérologie.

des patients présentant un cancer rebelle aux thérapeutiques validées, le plus souvent récidivant et parvenu au stade ultime de son évolution.

Les sénateurs modifieront la proposition du sénateur About selon la rédaction ci-après : « Le test de la dose maximale tolérée d'un médicament est interdit lorsqu'il est sans lien avec la pathologie de la personne à laquelle il est administré ».

La nouvelle disposition n'a qu'une portée très limitée en matière de sélection des patients. Car ceux à qui ces essais sont proposés sont choisis en fonction de données relatives si ce n'est au produit testé, au moins à la famille thérapeutique à laquelle il appartient, afin de pouvoir évoquer une chance de réponse positive sur le cancer¹⁴⁶⁹ dont le patient est porteur. Cette hypothèse d'efficacité thérapeutique est la seule justification éthique de la proposition de participation. Il arrive que le pari soit gagné, mais à ce stade du développement du produit et de la progression de la pathologie du patient, la probabilité est des plus minces. Il arrive également, pour des questions d'effectifs et de rapidité de recrutement, que les investigateurs aient une vision extensive des critères d'inclusion des patients dans l'essai et pratiquent une lecture du test plus favorable à leurs intérêts qu'à ceux des malades.

Les industriels et les investigateurs les plus reconnus dans le développement des anticancéreux sauront faire valoir les éléments techniques justifiant la réalisation de ces tests pour les progrès thérapeutiques en oncologie¹⁴⁷⁰. Lors de l'examen en deuxième lecture par l'Assemblée Nationale du projet de loi relatif à la bioéthique, la proposition de loi relative aux recherches impliquant la personne humaine fera partie des thèmes abordés.

« Bien que risqué, le test de la dose maximale d'une molécule sur des personnes malades s'avère parfois indispensable », c'est d'ailleurs la position du CCNE¹⁴⁷¹ rappelle le

¹⁴⁶⁹ C. LE TOURNEAU – S. FAIVRE – E. RAYMOND – V. DIERAS, *Méthodologie des essais de phase I en cancérologie*, Bull. Cancer 2007, 94 (11) : 943-951.

¹⁴⁷⁰ Le test de la DMT est effectivement une norme internationale. Attendu que les effets toxiques des anticancéreux s'évaluent sur une échelle de 5 items (1 : *mild*, 2 : *moderate*, 3 : *severe*, 4 : *life-threatening or disabling*, 5 : *death related*), le test consiste à préciser la dose entraînant l'apparition d'effets indésirables de grade 4 chez deux patients d'un effectif global de 6 pour un palier de dose. Le mot « toxique » est en relation directe avec les propriétés du produit, la toxicité étant ici le moteur de l'effet thérapeutique, constituant les propriétés pharmacologiques intrinsèques de ces molécules « cytotoxiques ». La question n'est pas d'obtenir des décès, mais de définir une interprétation objective du rapport bénéfice/risque. Ce test se réalise dans des services d'oncologie sous le contrôle d'investigateurs expérimentés.

¹⁴⁷¹ CCNE 26 septembre 2002, avis n° 73 : Les essais de phase I en cancérologie, p. 3. : « Même si le but de ces essais de phase I n'est pas de rechercher un effet thérapeutique, l'étude de la littérature montre qu'un bénéfice thérapeutique peut survenir. Les spécialistes sont partagés sur sa fréquence et son importance. Quelques investigateurs considèrent qu'un bénéfice pourrait parfois être obtenu chez près de 15 % des malades aux doses les plus élevées. Mais la plupart notent qu'un bénéfice peut intervenir pour seulement moins de 5 % des malades et un bénéfice réel pour seulement moins de 1 %.

député Léonetti¹⁴⁷². L'amendement proposé par le Sénat « constitue un point de désaccord important entre sénateurs et députés ». Le lien entre le médicament testé et la pathologie du patient se prêtant à l'essai peut s'avérer difficile à établir. En outre, les essais de phase 1 sont déjà strictement définis par des recommandations de l'Agence européenne du médicament et par la réglementation des recherches interventionnelles. La disposition est par conséquent supprimée et disparaîtra du texte définitif¹⁴⁷³.

Les désaccords entre députés et sénateurs ne se limitent pas à cette question relative aux études d'oncologie. Une commission mixte paritaire est donc constituée. Elle élabore une proposition de loi « relative aux recherches impliquant la personne humaine »¹⁴⁷⁴, loi adoptée le 5 mars 2012¹⁴⁷⁵.

¹⁴⁷² J. LEONETTI, Rapport fait au nom de la Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi adopté avec modification par le Sénat en deuxième lecture relatif à la bioéthique, Assemblée Nationale 11 mai 2011.

Jean Léonetti, député des Alpes-Maritimes, UMP, médecin.

¹⁴⁷³ Toutefois, le mélange de la proposition Jardé avec le projet de loi bioéthique ne sera apprécié ni par les députés, ni par les sénateurs qui demanderont la spécificité compte-tenu du caractère particulier des questions relatives à la recherche clinique.

¹⁴⁷⁴ Texte enregistré à la présidence de l'Assemblée Nationale et la présidence du Sénat le 17 janvier 2012.

¹⁴⁷⁵ Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

CONCLUSION DU CHAPITRE 2

Le vote de la loi rédigée par la commission mixte paritaire concrétise l'existence de deux régimes, l'un intégrant le règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques, concernant pour l'essentiel les essais à promotion industrielle, l'autre à caractère dérogatoire, destiné aux recherches institutionnelles relevant du droit national. Mais la loi Jardé n'est pas sans comporter nombre d'ambiguïtés.

Dans les différentes interventions faites au nom des investigateurs institutionnels visant à modifier la loi du 20 décembre 1988, que ce soit pour celle du 9 août 2004 ou du 5 mars 2012, il est possible de constater que les arguments mis en avant, et ayant finalement prévalu, sont basés sur une réinterprétation de la législation à l'aune des pratiques des professionnels concernés. Si le but principal de la loi de 1988 selon l'analyse de la doctrine était la protection des personnes vis-à-vis du risque d'atteintes à leurs droits qu'elles étaient susceptibles de subir lors d'un essai, le sens donné au mot risque devient uniquement centré sur celui d'atteinte corporelle.

C'est également le cas de la persistance de la confusion entre recherche et pratique des soins, effectuée tant par les médecins investigateurs, que dans certains rapports de l'IGAS, avis du CCNE, propos des ministres de la Santé s'étant prononcés, et parlementaires médecins et pharmaciens. C'est encore le cas lorsqu'est mis en avant le monitoring des essais, réglementairement consacré à l'assurance de qualité des données, dont la finalité est détournée, pour des raisons budgétaires, en surveillance clinique des participants, afin de restreindre les contrôles à ceux liés au risque d'atteinte corporelle censé exister dans l'essai au regard de celui susceptible de résulter d'une situation de soins similaire, supposé constant et maîtrisé. L'utilisation faite de cette notion de risque ne tient aucun compte de la réalité des aléas de l'exercice médical.

Certains intervenants ne vont pas manquer de référencer leurs objections aux obligations naissant de la loi de 1988 sur la littérature médico-scientifique anglo-saxonne, les pratiques de la communauté scientifique occidentale et l'idée qu'ils se font de l'éthique de la recherche.

Les modifications souhaitées, exprimées notamment dans les plateformes publiées par les sociétés savantes manifestent la primauté que les représentants des investigateurs institutionnels donnent aux activités de recherche sur les droits des personnes conduites à y participer. Cette primauté sera le point saillant de la proposition de loi du député Olivier Jardé.

Chapitre 3. L'actuel dispositif relatif aux « recherches impliquant la personne humaine » : deux régimes distincts

La loi du 5 mars 2012 identifie, dans les activités scientifiques entreprises pour « le développement des connaissances biologiques et médicales, trois catégories (Sous-chapitre 1). Cette configuration nouvelle s'avère artificielle, calquée sur les pratiques (Section 1), la première catégorie visant les études entreprises dans le cadre d'une AMM conserve les dispositions initialement mises en place par la loi de décembre 1988, la deuxième catégorie comporte les études institutionnelles dites « interventionnelles », la troisième regroupe les études dites « non interventionnelles ».

Le but de ce nouveau découpage est de favoriser l'activité des chercheurs institutionnels par l'allègement des obligations auxquelles ils sont confrontés, ceci au détriment de la protection des personnes participant à ce type de recherches. Le point commun entre ces trois catégories est qu'elles sont soumises, pour leur mise en place, à l'avis favorable préalable d'un CPP, à l'exception postérieurement définie des études non interventionnelles rétrospectives.

La doctrine n'a pas manqué de soulever les différents défauts de ce dispositif et, notamment, le caractère artificiel de sa construction. Il crée, en fait, deux régimes distincts s'agissant de la protection des personnes, sur un motif discutable, le risque prétendu inhérent à telle ou telle des trois catégories, au regard d'une situation de soins similaire¹⁴⁷⁶. Ces deux régimes seront d'ailleurs confirmés par l'ordonnance du 16 juin 2016 renvoyant à terme les dispositions relatives à la première catégorie au règlement n° 536/2014.

Il est apparu intéressant de retracer (Sous-chapitre 2), de 1988 à 2018, en fonction des différentes lois s'étant succédées, l'évolution du rôle des Comités de Protection des Personnes (Section 1), et celles des relations juridiques existant entre les trois acteurs de la recherche, le promoteur, l'investigateur, et la personne participante (Section 2).

¹⁴⁷⁶ Cette comparaison à la situation de soins est ici implicite, mais elle est explicite dans le règlement n° 536/2014.

Sous-chapitre 1. La portée de la loi du 5 mars 2012 sur l'expérimentation humaine

Section 1. De nouvelles catégories de recherches

§1. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine

I) Un changement de titre

Dans son discours introductif présentant le travail de la commission des affaires sociales du Sénat¹⁴⁷⁷ relatif à la proposition de loi du député Jardé, Marie-Thérèse Hermange déclarait qu'il s'agissait de trouver « l'équilibre entre le développement de la recherche appliquée à la médecine et la protection de la personne qui s'y prête ». C'est ce qu'il convient maintenant d'apprécier. Une comparaison peut être tentée en retenant en référence, non la seule loi de 2004, mais également celle du 20 décembre 1988 (avec ses amendements des 23 janvier 1990 et 25 juillet 1994).

La finalité conduisant à autoriser « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain » demeure « le développement des connaissances biologiques et médicales ». Mais changent les conditions de cette autorisation.

La loi n'est plus « relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales », mais devient « relative aux recherches impliquant la personne humaine »¹⁴⁷⁸.

On peut tirer de ce changement de titre quelques commentaires. La loi de décembre 1988 installait la légitimité sous conditions d'une relation entre des médecins et des personnes centrées non plus sur l'intérêt de ces personnes, mais sur l'intérêt général d'une part, et l'intérêt des organisateurs d'essais de l'autre. Elle était fondée sur le fait qu'il convenait de mettre en place des mesures de protection compte-tenu des risques inhérents à cette situation.

¹⁴⁷⁷ Sénat, séance du 29 octobre 2009.

¹⁴⁷⁸ Le truisme « personne humaine » a été conservé.

Les risques étaient celui d'être inclus dans une situation expérimentale à son insu, de même que celui de voir l'intérêt général ou les intérêts tiers supplanter l'intérêt de la personne elle-même. L'origine de ces risques étaient les réalisateurs de la recherche, promoteur et investigateurs ne respectant pas les dispositions de la loi. Les méthodologies en vigueur organisant l'expérimentation humaine, les contraintes réglementaires relatives à l'AMM des médicaments, conduisaient à considérer deux types de situation : l'une motivée par une finalité thérapeutique directe, l'autre en étant dépourvue. Cette dernière connaissait deux approches méthodologiques, d'une part ne présentant aucune hypothèse de bénéfice en matière de santé pour la personne, de l'autre, consistant le plus souvent en de premières administrations à l'homme d'un produit au moment où la connaissance de ses défauts est la plus rudimentaire. Des mesures particulières ont donc été mises en place sur la base de l'estimation d'un risque pharmacologique considéré comme très important.

Le dispositif général de protection devait s'appliquer dès que la finalité de la relation médecin-malade devenait « le développement des connaissances biologiques et médicales », c'est-à-dire le recueil de données permettant une inférence statistique, l'extension à une population des informations obtenues à partir d'un échantillon tiré de cette population. Le titre de la loi, « Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » mettait en avant son rôle, organiser des mesures de protection, caractériser les situations nécessitant cette protection, et les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, sujets de la protection. Ces mesures de protection pouvaient être renforcées dans certaines situations spécifiquement énoncées.

Le titre de la nouvelle loi destinée à modifier l'état du droit de l'expérimentation humaine, apparaît comme beaucoup plus neutre, voire purement factuel. Elle est « relative aux recherches impliquant la personne humaine ». Ce qui n'est pas sans signification symbolique quant à la façon dont cette protection va être organisée.

II) Un facteur discriminant, le niveau de risque

Le dispositif initial passait par cinq processus complémentaires : l'information et le consentement écrit de la personne sollicitée, la qualification de l'investigateur, l'avis préalable d'un comité de protection, le pouvoir de police administrative de l'autorité compétente¹⁴⁷⁹ informée du projet d'essai clinique, un régime particulier de réparation des éventuels dommages liés à une recherche biomédicale comportant deux modalités, l'une pour faute présumée de la part du promoteur, l'autre pour responsabilité dite objective de celui-ci,

¹⁴⁷⁹ Pouvoir de police sanitaire orienté vers le risque pharmacologique, postérieurement au texte de 1988 grâce à la déclaration des événements indésirables graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale (art. L.209-12 CSP).

dès lors que l'essai ne comportait pas de finalité thérapeutique directe, et donc de perspective de bénéfice pour la personne se prêtant à l'expérimentation.

La loi de 2012 retient cette finalité du développement des connaissances biologiques ou médicales. Toutefois, le dispositif de protection se décline selon le niveau de risque auquel serait exposée a priori la personne se prêtant à la recherche. Intervient également l'objet de la recherche, une recherche portant sur un médicament étant, par élimination, en première catégorie (ceci comportant tout à la fois les phases 1, 2, 3 et 4). La phase 4, où sont comparés dans leur indication des produits titulaires de l'AMM, soulève une question, celle du promoteur. Si celui-ci est industriel, l'étude doit être considérée de catégorie 1. S'il s'agit d'une étude institutionnelle, le même protocole pourra prétendre à la catégorie 2. Ceci s'explique par les intérêts en cause : le promoteur industriel poursuit une logique commerciale, l'investigateur à l'origine d'une étude institutionnelle se préoccupe, lui, d'intérêts de santé publique. La deuxième catégorie se définit par trois critères additifs : les études entrant dans cette catégorie ne portent pas sur un médicament, ne comportent que des risques et des contraintes minimales et figurent sur une liste fixée par arrêté du ministre. La présence sur une liste se définit d'elle-même.

La logique de la position de l'Administration est qu'elle va se prononcer en établissant cette liste d'interventions¹⁴⁸⁰ « dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimales » sur la liste des actes qui, selon ses évaluateurs, répond à cette définition. Il s'agit, pour la plupart, de prélèvements, de collectes d'échantillons, de techniques de recueil d'information ou de pratiques ne comportant effectivement pas de risques, mais parfois des contraintes n'étant pas forcément « minimales ».

La liste des interventions comporte toutefois « administration de produits ou de médicaments conformes à leur destination courante ou à leur AMM ». Que se passera-t-il au cas où, au cours de l'essai, l'une des personnes fait l'objet d'un effet indésirable grave non encore identifié, dans une situation déterminée par l'Administration comme ne comportant que des risques minimales ? Quelles seront dans cette situation les responsabilités à rechercher ? Celle de l'investigateur ? Celle du promoteur ? Ou celle de l'Administration ?

Que l'étude ne porte pas sur un médicament n'exclut pas qu'elle puisse comparer entre eux des médicaments. La distinction vient, là encore, de la nature du promoteur et de l'intérêt motivant l'étude. Dans le premier cas, l'étude est à finalité commerciale, dans le second, elle

¹⁴⁸⁰ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 CSP.

ne se préoccupe que de la santé publique. L'existence de risques et de contraintes minimales se définit, elle, nécessairement en comparaison. Minimale par rapport à quoi ?¹⁴⁸¹.

Les articles L.1121-3 et L.1121-11 CSP découlant de la loi du 9 août 2004 évoquaient l'hypothèse de « risques négligeables n'ayant aucune influence sur la prise en charge médicale » de la personne se prêtant à la recherche, propres à la catégorie dite « recherches visant à évaluer les soins courants »¹⁴⁸². A la lecture des travaux parlementaires, il apparaît que cette deuxième catégorie est destinée à remplacer la catégorie dite des soins courants, qu'elle a un sens plus large, car englobant « des interventions sans risque, prise de sang, imagerie non invasive ... » et que, si elle comporte une intervention sur le corps humain, les risques et les contraintes imposées sont minimales au regard de la prise en charge médicale courante. L'article L.1121-3 CSP le précise : « Elles n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête ». Il s'agit d'études « d'évaluation » par opposition à celles de la catégorie précédente dite « d'innovation », a-t-il été précisé lors des débats au Sénat.

La catégorie 1 est, à l'opposé, définie comme suit : « les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle ». L'intervention dont il est ici question vise les différentes investigations prévues par le protocole de recherche, destinées non pas tant à surveiller le malade, qu'à collecter des informations destinées à enrichir la connaissance relative à l'objet de l'étude, dans le cadre d'un programme de développement. Le risque que comporte ce type d'étude n'est pas jugé minimal, principalement parce que le but de l'étude est de le définir ou d'en compléter la connaissance, parallèlement à celle des bénéfices éventuels liés à l'objet de l'étude. Mais un but semblable peut être trouvé dans les études de catégorie 2.

Les travaux parlementaires ont pu proposer de qualifier les études de première catégorie d'études d'innovation, ou d'études liées à un brevet. Lorsque l'étude porte sur un médicament, elle peut, selon sa finalité méthodologique, inclure différentes sortes de volontaires : volontaires sains, malades participants dans un autre but que le traitement de leur pathologie, malades inclus dans un but thérapeutique¹⁴⁸³.

¹⁴⁸¹ Minimale, du latin *minimus*, le plus petit. Ceci nécessitant un comparateur, le plus petit par rapport à quelque chose.

¹⁴⁸² Art. L.1121-1 CSP, loi du 9 août 2004.

¹⁴⁸³ Ces deux types de participants conduisaient, dans la loi Huriet, à la catégorisation des essais « sans bénéfice individuel direct ». La disparition de cette catégorie juridique dans la loi de 2004 n'a pas eu pour conséquence celle, en pratique, des « études de phase 1 ». Elle a toutefois fait passer la réparation des éventuels dommages résultant de celles-ci d'un régime de responsabilité objective à une responsabilité du promoteur pour faute présumée. Ce qui met toutes les études cliniques visant à évaluer un médicament sous le même régime, mais constitue un amoindrissement de la protection des personnes dans les études de phase 1.

La prise en charge habituelle est ici la prise en charge en matière de santé, dont la recherche diffère par les dispositions du protocole. Les études dites de phase 1 portant sur des volontaires sains, du fait qu'il s'agit de sujets sains, ne peuvent, par définition, être confrontées à une « prise en charge habituelle »¹⁴⁸⁴. Les études de phase 1 réalisées avec la participation de personnes malades répondent, elles aussi, à cette absence de justification par une prise en charge habituelle.

La troisième catégorie, « où les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance », suppose qu'il y ait des actes pratiqués, actes de soins la plupart du temps, et très probablement des produits de santé utilisés (les produits cosmétiques relèvent du contrôle de l'ANSM et des dispositions spécifiques du CSP). Les études appartenant à cette dernière catégorie sont censées ne pas présenter de risque particulier supérieur aux actes pratiqués de manière habituelle et à ceux des produits utilisés de manière habituelle. Cette troisième catégorie devient toutefois une expérimentation au sens du CSP.

III) Le niveau de protection des personnes, variable d'ajustement

La décroissance du niveau de risque estimé propre à chacune des trois situations, selon que l'on considère les catégories 1, 2 ou 3, va se traduire par une diminution progressive du niveau de la protection des personnes exposées à la situation de recherche.

Les études de catégorie 1 sont soumises à l'ensemble des dispositions protectrices déterminées antérieurement par la loi Huriet, à l'exception de la réparation des dommages éventuels sur le mode d'une responsabilité objective telle qu'elle était prévue pour les essais sans bénéfice individuel direct. S'ajoutent les dispositions relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques qui ont ici un caractère obligatoire dès lors que l'essai porte sur un ou des médicaments. Celles-ci ont un caractère de recommandation pour tout autre produit de santé. L'avis d'un CPP sur le projet de recherche doit être obligatoirement favorable, et l'autorisation de l'autorité compétente est requise, ainsi qu'en disposait la loi de 2004.

La détermination d'un CPP compétent fait l'objet d'une désignation aléatoire, réalisée par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine.

Catégories dénommées dans la loi Jardé : « Personnes ne présentant aucune affection et se prêtant volontairement à ces recherches », ou « Personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique » (Art. L.1121-16 CSP).

¹⁴⁸⁴ « Habituellement » : selon l'usage, la coutume, on peut dire ici, selon l'état de l'Art, en matière de soins, selon les dispositions de l'AMM pour les médicaments, conformément à la relation de soins, en médecine.

Aucune recherche de catégorie 1 ne peut être mise en œuvre sans autorisation de l'autorité compétente¹⁴⁸⁵, qui peut émettre, vis-à-vis du promoteur, des objections à sa mise en œuvre, conduisant à une éventuelle modification du protocole ou des conditions relatives à la protection¹⁴⁸⁶.

L'investigateur, qui dirige et surveille la recherche, est un médecin justifiant d'une expérience appropriée, avec la possibilité des dérogations déjà rencontrées dans les textes précédents. La définition du rôle de l'investigateur coordonnateur, initialement chargé d'assurer les relations entre le promoteur et le CPP de son lieu d'exercice, aurait pu être précisée, dès lors que le CPP compétent fait l'objet d'une désignation aléatoire et n'est plus fonction de la situation géographique du coordonnateur. Le rôle n'est plus mais le titre demeure. A moins que la procédure soit inversée, le CPP tiré au sort désignant l'investigateur coordonnateur, médecin dans sa région de compétence ... ce que la loi ne précise pas. La loi introduit parmi les acteurs de la recherche un titre nouveau « investigateur principal », sans en préciser la fonction¹⁴⁸⁷. Il s'agissait d'une revendication des représentants des investigateurs,

¹⁴⁸⁵ L'autorité compétente est l'ANSM pour les recherches portant sur des produits relevant de son pouvoir de police, le ministre de la Santé dans les autres cas.

¹⁴⁸⁶ La loi Huriet-Sérusclat disposait que (art. L.209-12 CSP) : « Tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche, devait être déclaré à l'autorité compétente par le promoteur dès qu'il en avait connaissance, ainsi que tout fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le produit concerné, lorsque ce fait nouveau était susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes ».

Cette disposition permettant à l'autorité compétente d'exercer son pouvoir de police sanitaire est ainsi exprimée dans la loi Jardé (art. L.1123-10 CSP) selon la rédaction antérieure de la loi de 2004. Mais elle s'applique ici aux trois catégories de recherche. Le promoteur déclare à l'autorité compétente « les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche ». « Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le CPP de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises ».

Le CPP n'est informé par le promoteur des événements et effets indésirables définis que dans le cas de recherche de catégorie 1, à charge pour lui de s'assurer « si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement ».

¹⁴⁸⁷ « Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal ».

La seule définition d'équipe figurant au Code de la Santé Publique est la suivante (art. L.1110-12 CSP, loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016) : « L'équipe de soins est l'ensemble de professionnels qui participent directement au profit d'un même patient à la réalisation d'un acte diagnostique, thérapeutique, de compensation du handicap, de soulagement de la douleur ou de prévention de perte d'autonomie, ou aux actions nécessaires à la coordination de plusieurs de ces actes et qui :

- soit exercent dans le même établissement ;
- soit se sont vus reconnaître la qualité de membre de l'équipe de soins par le patient ;
- soit exercent dans un ensemble comprenant au moins un professionnel de santé dans une organisation formalisée ».

L'hypothèse retenue ici est une équipe comportant plusieurs médecins, qui pourraient être investigateurs ou pas. Il est fréquent qu'un investigateur réalisant une recherche puisse faire appel à des confrères pour des examens spécialisés relevant d'autres disciplines que la sienne et prévus par le protocole (exemple, réalisation d'électrocardiogrammes nécessitant un cardiologue dans un essai testant un antidépresseur). Le confrère intervenant n'est pas un investigateur, ni un « co-investigateur » ainsi qu'on peut le voir qualifier dans certains documents.

à l'imitation des appellations propres aux recherches effectuées dans les pays anglo-saxons (et plus précisément aux *USA*).

Les préalables nécessaires à la mise en œuvre d'une recherche comportent ceux figurant dans la loi Huriet (dernier état des connaissances scientifiques, expérimentation pré clinique suffisante, rapport bénéfice/risque positif, préoccupation d'étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition), et ceux ajoutés par la loi de 2004 (réduction au minimum des inconvénients liés à la recherche, primauté de l'intérêt des personnes sur ceux de la science et de la société). La protection particulière de certaines personnes estimées plus vulnérables demeure, avec certaines modifications rédactionnelles, susceptible d'en changer le sens.

Ainsi, la loi Huriet autorisait de solliciter les femmes enceintes ou allaitantes, les parturientes, les personnes privées de liberté, les mineurs ou les majeurs protégés, les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement qu'à la condition d'un bénéfice direct pour leur santé.

A la suite de la loi de 2004, la loi de 2012 considère, d'une part, l'importance du bénéfice escompté pour l'intéressé(e), de nature à justifier le risque prévisible encouru, de l'autre, le bénéfice escompté pour d'autres personnes dans une situation identique, sous la réserve que les risques et les contraintes que comporte la recherche aient un caractère minimal.

Les dispositions ne concernent que les recherches de 1^{ère} ou 2^{ème} catégorie.

Les études de 3^{ème} catégorie, censées ne présenter aucun risque supérieur à celui de l'exercice médical, n'entraînent aucune mesure de protection particulière pour les personnes vulnérables.

IV) La dérogation relative à l'Assurance maladie

Initialement, aucune recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct ne pouvait être réalisée sur des personnes n'étant pas affiliées à un régime de sécurité sociale. L'interdiction ne concernait *a contrario* pas les recherches dont on attendait un bénéfice direct (art. L.209-16 CSP). La loi de 2004, ne s'appliquant qu'aux recherches classées

Si d'autre part l'investigateur principal réalise une étude en collaboration avec d'autres investigateurs, quelle est sa fonction, attendu que tout investigateur est censé diriger et surveiller la partie d'étude à laquelle il participe « en toute indépendance ». La question se pose alors du pouvoir hiérarchique exercé par l'investigateur principal.

désormais en catégorie 1, interdisait celles-ci à toute « personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ».

La loi de 2012 revient sur ces dispositions.

Une dérogation pour les études de catégorie 1 et 2 est possible, à la condition d'une autorisation motivée d'un CPP, dès lors que « l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque encouru », ou que « le bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique » le justifie. Le risque prévisible, dans ce cas, doit être nul et les contraintes minimales. Cette dernière précision réduit significativement la participation de ces personnes à des études de 1^{ère} catégorie¹⁴⁸⁸. Mais leur participation à des études de 3^{ème} catégorie ne fait l'objet d'aucune restriction.

V) Un allègement des contraintes relatives aux situations d'urgence

Particularité, les personnes en situation d'urgence : l'article L209-5 CSP conditionnait leur participation à une recherche à la condition « d'un bénéfice direct et majeur pour leur santé ».

Un article L.1122-1-2 CSP traitant des situations d'urgence ne comporte plus cette restriction et sera considéré ici s'agissant des modalités du consentement. Les modalités du consentement, pour les études de catégorie 1, restent celles prévues à l'origine : un consentement libre, éclairé, exprès, manifesté par écrit, précédé d'une information résumée dans un document écrit remis à la personne (art. L.209-9 CSP)¹⁴⁸⁹. L'article L.1122-1-1 CSP dispose : « Aucune recherche mentionnée au 1 de l'article L.1121-1 CSP¹⁴⁹⁰ ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé¹⁴⁹¹, recueilli par écrit, après que lui a été délivrée l'information prévue »¹⁴⁹². Un consentement attesté, à défaut d'une possibilité d'écrit de la part de la personne demeure, réservé à la personne de confiance, un membre de la famille ou à défaut un proche, à la condition que tous ceux-ci soient indépendants du promoteur et de l'investigateur.

¹⁴⁸⁸ Initialement réservée aux essais cliniques sans bénéfice individuel direct, l'autorisation relative aux lieux de recherche s'est étendue aux recherches de catégorie 1 réalisées en dehors des lieux de soins, et tout particulièrement lorsqu'il s'agit d'une première administration d'un médicament à l'homme. Ceci comme conséquence d'accidents survenus dans une telle circonstance (Biotrial).

¹⁴⁸⁹ Ou, en cas d'impossibilité attestée par un tiers indépendant de l'investigateur ou du promoteur.

¹⁴⁹⁰ C'est-à-dire une recherche de 1^{ère} catégorie.

¹⁴⁹¹ Le mot « exprès » a disparu.

¹⁴⁹² Cette information (art. L.1122-1 CSP) est résumée dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Une dérogation est ménagée¹⁴⁹³ (art. L.1122-1-2 CSP) dans les situations d'urgence. Le consentement peut n'être pas recherché car « le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate », sous appréciation du CPP « l'intéressé, ou le cas échéant, les membres de la famille, ou la personne de confiance sont informés dès que possible, et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche ». Ce qui organise le consentement de tiers en lieu et place de celui de l'intéressé.

VI) *L'avis préalable d'un Comité de Protection des Personnes pour les études de 3^{ème} catégorie*

La catégorie 3, à nouveau incluse dans le champ d'application de la loi après en avoir été sortie en 1990, constitue bien une recherche impliquant la personne humaine au sens de l'article L.1121-1 CSP. Ce type d'étude est organisé et pratiqué « en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Toutefois, les mesures de protection mises en place sont singulièrement réduites par rapport à celles concernant les études de catégorie 1. En matière de réparation d'un éventuel dommage, la victime présumée est renvoyée au droit commun de la responsabilité médicale, sans obligation d'assurance spécifique pour le promoteur. La loi n'envisage pas de précautions particulières pour les populations jugées plus vulnérables que les autres. Les personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de Sécurité sociale peuvent y être incluses.

La loi définit ces études de 3^{ème} catégorie comme celles « où tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic de traitement ou de surveillance ».

L'Administration a postérieurement pris l'initiative de nuancer cette définition apparentant les études de catégorie 3 à l'exercice de la médecine de la façon suivante : « Sont réputées être des recherches [de catégorie 3], les recherches portant sur des personnes saines ou malades et comportant un ou plusieurs actes ou procédures dénués de risques¹⁴⁹⁴ mentionnés sur la liste figurant en annexe. Ce ou ces actes ou procédures¹⁴⁹⁵ sont décrits et justifiés dans le protocole de la recherche. Lorsque ces recherches sont réalisées dans le cadre du soin, ces actes ou procédures ne doivent pas retarder, prolonger ou perturber le soin »¹⁴⁹⁶.

¹⁴⁹³ Revendication figurant dans le « rapport Lemaire ».

¹⁴⁹⁴ C'est l'Administration qui le juge ainsi.

¹⁴⁹⁵ La loi dispose : « sans procédure supplémentaire ».

¹⁴⁹⁶ Cet arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 CSP est manifestement incongru au regard de la loi qui ne comportait aucune limitation.

La qualification de l'investigateur se limite à la mention de « personne qualifiée », à charge pour le CPP de s'assurer de l'adéquation entre cette qualification et les caractéristiques de la recherche.

Les Bonnes Pratiques Cliniques ont ici le caractère de recommandations.

Le pouvoir de police sanitaire de l'Administration compétente s'exerce mais en fonction des informations que lui aura délivré le CPP pour les problèmes de sécurité. L'Administration reçoit copie de l'avis du CPP et un résumé de la recherche envisagée. Le CPP émet un avis préalable qui doit être favorable. Ceci a été présenté, au moment des débats parlementaires, comme un progrès majeur en matière de protection des personnes. Certains sénateurs ont pu rappeler que cet avis préalable était en réalité une demande des investigateurs institutionnels destinés à leur permettre de publier leurs travaux relevant de cette catégorie dans la presse scientifique¹⁴⁹⁷.

VII) Plus de consentement mais un droit d'opposition

Le point le plus délicat, s'agissant des études de catégorie 3, concerne l'information et le consentement des personnes sollicitées. L'information doit être, certes, résumée dans un écrit remis à la personne, mais elle peut être « succincte ». C'est le cas des « recherches non interventionnelles portant sur l'observance d'un traitement réalisé à la demande de l'ANSM, de la HAS ou de l'Agence Européenne du Médicament ».

« L'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée peuvent ne faire l'objet que d'une information succincte dès lors que la recherche ne présente aucun risque sérieux prévisible »¹⁴⁹⁸.

Pour les études de catégorie 3, il n'est pas question d'un « consentement libre, éclairé, exprès », mais d'un simple droit d'opposition. « Aucune recherche [de catégorie 3] ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée »¹⁴⁹⁹ (art. L.1122-1-1 CSP).

¹⁴⁹⁷ Rappelons que c'est sur l'intervention des scientifiques institutionnels que ce type d'étude, sorti du champ d'application de la loi Huriet, ne bénéficiait plus d'un tel avis.

¹⁴⁹⁸ Si elle en présente un, peut-elle être une étude non interventionnelle ? Rien, dans la définition ne s'y oppose. Ce qui n'est pas le cas pour les études de catégorie 2.

¹⁴⁹⁹ La plupart de ces recherches relevant de l'épidémiologie ou de la pharmaco-épidémiologie, elles concernent essentiellement l'analyse de données recueillies en situation de soins, et non au cours d'une expérimentation pratiquée sur une personne.

Dès lors que ces études de catégorie 3 sont juridiquement qualifiées de « recherches impliquant la personne humaine », il est aisé de rappeler des dispositions non prises ici en compte par le législateur.

La Déclaration d'Helsinki, version Fortaleza d'octobre 2013 :

- son article 16, précisant que les risques inhérents à la situation de recherche (et donc, le cas échéant, l'absence de risque) doivent être surveillés, évalués et documentés par le chercheur. Rien ne pré suppose qu'une étude de catégorie 3 ne présente pas de risque prévisible, sauf les affirmations de l'Administration !¹⁵⁰⁰ ;

- son article 19 selon lequel, dans une recherche, « tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée » ;

- et surtout son article 25 : « la participation à une recherche médicale doit être un acte volontaire » ... la personne devant être correctement informée, « le consentement donné de préférence par écrit, et, s'il ne l'est pas, formellement documenté en présence de témoin ».

Le protocole additif à la Convention d'Oviedo, relatif à la recherche biomédicale, dispose pour sa part : « aucune recherche ne peut être effectuée sans que la personne ait donné son consentement éclairé, libre, exprès, spécifique et consigné par écrit », définition ne correspondant pas au droit d'opposition repris dans la loi Jardé.

S'agissant des principes de l'éthique gouvernant l'expérimentation humaine, une entorse voisine existe, dans la loi Jardé, en ce qui concerne les études de catégorie 2. Le consentement est qualifié (art. L.1122-1-1 CSP) de « libre, éclairé et exprès ». A la différence de ce qui est prescrit pour les études de catégorie 1¹⁵⁰¹, le consentement est ici « exprès », ce qui signifie que la personne consent, outre à faire l'objet de soins médicaux, spécifiquement à participer à une expérimentation humaine. Il n'est pas précisé que ce consentement doit être manifesté par écrit, ce qui conduira, à n'en pas douter, les investigateurs institutionnels à se contenter, voire à se satisfaire de l'obtention d'un consentement oral. Ce d'autant que l'article L.1126-1 CSP sanctionnant une infraction relative « au fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche de 1^{ère} ou de 2^{ème} catégorie » précise « sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé, et le cas échéant écrit de l'intéressé » renforce ainsi cette idée de l'abstention d'un écrit dans la 2^{ème} catégorie de recherche. Un motif expliquant cette omission, évidemment pas involontaire, a été avancée lors des débats au Sénat. Mme

¹⁵⁰⁰ Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 CSP.

¹⁵⁰¹ On peut s'interroger sur l'absence du mot « exprès » s'agissant de la catégorie 1. Elle aurait pu résulter d'un oubli des rédacteurs.

Hermange remarquait que les arguments employés (par les investigateurs institutionnels ou leurs porte-paroles) pour critiquer les lourdeurs des modalités de recueil du consentement (écrit) « sont bien inférieurs aux enjeux, comme si l'on considérait que le temps des chercheurs est trop important pour qu'ils le perdent auprès des personnes participant à ces recherches ». Il est incontestable qu'ici le droit des personnes est sacrifié au confort des chercheurs. La préférence donnée à la recherche sur le droit des personnes est également patente dans l'article L.1122-1-3 CSP : « en cas de recherche impliquant la personne humaine [de 2^{ème} catégorie], dont les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles¹⁵⁰² avec le recueil du consentement dans les conditions prévues par la loi, le protocole présenté à l'avis du CPP peut prévoir que ce consentement n'est pas recherché et que l'information est collective ». L'avis favorable du CPP aura pour conséquence de frustrer les personnes concernées d'un de leurs droits les plus élémentaires pour des raisons scientifiques¹⁵⁰³.

Cet écart lié à l'expression du consentement n'est pas, s'agissant des essais de 2^{ème} catégorie, la seule entorse à la protection des personnes au regard de la loi Huriet. Mais il est à remarquer que la loi de 2004 excluait du champ d'application de ce qui demeurerait la loi de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, aussi bien les recherches non interventionnelles que « les recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes étaient pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, mais que des modalités particulières de surveillance étaient prévues par un protocole ». Ainsi donc, si les protections ménagées aux personnes participant à des recherches de 2^{ème} catégorie sont en retrait vis-à-vis de la loi Huriet, elles, sont en revanche, renforcées au regard des modifications apportées par la loi de 2004.

VIII) Un contrôle plus léger de l'autorité compétente

Les recherches de 2^{ème} catégorie, de même que celles de 1^{ère} catégorie¹⁵⁰⁴, ne peuvent être mises en œuvre qu'à la condition d'avoir fait l'objet de l'avis favorable d'un CPP. Mais, en revanche, elles ne nécessitent pas d'autorisation préalable de l'autorité compétente

¹⁵⁰² Disposition à rapprocher du « consentement éclairé lors des essais par grappes » prévu par l'article 30 du règlement européen du 16 avril 2014.

¹⁵⁰³ Cette priorité donnée à la recherche sur le consentement est à mettre en perspective avec le contenu de l'article L.1121-2 CSP, 2^{ème} alinéa de la même loi : « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ».

¹⁵⁰⁴ Le règlement européen n° 536/2014 comporte, en matière d'autorisation, une double intervention, de l'Etat membre de référence, puis de l'Etat membre concerné.

(ANSM). Celle-ci est simplement informée de la mise en œuvre de la recherche et de l'avis du CPP par le promoteur qui lui transmet copie de l'avis et du résumé de la recherche¹⁵⁰⁵.

Le CPP voit ici son rôle étendu : il informe à tout moment l'ANSM de tout problème de sécurité dont il a connaissance en cours de recherche. En cas de doute quant à la qualification d'une recherche en catégorie 1, 2 ou 3, c'est le CPP qui demande son avis à l'ANSM¹⁵⁰⁶, et s'assure, en cas de recherche de catégorie 2, que les risques sont minimes.

L'accès de l'ANSM à toutes informations utiles relatives aux recherches de 2^{ème} catégorie nécessite une demande de sa part au CPP compétent.

La qualification des investigateurs, dans le cadre des études de 2^{ème} catégorie, est beaucoup moins restrictive que pour les études de 1^{ère} catégorie. Dès lors qu'elles « n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale de la personne qui s'y prête », elles « peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une personne qualifiée ». Il incombe au CPP de s'assurer de l'adéquation entre la qualification du ou des investigateurs et les caractéristiques de la recherche.

Si la nature des prérequis indispensables demeure invariable, les obligations liées aux BPC sont de l'ordre de la recommandation.

La protection des personnes jugées plus vulnérables est identique en catégorie 2 et en catégorie 1 (femmes enceintes ou allaitantes, parturientes, personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, ou faisant l'objet de soins psychiatriques, ou admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que la recherche, mineurs, majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale, ou hors d'état d'exprimer leur consentement).

Les personnes n'étant pas affiliées à un régime de sécurité sociale peuvent être incluses dans une recherche de 2^{ème} catégorie dès lors que le CPP a donné une autorisation motivée au regard des conditions prévues par la loi.

¹⁵⁰⁵ Initialement, la loi Huriet disposait : « Avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet à l'autorité compétente une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du CCPPRB » (art. L.209-12 CSP).

¹⁵⁰⁶ Lors des débats parlementaires, la question s'est posée de décider si l'avis de l'ANSM s'imposait ou non au CPP. La réponse finale est positive.

IX) Un retour à un régime spécial d'indemnisation pour les études de 2^{ème} catégorie

Les règles de réparation d'un éventuel dommage, et l'obligation faite au promoteur d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte de cette loi sont identiques pour les deux premières catégories de recherche.

X) L'autorisation de lieu disparaît

Les lieux où seront pratiquées les recherches de catégorie 2 ne nécessitent pas d'autorisation administrative particulière¹⁵⁰⁷.

XI) Les études institutionnelles dispensées du financement des produits à l'essai

Si la fourniture gratuite des médicaments, des dispositifs ou des produits faisant l'objet de la recherche constitue pour le promoteur, dans les études de catégorie 1, une obligation pénalement sanctionnée (art. L.1126-10 CSP), les études de catégorie 2 peuvent bénéficier de la participation des caisses d'Assurance maladie sous des conditions particulières prévues pour les recherches à finalité non commerciale. Car si les recherches de 1^{ère} catégorie s'inscrivent pour la plupart dans le cadre d'un brevet et d'un développement commercial, les recherches de catégorie 2 n'incluent généralement pas de telles perspectives. Elles utilisent des médicaments bénéficiant d'une autorisation administrative (AMM ou autorisation temporaire), ou, le cas échéant, si les produits ne sont pas utilisés dans les conditions ouvrant droit à remboursement (c'est-à-dire en dehors de l'indication figurant sur l'AMM), font l'objet d'un avis conforme de la HAS et de l'UNCAM¹⁵⁰⁸ relatif à cette utilisation particulière.

Cette mesure découle du fait que, la plupart du temps, les études institutionnelles sont censées présenter un intérêt de santé publique, notamment pour l'amélioration du bon usage de ces produits, comme pour celle de la qualité des soins et des pratiques. En échange, le promoteur s'engage à rendre publics les résultats.

¹⁵⁰⁷ La loi Huriot prévoyait une autorisation du lieu de recherche pour les études sans bénéfice individuel direct (art. L.209-18 CSP).

¹⁵⁰⁸ En cas d'utilisation commerciale d'une étude préalablement destinée à ne pas l'être, le promoteur doit reverser à l'Assurance maladie les sommes ainsi engagées. Le législateur n'a pas envisagé de distinguer la situation du promoteur institutionnel. Celui-ci serait donc astreint à cette disposition générale.

§2. Cette loi dite « Jardé », un texte équivoque

I) Un accueil favorable de la part des investigateurs institutionnels

Les commentaires publiés à propos de la loi Jardé reflètent l'opposition ayant existé au cours des travaux parlementaires entre l'Assemblée Nationale et le Sénat. Pour le député Jardé, cette loi avait « pour principal objectif d'encourager les recherches portant sur l'être humain, indispensables au progrès de la science, en simplifiant leur régime juridique »¹⁵⁰⁹.

De son côté, la sénatrice Hermange¹⁵¹⁰ remarquait qu'une telle démarche exposait « au risque de sacrifier la détermination de principes intangibles aux pressions liées à l'innovation scientifique », acceptant toutefois l'hypothèse que l'affirmation « des principes sans tenir compte de la réalité, ce qui les rend de facto inapplicables, pourrait susciter le retour de pratiques clandestines auxquelles la loi cherche précisément à mettre fin ».

Dès lors, certains auteurs vont mettre en avant les bénéfices présentés par la loi pour les chercheurs¹⁵¹¹, en matière de facilitation de leurs pratiques, les autres soulignant les ambiguïtés et les défauts de la loi en matière de protection des personnes.

Le Département de la recherche clinique et du développement (DRCD) adresse rapidement aux investigateurs institutionnels¹⁵¹² une présentation de la nouvelle loi montrant les apports de la loi Jardé sur « les nouvelles règles du consentement » dont la gradation est fonction du risque » ainsi que les cas particuliers liés aux recherches chez l'enfant, celles en situation d'urgence, celles visant un malade hors d'état de consentir, ou le consentement est dit « adapté ». Autre intérêt, la simplification des « démarches réglementaires ».

Une présentation faite à l'AP-HP en juin et juillet 2012 reprend les mêmes éléments « positifs », avec la même satisfaction devant cette « approche pragmatique ».

¹⁵⁰⁹ O. JARDE, Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi modifiée par le Sénat relative aux recherches cliniques ou non interventionnelles impliquant la personne humaine, Assemblée Nationale 13 janvier 2009.

¹⁵¹⁰ M.T. HERMANGE, Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi adoptée par l'Assemblée Nationale relative aux recherches sur la personne, Sénat 14 octobre 2009.

¹⁵¹¹ Essentiellement les investigateurs pratiquant des recherches institutionnelles puisque, pour ceux impliqués dans les recherches à promotion industrielle, les règles n'ont pas changé.

¹⁵¹² F. LEMAIRE – M. MATEÏ, *La loi Jardé*, Lettre du DRCD, 4 juin 2012.

Un avocat et un conseil en gestion des essais cliniques risquent une analyse dans une revue médicale française¹⁵¹³. Ils mettent en avant les points positifs de la loi Jardé au regard des dispositions précédentes issues de la loi de 2004. « La loi Jardé crée un cadre unique pour l'ensemble des recherches impliquant la personne humaine ... et il s'agit là d'un de ses apports majeurs qui va dans le sens souhaité par la communauté scientifique et médicale ». Les auteurs ont bien pris en compte la tonalité des débats parlementaires, « l'Assemblée privilégiant l'allègement des contraintes pesant sur les chercheurs tandis que le Sénat se montrait davantage soucieux de la protection des personnes participant à la recherche ». Leur présentation va dans le sens du camp qui l'a emporté, avec une légère distanciation. Ainsi, estiment-ils, « pour chaque catégorie de recherche, le législateur a tenté d'adapter les dispositions applicables aux risques présentés » : c'est ainsi le cas sur les points de la procédure de l'information et du consentement, « mais également sur quelques autres points qui appelaient une adaptation en fonction des catégories de recherche » nouvellement créées. Parmi ces points, les dispositions relatives aux produits cosmétiques et alimentaires soumis en principe¹⁵¹⁴ aux mêmes règles que les produits de santé, mais qui pourraient ne pas être tenus à l'avis d'un CPP et d'une publication au répertoire des essais cliniques, lorsqu'ils figurent sur une liste fixée par arrêté du ministre.

Très curieusement, le texte a pu être interprété comme « le renforcement de la protection des personnes se prêtant à des recherches », d'une part en raison de la mise en place d'un cadre juridique unique englobant les recherches non interventionnelles, de l'autre du fait de la nécessité d'une information et de la nécessité d'une non-opposition de la personne concernée pour ces mêmes évaluations. L'auteur¹⁵¹⁵ se borne à une comparaison avec les dispositions précédentes issues de la loi de 2004 et ne semble pas prendre en compte qu'initialement ces recherches entraient dans le cadre de la loi Huriet avec l'obligation d'un consentement écrit. Autre point considéré comme un progrès, l'accroissement des missions des CPP ... et la simplification des procédures, interprétés comme destinée à « soutenir la recherche tout en renforçant la protection des personnes ».

Une objection cependant, la possibilité « de faire des recherches impliquant des personnes non affiliées ou non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale, c'est-à-dire les personnes bénéficiant de l'aide médicale de l'Etat ou les étrangers en situation irrégulière ». L'auteur¹⁵¹⁵ rappelle qu'il s'agit là de personnes défavorisées au plan économique et donc

¹⁵¹³ A.C. MAILLOLS-PERROY – Y. TILLET, L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France, *Thérapie* 2012, 67, (2) : 77-87.

¹⁵¹⁴ En principe, mais le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine va limiter la portée de ce principe (art. R.1121-1-1 CSP).

¹⁵¹⁵ M.C. CHEMTOB-CONCE, Un cadre juridique unique pour les recherches impliquant la personne humaine, *Les Petites Affiches* 22 août 2012, 168 : 6-9.

vulnérables au sens de la Déclaration d'Helsinki. « Leur consentement sera-t-il vraiment libre et éclairé, et, en cas de complications, quelle sera la prise en charge de ces populations souvent en transit ? ».

Présentation toute aussi favorable, le numéro spécial du bulletin « Recherche sur la personne humaine » du dictionnaire Bioéthique et Biotechnologies¹⁵¹⁶ : « Partant du constat, partagé par la communauté scientifique, que l'empilement législatif a gêné la recherche clinique française, longtemps classée parmi les plus innovantes, et contraint les grands laboratoires¹⁵¹⁷ à aller faire leurs essais à l'étranger, en Europe de l'Est ou en Asie, l'objectif de la proposition (de loi) était de simplifier un certain nombre de démarches afin d'encourager la recherche ». Il n'y a pas d'erreur sur l'intention des auteurs de la proposition. L'analyse des mesures prises dans ce sens s'avère pertinente. Les auteurs ne semblent toutefois pas avoir perçu les atteintes à la protection des personnes qui en résultent, pourtant mises en avant lors des débats parlementaires et que le texte final n'a pas amendé. En outre, il s'agit ici d'études réalisées dans le cadre institutionnel, peu susceptibles de fuite vers l'étranger. L'argument s'avère peu judicieux.

Lors du délai séparant le premier vote à l'Assemblée Nationale de la réunion de la Commission paritaire, devant les différentes versions ayant circulé, certains auteurs, tel Thierry de Rochegonde, avaient manifesté leur inquiétude. S'agissant de « la catégorie des recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur le médicament, il est certain que bon nombre d'investigateurs chercheront à y inscrire leurs dossiers. L'allègement de la contrainte consistant à recueillir le consentement écrit de tout participant provoquera un effet d'aubaine, et le récurrent problème de la qualification des recherches apparaîtra »¹⁵¹⁸.

« La délimitation de catégories en fonction du risque pour la personne apparaît bien peu satisfaisante : le législateur y réduit la création de chaque catégorie à la variation de ce seul critère de l'intervention sur la personne et de la protection du risque qui lui est associée,

¹⁵¹⁶ Recherche sur la personne humaine – La loi Jardé du 5 mars 2012, Dictionnaire permanent Bioéthique et Biotechnologies, avril 2012 n° 225-1.

¹⁵¹⁷ Cette affirmation n'en est pas la seule cause. Le motif de ces délocalisations, s'agissant des promoteurs industriels, est également lié au coût de ces recherches en France, augmenté notamment par les honoraires versés aux investigateurs

La presse, à l'occasion, peut signaler certains écarts passés. Ainsi, selon Der Spiegel (13 mai 2013), la République Démocratique d'Allemagne et certains importants laboratoires pharmaceutiques « de l'Ouest » se sont entendus, à partir de 1983, pour réaliser des essais cliniques où les patients n'étaient nullement informés des risques, ni même explicitement consentants. Ceci jusqu'à la chute du mur de Berlin, en novembre 1989. Il en serait aujourd'hui de même en Inde, en Afrique, au Brésil, en Chine, en Russie, en Afrique du Sud, le Monde Diplomatique (mai 2007) remarquant que « les médicaments du Nord étant volontiers testés sur les pauvres du Sud », ceci ne s'expliquant pas uniquement par la persistance dans ces seuls pays des pathologies recherchées.

¹⁵¹⁸ T. ROCHEGONDE (de), Point de vue critique sur la proposition de loi « Recherches impliquant la personne humaine, Revue Gén. de Méd. 2011, 38 : 341-357.

mais cela ne fait que définir un critère et une valeur qui pourraient concerner tout acte de soin ».

Les problèmes de qualification qui ne manqueront pas de résulter de cette catégorisation sont « d'ailleurs déjà anticipés comme un aveu, puisque la loi dispose qu'en cas de doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories définies, le CPP saisit l'Agence, même si l'on ne voit pas très bien en quoi l'Agence serait apte à trancher un tel doute ... ». « Cette disposition n'avance-t-elle pas très clairement le caractère insatisfaisant de cette classification ? ».

Le fait de considérer les recherches non interventionnelles comme une catégorie spécifique, « souhait manifesté fin 2008 par le directeur général de la santé » n'est pas dépourvu d'intérêt, particulièrement « celui de leur octroyer une légitimité forte, notamment afin de pouvoir les faire reconnaître au plan international via leur publication dans les revues scientifiques ».

Mais, bien qu'elles bénéficient ainsi d'un « passage » devant un CPP, il est observé que l'absence d'opposition qui caractérise leur réalisation n'est pas conforme à l'exigence du consentement écrit « qui pourrait être une exigence potentiellement rédhibitoire dans certaines situations ». La politique éditoriale des revues scientifiques est en faveur d'un consentement exprès à la participation, reprenant en cela les « *guidelines* » internationales.

II) La doctrine soulève certaines objections

Considérant le caractère de « conciliation entre protection de la personne et développement de la recherche en vue de progrès médicaux », un auteur¹⁵¹⁹ relève que « le législateur a d'abord choisi de se recentrer sur le sujet de la recherche, la personne, et d'élaborer une loi sur la recherche impliquant la personne humaine, et non seulement sur la recherche biomédicale qui supposait un certain degré d'atteinte au corps ».

Ainsi, « le nouveau droit commun de la recherche se veut protecteur de la personne. Cette protection passe par l'affirmation de droits individuels tels que celui d'être informé et de ne pas se voir imposer une expérimentation contre sa volonté, mais aussi par une meilleure organisation de la recherche, que l'on peut considérer comme une forme de protection collective. Toutefois, afin de ne pas poser de freins excessifs à la recherche, l'élargissement du champ d'application de principe des mesures de protection de la personne est accompagné d'une multiplication des exceptions et dérogations possibles. De plus, un certain nombre de

¹⁵¹⁹ A. DIONISI-PEYRUSSE, La loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, *Revue Jur. Personnes et Famille* 2012, 7-8 : 1-23.

règles sont différentes en fonction de la catégorie de recherche considérée ». Ce qui pourrait paraître antinomique avec le concept de « cadre juridique unique ».

Ce cadre unique résulte, en fait, d'un « facteur commun, l'avis obligatoire du CPP »¹⁵²⁰. Mais on y distingue « les recherches interventionnelles des recherches non interventionnelles » dans le but, en réalité, « d'écarter l'application aux recherches non interventionnelles des modalités de contrôle prévues par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 »¹⁵²¹. C'est pour cette raison qu'il fut prétendu qu'elles étaient dépourvues de « cadre législatif », et qu'il y avait là un « vide juridique » à combler pour le plus grand profit de la connaissance scientifique.

Dominique Thouvenin¹⁵²⁰, dans sa lecture de la loi Jardé, en souligne certains défauts, en expliquant leurs raisons apparentes ou cachées :

- la règle de principe fixant le cadre général précise « que les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes recherches impliquant la personne humaine ». La formulation comporte une contradiction interne en ce sens qu'elle limite la portée du texte aux seules recherches « pratiquées sur » le corps des personnes, mais qu'ensuite elle parle de recherches « impliquant » la personne humaine pour englober dans la définition des recherches ne concernant que des données. « La classification des catégories de recherche est opérée en fonction du degré d'intervention sur le corps d'une personne conçu par rapport à ce qu'elle ajoute ou non à sa prise en charge habituelle »¹⁵²², mais la troisième catégorie se définit comme « les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance ».

La création de ces trois catégories de recherche dont la définition relève du niveau de risque, est « critiquable de deux points de vue. D'une part, l'activité de recherche y est conçue par référence à la pratique des soins qui ne sont pas clairement distingués les uns des autres ». Effectivement, le mérite de la loi Huriet avait été d'autonomiser la situation de recherche de celle du soin. Ceci car « les intérêts en jeu qui séparent ces deux pratiques ont des finalités

¹⁵²⁰ D. THOUVENIN, La loi du 5 mars 2012, Des recherches pratiquées sur la personne aux recherches avec la personne, RDSS 2012, 5 : 787-799.

¹⁵²¹ Modifiant la loi dite « Informatique et Libertés » en ce qui concerne les données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

¹⁵²² Définition qui est peu pertinente pour caractériser les études dites de phase 1 sur volontaires sains, où il n'y a, par définition, pas de « prise en charge habituelle », celle-ci étant fonction de la présence d'une pathologie cible, l'expression signifiant une prise en charge médicale.

différentes : dans un cas, des soins fondés sur des connaissances médicales avérées sont délivrés à la personne soignée dans son intérêt, dans l'autre la demande est conduite au nom de l'intérêt général d'une amélioration des connaissances de nature médicale et biologique ».

D'autre part, la loi nouvelle « en ayant pour objectif l'inapplication ciblée de certaines dispositions de la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 vise à écarter les modalités de protection spécifiques à leur confidentialité, pourtant, elles ne sont pas superposables à celles propres à la protection de l'intégrité physique ».

« Aussi, faut-il vérifier si la mise en place d'un système unifié dans un objectif affiché de simplification n'a pas pour conséquence d'altérer la protection des personnes, puisque celle-ci est désormais liée au niveau de risque que présente la recherche ». C'est malheureusement évident à l'examen. L'organisation des recherches porte une ambition de simplification au détriment de la protection des personnes. L'intervention du risque comme facteur de gradation des obligations des chercheurs, afin d'alléger les formalités, systématise les modifications ponctuelles héritées des amendements apportés à la loi Huriet. Le législateur trouve toutefois un facteur de pondération, le rôle accru des CPP devenant guichet unique, qu'il considère comme accroissant les garanties offertes aux personnes. La critique principale porte sur l'information et le consentement.

« Jusqu'à la loi du 5 mars 2012 », remarque Dominique Thouvenin, « deux obligations essentielles pesaient sur le chercheur préalablement à la réalisation d'une recherche : la délivrance d'une information et la nécessité de ne pas l'entreprendre sans l'accord de la personne ... ». « Ces obligations sont d'autant plus indispensables qu'une recherche n'est pas conduite dans l'intérêt de la personne, mais les chercheurs ont tendance à les considérer comme des formalités trop lourdes ... ». La loi renvoie à deux mécanismes : le consentement de la personne, ou son droit d'opposition. « L'un et l'autre, qui nécessitent une expression explicite de la volonté, ne sont pas équivalents. Lorsque le consentement de la personne est requis, son accord exprès doit être recueilli. En revanche, quand seul un droit d'opposition lui est reconnu, son accord préalable n'est pas nécessaire, et, à défaut, son inertie rend possible la recherche ».

« Ces nouvelles règles visant à faciliter la tâche des chercheurs sont dans la continuité des nombreux accommodements existant déjà pour les cas où les personnes ne sont pas en mesure d'exprimer leur choix ». Il existe même une disposition où « l'information prévue étant collective, rend de fait l'opposition impossible », ce qui signifie qu'une telle recherche pourra être conduite à leur insu.

La loi du 5 mars 2012 a été construite afin de faciliter la recherche institutionnelle. « A une loi portée par un groupe de pharmacologues cliniciens dans l'objectif d'organiser les essais de médicaments en vue de leur AMM succède une loi soutenue par un groupe de

cliniciens chercheurs académiques afin qu'elle soit compatible avec les particularités de leurs pratiques scientifiques. Mais l'une comme l'autre souffrent du même défaut : pensées par référence à un type particulier de recherche, chacun marqué par ses spécificités, les règles qui les organisent ont pour conséquence d'écarter des projets qui ne correspondent pas à ces modèles implicites. Un cadre général décrivant l'activité de recherche dans le champ de la santé serait préférable ».

III) L'Administration va faire part de son interprétation

De même qu'elle l'avait fait pour la loi de 2004, l'autorité réglementaire a apporté des précisions complémentaires quant au sens à donner à la loi.

L'arrêté du 2 décembre 2016¹⁵²³, outre la liste des interventions estimées ne comporter « que des risques et des contraintes minimales », précise : « Les recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 sont celles qui comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions mentionnées sur la liste ... Le caractère minimal des risques et contraintes s'apprécie au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions ». Ce qui du point de vue méthodologique ne simplifie pas la composition de groupes comparables.

Loin de constituer un éclaircissement, ces précisions comportent des discordances avec la rédaction de la définition portée dans la loi pour les recherches de deuxième catégorie.

Il semble que le caractère interventionnel, au sens de la loi, s'apprécie au regard de ce que la recherche modifie par rapport à ce que serait « la situation justifiée par sa prise en charge habituelle », en opposition à la première catégorie dite « non justifiée par sa prise en charge habituelle ».

La liste fixée par arrêté du ministre de la santé a-t-elle pour fonction d'identifier « les risques et contraintes minimales » que peuvent comporter les recherches pour pouvoir appartenir à la 2^{ème} catégorie ? La réponse est apparemment positive.

Les 3 premiers éléments de l'inventaire ont trait à la méthode de l'essai contrôlé, permettent les études avec¹⁵²⁴ des produits (en opposition aux études portant « sur » des

¹⁵²³ Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du CSP. Il sera remplacé par l'arrêté du 12 avril 2018, aux dispositions voisines.

¹⁵²⁴ « Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes » à l'AMM.

produits, qui, elles, relèvent de la catégorie 1 »)¹⁵²⁵. Il est possible de pratiquer, en catégorie 2, tirage au sort, randomisation, double insu, l'usage d'un placebo restant à discuter, les professionnels l'excluant pour ce type de comparaison, sans que cette exclusion soit juridiquement fondée.

Le quatrième élément est conforme à la définition « réalisation d'actes qui, dans le cadre de la recherche, sont pratiqués de manière habituelle ».

Dans l'énumération des éléments suivants, l'annexe de l'arrêté s'enlise dans un inventaire pointilliste dont on peut se dispenser par la question suivante : l'acte, le recueil de données, l'intervention ou l'association d'interventions, le prélèvement mis en place par le protocole relève-t-il de ce qu'il convient de faire en situation de soins par rapport à l'état de l'Art ? La réponse positive valide l'intégration de la recherche en catégorie 2. La réponse négative appelle la catégorie 1.

Les références à l'âge, à la condition physique de la personne entrent dans la même logique. A une personne de cet âge ou dans cette condition physique pratiquerait-on telle ou telle intervention en situation de soins au vu de l'état de l'Art ?

L'évocation de la pathologie est incongrue puisque c'est en référence à cette pathologie que se définiront les conditions de la situation de soins selon l'état de l'Art. Ceci y compris dans un traitement préventif.

Parallèlement à cet arrêté, l'administration du ministre des Solidarités et de la Santé¹⁵²⁶ a rédigé des précisions complémentaires dont il convient de souligner les écarts qu'elles présentent vis-à-vis de la loi.

La première catégorie est ainsi caractérisée : « Les recherches mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 : ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuées de risques pour celles-ci ». Si l'on s'en tient à cette précision, toutes les recherches peuvent être incluses en catégorie 1. La Déclaration d'Helsinki précise, depuis 1975, fort justement : « Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique, prophylactique comporte des risques : ceci s'applique a fortiori pour la recherche biomédicale ».

¹⁵²⁵ Arrêté du 2 décembre 2016 : « Sont exclues des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 celles qui portent sur un médicament.

¹⁵²⁶ Ministère des Solidarités et de la Santé, Recherches impliquant la personne humaine, Questions-réponses, 25 novembre 2016.

Il semble que les rédacteurs de l'Administration aient épousé de façon étroite la « théorie du risque » énoncée par les concepteurs de la loi Jardé.

« Les recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 : Ce sont des recherches à risques et à contraintes minimales qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs ».

Dès lors qu'elles comportent des risques, même s'ils sont minimales, cette définition conduit à relire celle donnée par la catégorie 1 : « intervention non dénuée de risques ».

La précision « elles peuvent comporter des actes peu invasifs » conduit à nouveau à cette interrogation : ces actes seraient-ils pratiqués dans la situation de soins dont pourrait relever la personne ? Si oui, la 2^{ème} catégorie est pertinente. Si non, l'étude doit être conduite sous les conditions de protection propres à la 1^{ère} catégorie : intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Mais on pratique également des actes peu invasifs dans les recherches de catégorie 1.

La définition des trois catégories de recherche, centrées sur une comparaison implicite avec l'exercice de la médecine en termes de risques et d'actes pratiqués, a conduit certains chercheurs comme certains CPP à interroger la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine¹⁵²⁷ pour savoir dans quelle catégorie classer les études réalisées avec la participation de volontaires sains. La réponse de la Commission est : « qu'il est possible d'inclure des volontaires sains dans chacune des trois catégories ». Le raisonnement est intéressant à retracer :

- pour les catégories 1 et 2, la lettre de la loi n'exclut pas les volontaires sains. Dans un cas comme dans l'autre, les volontaires sains peuvent être amenés à supporter une intervention non justifiée par leur prise en charge habituelle (qui peut se traduire par une absence totale de prise en charge) ;

- la catégorie 3 conduit les rédacteurs du texte à un exercice d'équilibriste : la loi dispose que sont des recherches non interventionnelles celles « qui ne comportent aucun

¹⁵²⁷ Présidence de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine aux présidents de CPP, Lettre du 20 février 2018.

risque ni contrainte ». La condition d'absence de contrainte « pourrait amener à penser que les volontaires sains ne peuvent participer à ce type de recherche »¹⁵²⁸.

La commission tire alors du dictionnaire de l'Académie française¹⁵²⁹ la définition du mot contrainte : « recours à la force, à la violence, à l'intimidation, pour obliger à faire quelque chose contre son gré », ce qui n'est effectivement pas la situation d'un volontaire sain dans un essai clinique. « Un léger désagrément volontairement supporté ne constitue pas une « contrainte » au sens du Code de la Santé Publique », remarque la Commission. C'est minimiser de façon évidente certaines des conditions organisées par des protocoles d'essais de phase 1.

C'est également oublier que c'est « en compensation des contraintes subies » que les personnes se prêtant à des recherches sans bénéfice individuel direct pouvaient percevoir une indemnité versée par le promoteur¹⁵³⁰.

§3 La concrétisation des deux régimes distincts :

l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine

I) Deux dispositifs normatifs

L'article 216¹⁵³¹ de la loi de modernisation du système de santé dispose, notamment : « Dans les conditions prévues à l'article 38 de la Constitution¹⁵³², le Gouvernement est autorisé à prendre par ordonnances ... et dans un délai de six mois à compter de la promulgation de la présente loi, les mesures qui ont pour objet d'adapter la législation relative aux recherches biomédicales ». Ce, afin d'intégrer le règlement n° 536/2014 du Parlement Européen relatif aux essais cliniques de médicaments, d'adapter cette législation dans le but de coordonner l'intervention des Comités de Protection des Personnes, et de procéder aux modifications de cette législation autant que nécessaire.

¹⁵²⁸ L'arrêté du 12 avril 2018 relatif aux recherches de catégorie 3 met fin aux doutes en précisant « recherches portant sur des personnes saines ou malades ».

¹⁵²⁹ Il est possible de préférer, sans déchoir, d'autres références.

¹⁵³⁰ Art. L.209-15 CSP.

¹⁵³¹ Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

¹⁵³² Article 38 : le Gouvernement peut, pour l'exécution de son programme, demander au Parlement l'autorisation de prendre par ordonnance des mesures qui sont normalement du domaine de la loi ».

Cette ordonnance¹⁵³³ paraît le 17 juin 2016 au Journal Officiel. Elle identifie, s'agissant de l'expérimentation humaine, deux dispositifs normatifs, l'un reprenant la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, relative aux « recherches impliquant la personne humaine », l'autre concernant les essais cliniques de médicaments « régis par les dispositions du règlement n° 536/2014 du Parlement et du Conseil du 16 avril 2014 », analysé dans la première partie du présent travail (cf. Partie 2, Titre 2).

II) Quelques modifications significatives

Un rapport au Président de la République accompagne l'ordonnance¹⁵³⁴ apportant quelques précisions :

- elle intègre dans le Code de la Santé publique la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, en remplacement des dispositions issues de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique s'appliquant aux recherches biomédicales ;

- elle précise la définition des recherches non interventionnelles, en référence, en particulier, au protocole additionnel de la convention d'Oviedo ;

- elle étend au droit national, pour toutes les recherches impliquant la personne humaine, deux dispositions figurant dans le règlement européen concernant les essais cliniques de médicaments :

- . « La possibilité pour le chercheur d'utiliser les données déjà obtenues lorsqu'une personne utilise son droit de rétractation de la recherche¹⁵³⁵ ;

- . La possibilité, pour une personne qui a accepté que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques de retirer ce consentement et d'exercer sa faculté d'opposition à tout moment ».

¹⁵³³ Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹⁵³⁴ Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹⁵³⁵ Dans le régime de la loi du 20 décembre 1988, la révocation du consentement donné pour participer à une recherche avait pour conséquence logique l'annulation de l'utilisation des données recueillies antérieurement. Cette annulation posait d'insolubles problèmes méthodologiques. En effet, du point de vue de l'analyse des résultats d'une étude, TOUS les patients randomisés doivent être pris en considération, même s'il s'avère qu'ils n'ont pas tous pris le produit attribué (analyse en intention de traiter). D'autre part, l'analyse relative à la tolérance doit inclure tous les patients ayant consommé le produit attribué même s'ils ont souhaité revenir sur leur consentement.

La première disposition concerne une recherche en cours de réalisation ou d'exploitation à laquelle une personne a consenti à participer puis est revenue sur son consentement. La seconde a trait à des recherches futures¹⁵³⁶. Qu'il s'agisse de données cliniques ou de prélèvements biologiques conservés en biothèque, l'évolution des méthodes d'analyse et des thèmes de recherche peut conduire une équipe ayant réalisé une recherche justifiant la récolte de ces types de matériaux scientifiques à vouloir les réutiliser dans une autre évaluation. Cette question a mis les chercheurs dans l'embarras puisqu'elle nécessitait de retourner vers la personne d'où étaient issues les données cliniques ou les prélèvements biologiques afin d'obtenir son consentement à une nouvelle utilisation dès lors qu'elle n'était pas décédée entre-temps. Ce qui supposait, d'une part, l'identification de la personne concernée, de l'autre, la mise en œuvre de moyens permettant de la joindre¹⁵³⁷. L'intérêt général et les intérêts particuliers des chercheurs et des promoteurs peuvent rendre essentiels une utilisation de banque de données cliniques ou biologiques différente de celle ayant conduit à sa constitution. La loi Santé Publique du 6 août 2004 prévoit un recours à l'avis du CPP « en cas d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné ». Ce qui permet de s'abstenir d'aller en chercher un nouveau.

L'ordonnance met fin à la difficulté de la façon suivante (nouvelle rédaction de l'article L.1122-1-2 CSP) : « Le promoteur peut demander à la personne se prêtant à une recherche au moment où celle-ci donne son consentement éclairé lorsqu'il est requis¹⁵³⁸

¹⁵³⁶ La loi Informatique et Liberté a été modifiée le 26 janvier 2016 (loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016). Son article 6 dispose notamment que les données « sont collectées pour des finalités déterminées, explicites et légitimes et ne sont pas traitées ultérieurement de manière incompatible avec ces finalités. Toutefois, un traitement ultérieur des données à des fins statistiques ou à des fins de recherche scientifique ou historique est considéré comme compatible avec les finalités initiales de la collecte des données, s'il est réalisé » sous certaines conditions. Celles-ci, s'agissant des données de santé, comportent des dispositions propres :

- les unes relatives aux données faisant apparaître directement ou indirectement les origines raciales ou ethniques, les opinions politiques, philosophiques ou religieuses, ou l'appartenance syndicale des personnes ou qui sont relatives à la santé ou à la vie sexuelle de celles-ci qui ne sont pas soumises à interdiction de collecte ou de traitement, dès lors que ces opérations sont nécessaires « à la recherche, aux études et évaluations dans le domaine de la santé » ;

- les autres relatives à la conservation au-delà de la durée nécessaire aux finalités pour lesquelles les données ont été collectées et traitées, dès lors qu'elles sont conservées en vue d'être traitées à des fins historiques, statistiques ou scientifiques.

Le changement de finalité étant possible soit avec l'accord exprès de la personne concernée ou en vertu de ses directives, soit avec l'autorisation de la CNIL, dès lors qu'il s'agit de recherche, études et évaluation dans le domaine de la santé.

Ceci étant précisé « toute personne physique a le droit de s'opposer, pour des motifs légitimes, à ce que des données à caractère personnel la concernant fassent l'objet d'un traitement », et de « s'opposer que les données à caractère personnel la concernant fasse l'objet de la levée du secret professionnel » s'agissant des données de santé.

¹⁵³⁷ Etant entendu qu'existe, parmi les difficultés auxquelles se heurtent les investigateurs, celle du perdu de vue, personne incluse dans une recherche et qui disparaît en cours de protocole sans pouvoir être rejointe.

¹⁵³⁸ « Lorsqu'il est requis » soulève la question abordée plus loin des conditions où il ne l'est pas. Ceci va être postérieurement considéré par les médecins-chercheurs comme susceptible de s'appliquer aux malades

d'accepter que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. La personne peut retirer son consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer sa faculté d'opposition à tout moment ». Ce n'est donc plus au promoteur ayant obtenu ce consentement pour le futur de se manifester avant d'utiliser des données dans un changement de finalité, mais à la personne elle-même.

III) L'intégration du règlement de 2014

Le rapport au Président de la République, tout en précisant que le règlement européen « ne devrait pas intervenir avant 2018 (?) »¹⁵³⁹, évoque les mesures prises en droit interne pour en traiter les aspects laissés à l'initiative des Etats membres :

- les autorisations de lieux de recherche ;
- le fichier national des volontaires ;
- les vigilances relatives aux essais ;
- l'organisation des Comités de Protection des Personnes ;
- la distribution des rôles entre les CPP chargés de l'évaluation éthique, l'ANSM chargée, elle, de l'évaluation de la partie scientifique et technique¹⁵⁴⁰, pour les essais portant sur des médicaments ou des produits soumis à la police administrative de l'ANSM.

Les questions relatives à la représentation des personnes participantes qui le nécessiteraient, de même que les règles de réparation des dommages, relèvent, elles, du droit interne, ainsi que le prévoit le règlement européen.

L'ordonnance introduit dans le Code de la Santé Publique certaines définitions propres au droit communautaire. Son article 7 reprend, en ce qui concerne les médicaments expérimentaux ou auxiliaires, celles du règlement européen.

consultant dans un service, tant pour les données résultant de cette consultation que celles issues des consultations futures. Ce qui n'est pas le sens de la loi.

¹⁵³⁹ En attendant cette date, la loi dite Jardé s'appliquera à l'ensemble des « recherches impliquant la personne humaine ».

¹⁵⁴⁰ Cette répartition des rôles sera analysée postérieurement s'agissant des CPP.

IV) Des modifications aux définitions mêmes des catégories de recherche

L'ordonnance de juin 2016 va intégrer les définitions des catégories de recherches telles qu'elles résultent de la loi du 5 mars 2012.

La première des catégories n'est pas modifiée. Elle demeure ainsi définie : « Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle ». Lorsque de telles études sont effectuées sur des médicaments, elles entrent dans le champ d'application du règlement européen.

La seconde catégorie fait l'objet d'une soustraction, celle des mots « qui ne portent pas sur des médicaments ». Elle devient « Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé¹⁵⁴¹, après avis du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ».

Cette suppression permet de façon explicite de réaliser des essais comparatifs de produits mis sur le marché, sans avoir à entrer dans l'argutie déjà utilisée à la première catégorie de recherche, les études sur les médicaments, les études de deuxième catégorie pouvant être réalisées, elles, avec des médicaments (sous-entendu dont les propriétés de chacun de ceux entrant dans la comparaison ont déjà été établies ... lors d'une AMM).

Désormais, la question ne se pose plus. L'article R.1121-1-1 CSP précisera : « Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologique, et les autres effets pharmacodynamiques, ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité »¹⁵⁴².

C'est dans le but d'obtenir l'AMM d'un médicament que sont réalisées, dans la grande majorité des cas, de telles études.

Les recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 CSP sont définies par l'arrêté du ministre de la santé signalé *supra*. Il s'agit de : « recherches portant sur des personnes saines ou malades et comportant des risques et des contraintes minimales. Le caractère minime

¹⁵⁴¹ Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 CSP.

¹⁵⁴² Art. R.1121-1-1 CSP créé par le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017.

des risques et contraintes de la ou des interventions réalisées pour les besoins de la recherche s'apprécie notamment au regard du sexe, de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que des risques connus prévisibles du type d'intervention, de la fréquence, de la durée, des éventuelles combinaisons de ces interventions et des éventuels produits administrés ou utilisés ».

Afin que nul n'en ignore, l'arrêté précise : « Sont exclues des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 CSP celles dont l'objet porte sur (souligné par nous) un médicament à usage humain. L'arrêté comporte deux annexes listant soit des types d'intervention, soit le volume maximal de sang pouvant être prélevé en fonction du poids corporel (sous-entendu avant d'exposer la personne concernée à un malaise). Est possible « l'administration ou l'utilisation de produits mis sur le marché au sein de l'Union Européenne, lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante ».

Dans la définition des recherches de catégorie 2, l'arrêté du 12 avril 2018 poursuit : « sont réputées¹⁵⁴³ être des recherches sur des personnes saines ou malades menées par des professionnels de santé ne relevant pas des professions médicales [celles ou] les actes pratiqués au cours de la recherche ne nécessitent pas la présence d'un médecin ». Ceci étant affirmé afin de préciser : « Par dérogation, les recherches ainsi définies qui ne comportent que des entretiens, observations, des enregistrements hors imagerie médicale, des tests ou des questionnaires, et qui ne peuvent mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle sont réputées être [de catégorie 3] ».

Afin d'épargner à certaines études réalisées avec des préoccupations de santé publique l'inconvénient de se retrouver avec les obligations pesant sur les études de catégorie 1, l'arrêté précise, au risque de se trouver en contradiction avec la loi¹⁵⁴⁴ : « sont réputées être des recherches (de catégorie 2), les recherches portant sur un programme, une action ou une politique publique ayant pour objet des modifications de pratiques ou de comportements de personnes saines ou malades, et susceptibles d'avoir une influence sur leur santé ».

La troisième catégorie, celle des « recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance » se transforme

¹⁵⁴³ « Sont réputés », terminologie juridique utilisée notamment dans le Code Civil (par exemple l'article 222 alinéa 1) marquant le choix fait de recourir à une fiction dont l'effet juridique est de tenir pour vraie l'interprétation d'un texte (faite ici par l'Administration). C. FERON – D. COLTIER, *Etude sémantique des unités censé/réputé/supposé + infinitif : les limites de la synonymie*, URL Pratiques, 2009, 141-142.

¹⁵⁴⁴ Dès lors qu'un texte réglementaire se trouve en contradiction avec la loi sans avoir fait l'objet d'une contestation devant le juge administratif, il s'applique...

ainsi : « Qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle ».

La mention, dans la définition, des mots « aucun risque ni contrainte », peut s'avérer source de difficultés d'appréciation, du fait de l'absence de nuances qui la caractérise. Mais celles-ci disparaissent dès lors qu'il est retenu que ces études ne portent pas sur le corps de la personne mais sur des données cliniques ou biologiques. Ceci sous la réserve que des actes soient pratiqués ou des produits utilisés. On peut très bien concevoir des recherches non interventionnelles ne comportant pas d'actes spécifiquement pratiqués à l'occasion de la recherche ni de produits utilisés. Ce sont les études portant sur des données déjà collectées à l'occasion d'un acte de soins ou d'une exploration si bénigne soit elle, étant entendu que la simple prise de pression artérielle au brassard est une exploration.

L'Administration, sollicitée par certains acteurs sociaux¹⁵⁴⁵, a publié un décret¹⁵⁴⁶ visant à clarifier la compréhension des situations. Il importe de souligner ici que le député Jardé, dans sa proposition de loi, entendait d'une façon générale comprendre dans l'application de celle-ci la totalité des études « impliquant la personne humaine », la finalité de cette troisième catégorie étant de permettre aux chercheurs participants « au développement des connaissances biologiques ou médicales » d'obtenir l'avis d'un CPP. Ainsi, rien, dans la rédaction de la loi, ne différenciait une étude de 3^{ème} catégorie incluant des données déjà collectées pour être analysées selon un protocole d'exploitation (données rétrospectives) où le même type d'étude dont le protocole prévoit d'organiser, à titre prospectif, le recueil des données cliniques ou biologiques.

Une difficulté naît aussitôt, liée à des cas particuliers dont voici deux exemples :

- un étudiant en médecine, se proposant, pour son travail de thèse, d'analyser des observations cliniques concernant des malades hospitalisés dans le service où il est affecté au cours de l'année précédente, réalise-t-il une étude non interventionnelle ?

- un laboratoire pharmaceutique, entreprenant à des fins d'analyse commerciale une étude rétrospective sur des observations cliniques collectées chez des médecins acceptant de les lui fournir, réalise-t-il une étude non interventionnelle ?

¹⁵⁴⁵ E. AZRIA – X. DEFFIEUX – G. LEVY, Loi Jardé : les recherches non interventionnelles dans l'impasse, Journ. Gyn. Obst. 2012, 41 : 207-208.

T. ROCHE, La nouvelle définition des recherches non interventionnelles ne respecte pas le droit européen, www.delsolavocats.fr 28 novembre 2018.

¹⁵⁴⁶ Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

Dans un cas comme dans l'autre, ces deux acteurs vont-ils devoir remplir les obligations, à vrai dire fort succinctes, prévues par la loi de 2012 ? Toutefois, dans l'article L.1121-1 CSP, les verbes relatifs à ces trois catégories de recherches se conjuguent au présent de l'indicatif, ce qui semble indiquer que la situation décrite vise le futur (des données qui seront produites pour la recherche) et non le passé (des données qui ont été produites au cours d'un acte de soins et qui sont rassemblées *a posteriori*).

Se pose alors la question des études dites « cas témoin », classiques en épidémiologie¹⁵⁴⁷ qui analysent des données *a posteriori*, mais dont la publication dans une revue scientifique nécessiterait l'avis d'un CPP, motif de l'inclusion dans la loi de cette 3^{ème} catégorie ?

V) *Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) ou Comité de Protection des Personnes (CPP) ?*

Lors des débats au Sénat, il avait été décidé que, dès lors qu'elles avaient fait l'objet de l'avis favorable d'un CPP, les études de catégorie 3 étaient dispensées d'un passage devant le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) (art. L.1121-16-3 CSP). Ceci répondait à un souci de simplification, bien qu'en la circonstance, les missions de ces deux comités soient très différentes, le CPP intervenant sur le respect de la loi concernant les recherches impliquant la personne humaine, le CCTIRS se prononçant, lui, sur les conditions de traitement informatisé des données de santé.

Cette éviction du CCTIRS va être compensée par la création d'un nouveau comité, toujours chargé de se prononcer sur les traitements informatisés de données de santé, et la division des études de catégorie 3, non prévue par la loi Jardé en études prospectives, soumises aux dispositions de l'article L.1121-16-3 CSP, et aux études rétrospectives, n'y obéissant pas, par un dispositif législatif postérieur.

Il faut en effet se reporter à l'article 193¹⁵⁴⁸ de la loi du 26 janvier 2016 pour savoir que « les traitements automatisés de données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche ou les études dans le domaine de la santé » sont soumis à la présente loi. Les traitements de données à caractère personnel ayant une finalité d'intérêt public de recherche,

¹⁵⁴⁷ Dont on ne peut contester que, dans leur principe, elles participent au développement des connaissances biologiques et médicales.

¹⁵⁴⁸ Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé sont autorisés par la CNIL, celle-ci prenant sa décision après avis :

- du CPP pour les demandes d'autorisation relatives aux recherches impliquant la personne humaine ;

- du CEREES pour les études, les évaluations et les recherches n'impliquant pas la personne humaine.

« Le CEREES émet dans un délai d'un mois un avis sur la méthodologie retenue, sur la nécessité du recours à des données à caractère personnel, sur la pertinence de celles-ci par rapport à la finalité du traitement et sur la qualité scientifique du projet ». Soulignons qu'il est question ici « du traitement automatisé des données » et non de leur utilisation.

L'utilisation de données nécessite, avant le début de leur traitement, l'information individuelle des personnes concernées sur les droits dont ils disposent¹⁵⁴⁹, les recherches dans le domaine de la santé n'étant possibles que si les personnes sont averties du projet d'utilisation, des informations médicales les concernant. Deux situations doivent être distinguées :

- la première où la collecte de données est réalisée de manière prospective auprès des personnes dans un but explicite de recherche. Elles feront partie d'un groupe qui sera suivi pour être observé dans les conditions prévues pour la 3^{ème} catégorie des recherches impliquant la personne humaine ;

- dans la deuxième situation, la collecte des données s'effectue de manière rétrospective à partir d'informations réunies initialement dans un autre but, la plupart du temps dans le cadre de l'exercice médical, pour rendre compte du diagnostic, du traitement et de l'évolution d'une pathologie dont la personne est atteinte. Dans la mesure où les données ont été initialement recueillies pour un autre objet que leur traitement dans un but de recherche, la loi impose d'informer chaque personne, une dérogation étant possible lorsque l'information se heurte à la difficulté de retrouver les personnes, certaines pouvant d'ailleurs être décédées.

Tandis que la loi du 5 mars 2012 ne comportait aucune différenciation dans la 3^{ème} catégorie entre étude prospective et étude rétrospective, par la dernière modification de la loi Informatique et Libertés en application de son chapitre IX, la CNIL considère qu'il existe des

¹⁵⁴⁹ Loi n° 78-17 du 17 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés modifiée (dernière modification, loi n° 2018-493 du 20 juin 2018).

recherches dans le domaine de la santé « n'appartenant pas aux recherches impliquant la personne humaine ». Sont en particulier visées les recherches nécessitant exclusivement la réutilisation de données de santé à caractère personnel (par exemple, celles issues de dossiers médicaux, de cohortes existantes ou du système national des données de santé). L'utilisation de ces données ne requiert ni information, ni absence d'opposition des personnes concernées, dès lors qu'elle a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL.

Cette position est en accord avec les dispositions de l'article R.1121-1 CSP¹⁵⁵⁰ :

- « 1. Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

. Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;

. L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

- 2.1. Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre, les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalité celles mentionnées au 1, et qui visent :

. Pour les produits cosmétiques, conformément à leur définition mentionnée à l'article L.5131-1, à évaluer leur capacité à nettoyer, parfumer, modifier l'aspect, protéger, maintenir en bon état le corps humain ou corriger les odeurs corporelles ;

. À effectuer des enquêtes de satisfaction du consommateur pour des produits cosmétiques ou alimentaires ;

. À effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients ;

. À réaliser des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.

¹⁵⁵⁰ Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017.

- 2.2. Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui ne sont pas organisées ni pratiquées sur des personnes saines ou malades et n'ont pas pour finalité celles mentionnées au 1, et qui visent à évaluer les modalités d'exercice des professionnels de santé ou des pratiques d'enseignement dans le domaine de la santé.

- 2.3. Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel mentionnées au 1 de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations prévu au 2° du 2 du même article ».

Il apparaît ici que les fabricants de cosmétiques, dès lors que l'étude ne vise pas à mettre en place des tests d'appréciation de la tolérance de leurs produits (test cutanés de tolérance, enquêtes allergiques), sont dispensés des contraintes mises en place par la loi de 2012. Il en est de même pour les prestataires de service réalisant les enquêtes de satisfaction de consommateurs, ou pour les structures d'évaluation des activités de soins, ou des pratiques d'enseignement.

Il en sera également de même pour les chercheurs réalisant « des expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé ». Leurs contraintes vis-à-vis de leurs institutions ou concernant la publication de leurs travaux les a conduit à mettre en place des « comités d'éthique » officieux, sur le modèle de ceux existant en 1981 pour les recherches biomédicales.

On peut s'interroger sur la concrétisation pratique des « recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé, conduites exclusivement à partir de l'exploitation de données à caractère personnel » définies par l'article 54 de la loi Informatique et Libertés.

En reprenant le cas du doctorant en médecine envisageant de construire sa thèse à partir de dossiers cliniques analysés de façon rétrospective, on peut remarquer que ces dossiers n'ont qu'exceptionnellement le caractère d'un « traitement automatisé de données de santé à caractère personnel à des fins de recherche d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé ». Le doctorant va d'ailleurs, la plupart du temps, conformément à cet article 54, devoir saisir les données pour pouvoir ensuite les exploiter. Mais alors, quid à ce moment-là, « de l'avis du CPP, de celui du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES), de l'examen par la CNIL des garanties nécessaires à cette exploitation » ? Un conflit de compétence pourrait advenir entre le CPP et

le « comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé ». Ce conflit de compétence pourrait être soulevé par un chercheur dans l'une ou l'autre des catégories de travaux scientifiques considérés par le Code de Santé Publique comme n'étant pas des « recherches impliquant la personne humaine »¹⁵⁵¹, et ayant besoin de l'avis d'un CPP pour publier son travail dans une revue scientifique. A moins que le « comité d'expertise » soit considéré par les revues scientifiques comme un « comité d'éthique » correspondant à leur politique de publication ? Quid, enfin, du consentement de la personne concernée par ces données, ou, *a minima*, de son absence d'opposition à leur utilisation ?

En ce qui les concerne, les industriels de la pharmacie considèrent, pour d'évidentes raisons de commodité, qu'ils ne sont pas tenus, dans leurs analyses de données rétrospectives, d'observer les dispositions de la loi de 2012. Soucieux toutefois de prendre en référence une norme internationalement partagée par leurs homologues au niveau international, ils observent, s'agissant de leur « *market researchs* », le code de conduite de l'*European Pharmaceutical Marketing Research Association*¹⁵⁵², ce qui facilite la diffusion des informations relatives au médicament entre professionnels.

¹⁵⁵¹ Notamment les expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé.

¹⁵⁵² EPhMRA., Code of conduct, October 2017.

Conclusion du Chapitre 3, Sous-chapitre 1

Conçue pour répondre aux demandes des investigateurs institutionnels soucieux de voir remplacer le dispositif de la loi de 2004, peu compréhensible à leurs yeux par un texte tout à la fois calqué sur leurs pratiques et répondant à leurs intérêts, la loi du 5 mars 2012 n'en contient pas moins de notables difficultés d'interprétations.

Son argument principal, l'établissement d'un régime juridique unique par le principe d'un avis de CCP, requis pour toutes les catégories de recherches, s'avère en porte à faux, du fait que chacune des trois catégories définies par la loi obéit à des dispositions spécifiques. Ceci est la conséquence de l'hétérogénéité de ces trois catégories, la première étant relative à l'AMM des médicaments, la deuxième aux recherches institutionnelles visant le développement des connaissances biologiques et médicales en utilisant l'organisme de malades, la troisième poursuivant le même but, mais à partir de données collectées en dehors de tout protocole expérimental.

La deuxième de ces trois catégories fait réapparaître les risques de confusion entre situation de recherche et situation de soins dont la loi du 20 décembre 1988 était parvenue à s'extraire.

Par ses dispositions réglementaires prises en application de la loi de 2004, l'Administration avait contribué à une certaine difficulté d'interprétation de la part des professionnels. Il n'est pas exclu que ses arrêtés du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches de 2^{ème} catégorie, et celui relatif aux recherches de catégorie 3 ne conduisent à un résultat semblable.

Il apparaît peu contestable qu'en diminuant les contraintes relatives aux études de 2^{ème} catégorie le législateur a, en même temps, amoindrit les conditions de protection des personnes participantes mises en place par la loi du 20 décembre 1988.

Sous-chapitre 2. Deux évolutions reflétant un changement des conceptions relatives à l'expérimentation humaine

Outre la mise en place de la protection des personnes, la législation va conduire à deux modifications importantes : l'institutionnalisation du comité prévu par la Déclaration d'Helsinki (1975) (Section 1), et la concrétisation de rapports de droit entre les participants à une recherche biomédicale (Section 2).

Section 1. L'évolution du rôle des comités : vers un pouvoir accru

Initialement le fruit d'initiatives locales, le comité d'éthique hospitalier va prendre un rôle de plus en plus important dans la réalisation des recherches biomédicales, jusqu'à devenir une institution mise en place par la loi.

Sous-section 1. Le comité, un objet mal identifié

§1. Passage de l'éthique au règlement

I) De la nécessité d'un comité d'éthique

Dans une communication à l'Académie nationale de médecine faite en 1977¹⁵⁵³, le professeur Jean Cheymol, pharmacologue, avait choisi de se consacrer à l'analyse du rôle des comités d'éthique, de manière prospective alors qu'aucune structure de ce genre n'avait d'existence juridique en France à cette époque.

¹⁵⁵³ J. CHEYMOL, Comités d'éthique et de coordination des essais réalisés sur l'homme, Bull. Acad. Nat. Méd. 1977, 161 : 22-28.

L'intérêt de ces comités serait, pour lui, « d'assurer :

- la protection des sujets d'expérience (homme bien portant ou malade), donc de la société ;

- la protection également du chercheur, contre son excès de zèle, le faisant bénéficier de l'expérience des membres du comité, mais aussi, dans le cas d'accident imprévisible, la sauvegarde de sa réputation vis-à-vis des critiques d'un public mal informé et d'une presse à la recherche du sensationnel ;

- enfin, la protection des autorités gouvernementales qui ont laissé faire les essais, et des industriels qui les ont demandé ».

Il lui paraissait souhaitable que les membres de ces comités soient peu nombreux, et que leur composition soit diversifiée. « Doivent-ils être strictement médicaux, ou mixtes (juristes, théologiens, psychologues, etc.) plus un représentant de la communauté ? Ces derniers étant là pour donner apaisement à la foule. Avec pertinence, certains ont conseillé la présence d'une femme, mieux, d'une infirmière de bon sens, bien équilibrée, ayant une bonne expérience psychologique des malades ». « A quel niveau établir ces comités ? » poursuivait l'orateur « eh bien, au niveau des organismes délivrant des subventions (CNRS, INSERM), des CHU où seront réalisés les essais, au niveau du ministère de la Santé (service central de la pharmacie) pour les expertises portant sur les médicaments nouveaux. Il faudrait éviter les double-emplois et les lourdeurs administratives ».

Il avait ainsi décrit les enjeux et les risques d'un mode de régulation dont il réclamait la mise en place plus de dix ans avant son institution par la loi française.

II) La régulation par l'éthique

Au cours des procès à l'encontre des médecins jugés à Nuremberg, un comité d'examen avait été constitué pour se prononcer sur les conditions de réalisation d'une expérimentation clinique dans un pénitencier de l'Illinois, durant la 2^{ème} guerre mondiale. Dans leurs conclusions, rendues publiques¹⁵⁵⁴, ses membres recommandaient parallèlement la création d'un comité médical permanent destiné à conseiller le « *Department of public safety* » de l'Etat de l'Illinois pour les questions relatives à la médecine.

¹⁵⁵⁴ Report of a Committee appointed by governor Wight H. Green of Illinois, *Ethics governing the service of prisoners as subjects in medical experiments*, JAMA 1948, 136, 7: 457-458.

Dès 1950, certains auteurs, dont Carl J. Wiggers¹⁵⁵⁵, un physiologiste du Michigan, préconisaient qu'aux dix exigences fixées par le « Code de Nuremberg » (ou *Nuremberg rules*), soit ajoutée une disposition selon laquelle tout projet de recherche, préalablement à sa réalisation, devait être « examiné par un groupe de collègues et de spécialistes impartiaux, non concernés par les résultats de la recherche ».

En 1957, relatant sur une période de deux siècles différentes décisions de justice ayant trait à l'expérimentation humaine et rendues par des tribunaux états-uniens, un juriste, Irwin Ladimer¹⁵⁵⁶, constate l'impossibilité de se fonder, dans une telle situation, sur le seul serment d'Hippocrate¹⁵⁵⁷, ou sur le Code d'éthique de l'*American Medical Association*, ces deux références lui apparaissant insuffisamment protectrices pour les personnes. Dans l'objectif de faire progresser la connaissance, le scientifique doit se préoccuper « avant tout du bien-être du sujet ». Ladimer recommande par conséquent de prendre en considération d'autres rédactions, bien sûr les *Nuremberg rules*, mais aussi les textes produits par des universités ou des groupes professionnels, constituant des recommandations faites à leurs membres. Il relève, dans ces différentes propositions, le recours formalisé ou informel à « des comités de recherche, comités de pharmacie et autres processus prévus pour l'examen des propositions d'essais cliniques. Ces groupes examinent les prérequis, les rapports sur les études connexes, les mesures de contrôle, l'évaluation des techniques et les mesures prises pour la sécurité des sujets. De tels contrôles sont indispensables, que les sujets soient des volontaires sains ou des patients ».

Ainsi, rapporte l'auteur, au *Clinical Center of the National Institute of Health*, les projets comportant un écart vis-à-vis des pratiques médicales courantes ou un risque particulier sont présentés sur dossier à un comité des recherches cliniques. « Une autodiscipline professionnelle par l'adhésion à ces normes éthico-juridiques est recommandée, elle devrait élever le niveau de la recherche scientifique, et favoriser un programme de prévention de la faute professionnelle dans la recherche médicale ».

En l'absence de textes de nature juridique de caractère obligatoire, des recommandations ont pu être faites par certaines autorités : un *bill* du district de Columbia, daté de 1900, contenait déjà tous les éléments utiles : description écrite du projet de recherche, examen par un organisme faisant autorité (*authoritative body*), réalisation de

¹⁵⁵⁵ C.J. WIGGERS, *Human experimentation*, School Med. West reserve Univ. Alumni full 1950: 60-65.

¹⁵⁵⁶ I. LADIMER, *Human experimentation, medico-legal aspects*, NEJM 1957, 257: 18-24.

¹⁵⁵⁷ Limite déjà identifiée lors du procès *Karl Brand and all v/United States of America* par le témoin Leibbrand.

l'essai par des médecins qualifiés, consentement révocable du sujet, et transmission des résultats de l'étude au « *commissionner* »¹⁵⁵⁸ du district.

Parallèlement à la modification de 1975 de la Déclaration d'Helsinki instaurant le principe de la consultation d'un comité indépendant « pour avis et conseil », la réglementation fédérale états-unienne rend obligatoire, a minima, pour tout essai clinique réalisé hors des USA mais utilisé sur leur territoire, le respect de la Déclaration d'Helsinki, donc cette consultation d'un comité¹⁵⁵⁹.

Par une telle démarche, les comités indépendants vont apporter une garantie supplémentaire aux autorités comme au comité scientifique¹⁵⁶⁰. Ils permettent également aux professionnels de se poser des questions sur leurs projets, ainsi que sur la responsabilité qui en découle vis-à-vis de leur pratique d'essais cliniques, avec toute l'ambivalence des régulations d'origine professionnelle¹⁵⁶¹.

« L'objectif de la Déclaration d'Helsinki visait plus la promotion de l'expérimentation que la protection de la liberté et des droits du sujet de recherche, à ce titre elle assura la représentation, et la défense d'intérêts corporatistes »¹⁵⁶², l'un n'excluant pas nécessairement l'autre.

III) Mise en place d'une norme à caractère réglementaire

S'ils sont destinés à guider la conscience du chercheur, les comités indépendants peuvent avoir d'autres rôles. Ainsi, le *National Institute of Health (NIH)*, à partir de 1966, a subordonné le financement d'un projet de recherche par des fonds publics à l'examen préalable d'un comité. Celui-ci se préoccupait notamment des conditions de protection des droits et du bien-être de la personne exposée à la situation de recherche. Un avis défavorable était de nature à empêcher la mise en œuvre du travail par refus du budget nécessaire. En dépit d'une telle procédure, la presse américaine ayant fait état de l'existence

¹⁵⁵⁸ Le titre de « *commissioner* » inclut une variété de membres de commissions en rapport fréquemment avec les autorités de police ou gouvernementales.

¹⁵⁵⁹ New drug for investigational use, Adoption of international clinical research standard: acceptance of *foreign data* Federal Reg. 1975, 40: 16053-16057.

¹⁵⁶⁰ Comité scientifique et comité indépendant sont ici disjoints. Dans d'autres textes, les deux rôles sont confiés à une seule structure.

¹⁵⁶¹ Dominique Thouvenin a mis en évidence qu'on est en présence « de règles de conduite auto produites par la communauté des chercheurs qui entend se les imposer ». Celle-ci se donne des règles, en décide unilatéralement le contenu, et, puisque ces devoirs de conduite ont une finalité individuelle pour le chercheur, elle confie à sa conscience morale le soin de veiller au respect de ses devoirs. La personne incluse dans la situation de recherche comme sujet se voit imposer des règles à la conception desquelles elle n'est pas partie prenante. In D. THOUVENIN, « Les règles éthico-juridiques, une nouvelle catégorie de règles ? Gestion Hospit. 1984, 24 : 787-790.

¹⁵⁶² S. MONNIER, *Les comités d'éthique et le droit*, L'Harmattan 2005 pp 93-95

d'expérimentations problématiques réalisées par des scientifiques appartenant à des institutions publiques ou financées par des fonds publics, le Congrès met en place une « commission nationale pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et comportementale ».

Le *National Research Act*, adopté le 12 juillet 1974, a pour but d'encadrer les chercheurs. Il en résulte la création de comités d'examen des projets de recherche sur l'être humain¹⁵⁶³. L'usage en vigueur au *NIH* se trouve officialisé et s'étendra à toute recherche biomédicale conduite aux *USA*. On a pu toutefois remarquer qu'il n'avait pas empêché les « déviations éthiques » de certains chercheurs. Il ne suffit pas, en effet, que des règles existent pour qu'elles soient respectées³⁷⁰.

La régulation relative aux essais cliniques passe désormais du niveau de la recommandation faite à la conscience du chercheur à celui du contrôle social. L'administration fédérale va rapidement produire une réglementation organisant tout à la fois un cadre général pour la réalisation des recherches sur l'homme, et la protection des droits du sujet soumis à la recherche, définissant les rôles et responsabilités du promoteur et des investigateurs, et créant les *Institutional Review Boards (IRBs)* dont les fonctions se précisent³⁶⁷.

Un *IRB* est un comité organisé par et dans une institution où se réalisent des expérimentations humaines. Il a pour mission d'autoriser (*approval*) et de contrôler les recherches entreprises dans cette institution, afin de « garantir les droits et le bien-être » des sujets participants. Il se compose d'au moins cinq personnes suffisamment qualifiées¹⁵⁶⁴, venant de divers horizons, manifestant diverses sensibilités, « y compris du point de vue racial, culturel ou communautaire », exempts de « conflits d'intérêts » vis-à-vis des activités scientifiques examinées. Un *IRB* ne peut comporter uniquement des femmes ou des hommes ou des personnes d'une seule et même profession¹⁵⁶⁵. Un membre au moins doit être étranger au monde scientifique. Il s'agit le plus souvent d'un juriste, d'un « *ethicist* » ou d'un membre d'un clergé. Si un projet de recherche est destiné à inclure des personnes particulièrement vulnérables, l'*IRB* comportera ou s'adjoindra un membre concerné par le bien-être de celles-ci. Après examen des aspects institutionnels, juridiques, méthodologiques, éthiques, déontologiques et pratiques du projet, le comité l'autorise ou demande que des modifications

¹⁵⁶³ Fed. Reg. 46 FR, 8975, 27 janvier 1981.

¹⁵⁶⁴ Le comité constitué lors des procès médicaux de Nuremberg par le gouverneur Green comportait trois médecins (dont son président, A. Ivy, également expert près le tribunal), un rabbin, un jésuite, un juriste, et un industriel représentant la « société civile ».

¹⁵⁶⁵ Les comités d'éthique constitués en France dans les années 1980 comporteront une très large majorité de médecins hospitaliers.

soient apportées, dont il vérifiera la mise en œuvre. Le cas échéant, il peut interdire la recherche au sein de l'institution où il siège.

Postérieurement à son autorisation, il vérifiera régulièrement que les chercheurs respectent bien les conditions ayant permis l'approbation de leur projet, et, à défaut, peut en prononcer la suspension ou l'arrêt définitif. L'*IRB* remplit ici un rôle de police administrative spéciale dans le cadre de son institution, en relation avec et sous le contrôle de la *Food and Drug Administration (FDA)*.

§2. Les interprétations de la nature du comité défini par la Déclaration d'Helsinki (1975)

Construit selon des considérations socio-culturelles états-uniennes, le comité d'éthique va faire l'objet d'une relecture conforme aux usages de la médecine hospitalière française.

I) Une lecture culturellement marquée

Les interprétations françaises du comité indépendant recommandé par la Déclaration d'Helsinki vont conduire à une structure d'un genre différent⁴³⁶.

La disposition réglementaire évoquée *supra* relative à l'acceptation par la *FDA* des données issues d'études réalisées hors des *USA* va entraîner, entre 1974¹⁵⁶⁶ et 1985, en Europe, et donc en France, la création spontanée, ou suscitée par les industriels de la pharmacie, de « comités d'éthique ». Certains médecins hospitaliers français ont pris conscience des intérêts d'une telle structure, soit pour se préoccuper des aspects éthiques des recherches entreprises au sein de leur service, ou de leur hôpital, soit dans le but de contrôler les études proposées à leurs collègues par les industriels du médicament, soit encore pour publier leurs travaux dans des revues nord-américaines.

Mais, dès le début, se manifeste une différence culturelle entre les *USA* et la France, s'agissant des « comités d'éthique »¹⁵⁶⁷.

¹⁵⁶⁶ 1974, création d'un comité d'éthique à l'INSERM.

¹⁵⁶⁷ Il est question ici des « comités d'éthique consacrés aux essais cliniques », voisins des *IRB* états-uniens. Il existe également aux *USA* des comités d'éthique consultés pour des décisions à prendre relatives à l'exercice de

Des auteurs¹⁵⁶⁸ ont trouvé la marque d'une prise en compte de la démarche religieuse des puritains¹⁵⁶⁹, dans la *common law*. Il y existe une véritable fixation sur les règles de procédure, auxquelles on s'en remet pour « concrétiser les faits ».

La *common law* s'intéresse moins à la vérité qu'à la bonne méthode à appliquer pour l'approcher. Voilà pourquoi l'idée centrale de la procédure judiciaire anglo-américaine est celle de la « *due process of law* ». Ce concept exprime l'idée que l'honnêteté, la « fidélité axiologique », à des règles et des manières communes de comportement sont considérées comme des gages de « vérité ». « Quand on fait les choses correctement, il y a de fortes chances que des résultats corrects en découlent »¹⁵⁷⁰. Le principe sous-jacent est que la régularité d'une action en commande à la fois la légitimité et la justesse.

En matière de réalisation d'un essai clinique, un laboratoire pharmaceutique nord-américain attend d'un investigateur le respect du contrat de recherche, c'est-à-dire, en échange de la somme convenue pour la prestation, la remise en temps voulu du nombre d'observations prévu, documentées conformément au protocole et respectant la réglementation en vigueur en matière de droits des sujets participants comme d'obligations faites aux investigateurs. La réalisation d'un essai clinique ne fait pas tant appel à la virtuosité intellectuelle, aux talents de thérapeute et aux préoccupations humanistes éventuelles du médecin, partie au contrat de recherche, qu'à une rigueur proche de l'obsession alliée à un esprit méthodique et un respect des règles.

Force est de constater, chez les médecins hospitaliers français à qui, dans la décennie 1970, les laboratoires d'outre atlantique confiaient des essais cliniques des comportements peu conformes aux attentes. S'agissant de l'information et du consentement des personnes mises dans une situation expérimentale, il est fréquent que les médecins expérimentateurs se bornent à appliquer les habitudes qu'ils ont dans la situation de soins. L'usage conduit à ne pas informer le patient, ou alors de façon fragmentaire, sur le caractère expérimental du traitement qui lui est prescrit. La situation du patient hospitalisé n'a pas le caractère du contrat de soins mais le statut d'usager du service public, lequel, à cette époque, ne conduit pas à exprimer le moindre consentement dès lors qu'on est admis dans un lit d'hôpital.

Jean-Paul Escande¹⁵⁷¹ caractérise très bien la façon dont est perçue la participation à un essai clinique organisé par une firme pharmaceutique pour un médecin hospitalier

la médecine ou de la chirurgie. F. ROSNER, Hospital Medical Ethics Committees: a review of their development, JAMA 1985, 253, 18: 2693-2697.

¹⁵⁶⁸ A. GARAPON – I. PAPADOPOULOS, *Juger en Amérique et en France*, Odile Jacob 2003.

¹⁵⁶⁹ A. HINEY, *Le puritanisme*, Paris PUF Que sais-je ? 1987.

¹⁵⁷⁰ L.L. FULLER, *The morality of law*, Yale University Press 1964.

¹⁵⁷¹ J.P. ESCANDE, *Les médecins*, Grasset 1975, p. 260.

standard : « Les expérimentations sont très convenablement payées. On voit qu'il s'agit d'un appoint intéressant dans un revenu. Cependant, une expérimentation menée avec sérieux demande un travail considérable, et certains experts, rares heureusement, cèdent à la tentation de truquer ou de bâcler leur bilan ». Rien de plus facile : le médecin est entièrement libre de ses faits et gestes. Le laboratoire aurait-il la prétention de vouloir vérifier la qualité du travail en confrontant les résultats au dossier du malade que lui sera opposé, fort judicieusement, le « secret médical ». La médiocre qualité des essais cliniques figurant dans les dossiers de demande d'AMM, constaté à deux reprises par des expertises indépendantes¹⁵⁷² confirme la désinvolture décrite dans la citation ci-dessus.

L'hôpital n'étant pas organisé pour la réalisation d'essais cliniques, que ce soit en matière d'accueil spécifique des malades inclus dans les essais (sans le savoir la plupart du temps), ou s'agissant de la collecte des résultats des examens complémentaires particuliers nécessités par le protocole (dont la prise en charge est souvent subrepticement confiée à l'Assurance maladie par l'expérimentateur), les médecins exagérant, de leur côté, leur possibilité de recrutement de malades éligibles pour les essais, il en résulte, de façon fréquente, des retards dans les délais de réalisation des protocoles.

Mais la principale difficulté réside dans l'insuffisance chronique relevée s'agissant de l'information et du consentement à l'essai.

Les incertitudes relatives à l'existence ou à l'absence d'un consentement informé spécifique préalablement à l'inclusion d'un sujet dans un protocole de recherche n'étaient pas et ne sont toujours pas des carences sur lesquelles le service juridique d'une entreprise pharmaceutique états-unienne est prêt à se montrer tolérant¹⁵⁷³. Les personnels chargés des essais cliniques dans les filiales françaises des firmes *US* considéraient, sans aucun doute, les médecins hospitaliers français comme des professionnels alliant un brio évident à une connaissance des sciences médicales tout à fait honorables, mais préféraient les utiliser lors du lancement d'une spécialité sur le marché français plutôt que dans un programme d'essais cliniques internationaux, justement en raison des défauts évoqués ci-dessus.

A partir de 1975, tout industriel américain du médicament va devoir s'assurer que les essais cliniques inclus dans ses dossiers de demande d'AMM ne présentent pas d'écarts flagrants avec les dispositions publiées par le *Federal Register*. Bien sûr, la grande majorité

¹⁵⁷² F. DOYON – A. LAPLANCHE – M.H. PEJOVIC, Bilan critique des essais cliniques français soumis à l'avis de la commission d'AMM, INSERM-DPhM 1983.

H. SANCHO-GARNIER, Principaux problèmes posés lors de l'analyse des essais thérapeutiques *comparatifs*, DPhM-INSERM 1980.

¹⁵⁷³ M.B. KRAPP, Developing and implementing an informed consent jurisprudence : lessons from United States, *Int. J. of Risk and Safety in Med* : 1998, 11 : 251-258.

des essais cliniques réalisés en France n'a pas vocation à soutenir une telle demande pour les *USA*. Mais ils peuvent figurer dans ce dossier comme informations d'appoint, comme études supplétives. Le respect, au moins formel, de la Déclaration d'Helsinki constitue alors un élément à prendre en considération. C'est à partir de cette période-là que la Déclaration d'Helsinki commence à apparaître en Europe, en annexe des conventions de recherche, tout particulièrement la version « Tokyo » (1975), avec une référence spécifique à l'avis préalable d'un « Comité d'Éthique ». Mais là encore va se glisser une différence d'origine culturelle. L'*IRB*, loin d'être constitué en quasi-totalité de médecins, tels que se composent les comités à la française, doit comporter, à côté des scientifiques, un nombre significatif de membres n'appartenant pas au monde médical, conséquence de la nécessité d'avoir, sur une telle question, un regard diversifié, à l'image des conseils des premières communautés villageoises de la Nouvelle Angleterre. Cette question survient à un moment où, aux *USA*, l'*establishment* médical est contesté, et où le mouvement des droits civiques est en pointe, pour éviter que « ces comités ne reflètent qu'un milieu particulier, celui des hospitalo-universitaires, en majorité des blancs et des hommes ... l'élargissement des comités à d'autres milieux que les élites scientifiques pour un pluralisme des points de vue et des valeurs, fut admis comme un gage supplémentaire pour les avis d'un comité d'éthique de la recherche »¹⁵⁷⁴.

II) De l'influence de la hiérarchie hospitalière

En France, le comité d'éthique est, à l'origine, un conseil de notables hospitaliers rassemblés par cooptation qui vont « dire l'éthique » s'agissant des protocoles présentés par certains collègues pour le compte d'industriels¹⁵⁷⁵. Avec, le cas échéant, participation d'un magistrat ou d'une infirmière, la structure est conforme à l'analyse formulée devant l'Académie de médecine en 1977¹⁵⁵³. L'idée d'accepter au sein de ces comités des membres profanes ne rencontre pas une adhésion totale : « les membres des comités d'éthique ne cachent pas qu'ils redoutent l'arrivée de personnes qui pourraient être à l'origine de dissonances dans un chœur qui a été, jusqu'à présent, favorable à la recherche »¹⁵⁷⁶.

Les médecins hospitaliers se mobilisant pour créer le comité d'éthique de leur hôpital s'orientent vers un système d'autorégulation par les pairs, ceci pour pallier l'absence de structure de ce genre. Ils préfèrent ce mode d'organisation à un système d'encadrement administratif externe, y compris émanant de leur institution hospitalière, comme conforme à la tradition d'indépendance du corps médical, mieux placé que quiconque pour identifier les

¹⁵⁷⁴ *Institutional Review Board*, Source Book in Bioethics, Georgetown Univ. Press, Washington D.C. 1998, p. 54-61.

¹⁵⁷⁵ A. LANGLOIS-LAFFITTE, La régulation de l'expérimentation sur l'homme : du comité d'éthique de l'Assistance Publique de Paris aux comités de protection des personnes, Thèse de doctorat en philosophie, Paris X, 1992.

¹⁵⁷⁶ A. FAGOT-LARGEAULT, Colloque « Médicament et éthique », Paris, 6 juin 1985.

problèmes moraux soulevés par tel protocole de recherche et proposer les solutions conformes à l'éthique. Il sera de toute façon difficile à l'organisateur de la recherche de contester l'avis du comité, dès lors qu'il est défavorable, puisqu'il émane de ceux qui sont censés savoir.

Différentes enquêtes ont été réalisées sur ce phénomène hospitalo-universitaire. En 1984, la direction générale de l'Assistance Publique de Paris¹⁵⁷⁷ compte en son sein 16 comités locaux. Les règles de constitution de ces comités¹⁵⁷⁸ ont été fixées en 1984. Ils doivent être constitués de « membres d'origines diverses : personnel médical, personnel hospitalier, personnalités extérieures tout en comportant une majorité de médecins ». Ils sont « habilités à conseiller les médecins non seulement sur les problèmes d'ordre éthique posés par les expérimentations de médicaments mais sur tous ceux qu'ils pourraient rencontrer à l'occasion de leur activité professionnelle ».

La saisine de ces comités est facultative, leurs conclusions ne constituant que des avis. Ils peuvent saisir le comité d'éthique des Hôpitaux de Paris des questions de principe de portée générale ou des questions débordant le cadre de l'hôpital où exerce le médecin demandeur d'avis.

En 1985, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPhM), en liaison avec la Direction Générale de la Santé (DGS), publie les résultats d'une enquête réalisée à partir des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS)¹⁵⁷⁹. On y constate l'existence de 21 comités répartis sur la France, créés entre 1975 et 1984. La majorité est constituée de groupes informels, deux étant constitués en association loi de 1901. Le plus grand nombre comprend une majorité de médecins, scientifiques et infirmiers, et une minorité de membres « profanes », principalement représentants de l'Administration hospitalière ou « professions juridiques ». Ils siègent au sein d'hôpitaux publics¹⁵⁸⁰, la plupart des CHU.

¹⁵⁷⁷ En 1981, le directeur général de l'Assistance Publique de Paris, Jean Chaussat, crée un comité d'éthique des Hôpitaux de Paris ayant pour « mission de conseiller l'Administration et les médecins spécialement à l'occasion des problèmes éthiques posés par les essais de médicaments, et de jeter les bases de la constitution de comités d'éthique hospitaliers dans les établissements ». Il a été admis dès le départ que ce comité était de consultation facultative, ses avis de simples recommandations. Le comité tirerait son autorité de l'intégrité de ses membres et de la qualité de ses débats.

Conseil d'Administration de l'AP-HP, séance du jeudi 25 octobre 1981.

Ce comité créé en 1981 comportait 20 membres, dont 13 médecins hospitaliers (11 professeurs, 2 docteurs), 3 appartenant au personnel infirmier, 1 « membre associé » de profession non identifiée, et 3 « personnalités extérieures » (René Rémond, historien, Alain Touraine, sociologue et un certain Jean Dague).

¹⁵⁷⁸ Ces 16 comités locaux comportent 232 membres dont 166 médecins et 25 infirmiers ou infirmières. Les personnalités extérieures sont : avocats (5), magistrats (5), professeurs de droit (2), directeurs d'hôpitaux (9), journalistes (2), prêtres ou théologiens (3), enseignants (4). Tous les présidents sont professeurs de médecine.

¹⁵⁷⁹ *Enquête sur les comités d'éthique*, Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale, DPhM 5 mars 1985.

¹⁵⁸⁰ Deux circulaires du directeur général de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (25 juin 1981 – 30 juillet 1984) vont tenter d'en inciter et d'en canaliser la mise en place à Paris.

Les membres sont, soit désignés par une structure (commissions médicales consultatives, conseils de faculté, conseils ordinaires, etc...) pour un quart, soit cooptés. Le président, généralement un médecin chef de service, est, la plupart du temps, élu pour 3 ans.

Les travaux qui leur sont soumis concernent principalement l'expérimentation de médicaments, c'est-à-dire les protocoles industriels préalables à l'obtention de l'AMM. Mais cinq comités déclarent être consultés pour d'autres motifs, y compris liés à « la vie ou à la mort » concernant, en fait, des situations rencontrées en exercice médical. Les protocoles sont adressés par l'investigateur lui-même, qui peut venir défendre son dossier¹⁵⁷⁹.

A l'exception des comités de Lyon et de Toulouse (qui doivent être obligatoirement saisis si une subvention publique est demandée), les consultations sont facultatives. L'examen porte sur la qualité scientifique et méthodologique du dossier (évalué au besoin par des rapporteurs ou des experts internes ou externes), les problèmes éthiques posés par les modalités de l'expérimentation (protocole de l'étude, risques pour le sujet, nécessité absolue ou relative d'un consentement), y compris s'agissant de l'expérimentation sur l'homme sain¹⁵⁸¹.

Les avis rendus sont favorables (le plus souvent), favorables assortis de conditions, ou, dans un nombre minoritaire de cas, défavorables, en raison de la médiocre qualité scientifique de l'essai, d'un équilibre avantages/risques courus insatisfaisant ou de difficultés liées au consentement.

En décembre 1988, au moment du vote de la loi Huriet-Sérusclat, un rapport¹⁵⁸² présenté aux journées annuelles d'éthique identifie 54 comités régionaux. Les 40 ayant répondu au questionnaire¹⁵⁸³ regroupent 611 membres dont 63 % de médecins, 11 % de « para médicaux », et 26 % de profanes. Ces profanes sont juristes (28 %), « pharmaciens ou prêtres, catholiques le plus souvent » (13 %)¹⁵⁸⁴, philosophes, enseignants (15 %), élus municipaux, départementaux ou nationaux, et journalistes. La nomination des membres se fait par cooptation ou désignation par la direction de l'hôpital.

Les demandes d'avis concernent majoritairement l'évaluation des protocoles d'essais cliniques, mais pour plus de la moitié des cas, les problèmes éthiques locaux ou généraux à la

¹⁵⁸¹ Non-prise en considération à cette époque par des dispositions légales.

¹⁵⁸² Rapport de M. Gallet sur les comités d'éthique régionaux, 15 décembre 1988, Journée annuelle d'éthique, Sorbonne.

¹⁵⁸³ N'ont pas été recensés ici le comité d'éthique de l'INSERM, fondé en 1974 par le directeur général Constant Burg, et, après la conférence d'Asilomar sur les manipulations génétiques (1974), celui de la DGRST (Délégation à la Recherche scientifique et Technique – 1961-1981).

¹⁵⁸⁴ L'apparement est ici cocasse.

demande d'un médecin, du personnel para médical ou des instances ordinales. Sur les protocoles (environ 10.000, selon le rapport) examinés en 1 an, 70 % portent sur des essais « à but thérapeutique », 12 % non thérapeutiques sur des malades, 17 % sur des volontaires sains. Les avis défavorables ont reposé sur un défaut méthodologique 19 fois sur 89, une cause « éthique » 9 fois, l'un et l'autre de ces deux motifs 11 fois. La cause « éthique » concernait toujours l'information et le consentement.

Dans un avis de 1979, le Conseil national de l'Ordre des médecins¹⁵⁸⁵ approuvait « la procédure des comités déontologiques (appelés aussi comité d'agrément, comité scientifique et éthique) existant déjà dans les pays anglo-saxons, et, à titre exceptionnel, en France ». Dès sa création, en 1983, le CCNE¹⁵⁸⁶ a préconisé « qu'il soit obligatoire de soumettre (à un comité d'éthique) tout essai sur l'homme visant à évaluer une intervention d'ordre curatif, préventif ou diagnostique ». Selon le CCNE, son rôle serait de vérifier l'existence de pré requis, la valeur scientifique du projet, le caractère acceptable du bilan « risque-avantages » de la recherche, l'existence d'un consentement de la personne participante manifesté par une convention écrite et signée. L'avis « ne dégage pas l'expérimentateur de sa responsabilité ». Dans le cas d'essai sur volontaires sains, la recherche ne peut être entreprise que si l'avis est favorable¹⁵⁸⁶.

Le CCNE prend acte de l'existence d'initiatives locales « éclosion spontanée ... sans coordination, en fonction seulement des besoins et de l'intérêt qu'un certain nombre de personnes y portait ». Il souhaite que soit donné à ces comités « un caractère officiel minimal, de nature à décourager une prolifération de groupements approximatifs, et à appliquer, grâce à un certain nombre de conditions, une marque d'authenticité et de sérieux »¹⁵⁸⁶.

III) Un avis du Conseil d'Etat

Saisie le 19 décembre 1986, par le Premier Ministre, d'une demande d'approfondissement de la réflexion juridique sur le corps humain et la science, la section du rapport et des études du Conseil d'Etat¹⁵⁸⁷ réalise une analyse de la situation. Elle s'interroge d'abord sur la question de l'avis d'un comité d'éthique. « Cette procédure se justifie par l'absence d'intérêt personnel pour le sujet de l'essai ». L'on ne se trouve plus dans le cadre de la relation thérapeutique médecin-patient qui subsiste dans les essais avec finalité thérapeutique et qui est déjà soumise à toute une série de règles, notamment déontologiques. Dans une telle hypothèse, si l'avis du comité d'éthique peut être requis, il ne doit pas l'être

¹⁵⁸⁵ R. VILLEY, « Déontologie des essais thérapeutiques », Bull. Ordre des méd. 5 juillet 1979

¹⁵⁸⁶ CCNE, Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, 9 octobre 1984.

CCNE, Recommandations sur les comités locaux, avis n° 13, 7 novembre 1988.

¹⁵⁸⁷ Conseil d'Etat, Sciences de la vie, *De l'éthique au droit*, La documentation française 1988, p. 29.

obligatoirement. Dans l'hypothèse de l'essai sans finalité thérapeutique, le comité d'éthique devra toujours être saisi. Il aura à vérifier si les conditions de validité des essais sont convenablement remplies, et à apprécier ainsi la légitimité éthique de l'essai, mais aussi sa valeur scientifique. L'appréciation est donnée sous la forme d'un avis non impératif, « qui ne dégage pas l'expérimentateur de sa responsabilité ».

Cette position traduit d'une part une confusion persistante entre expérimentation et exercice de la médecine lorsque l'expérimentation vise à appliquer un médicament en phase de développement dans l'intention de traiter un malade.

Elle manifeste, d'autre part, une vision très proche de celle des professionnels des essais de phase 1, pour qui le comité d'éthique émet un avis tout à la fois sur les aspects éthiques et scientifiques du protocole présenté.

La crainte exprimée dans la phrase relative à la responsabilité de l'investigateur était que l'expérimentateur s'abrite, en cas d'accident, derrière l'obtention d'un avis favorable pour se dégager de toute mise en cause de sa responsabilité.

Puis elle examine les problèmes posés par l'existence parallèle du CCNE et de comités locaux¹⁵⁸⁸. Elle préconise la mise en place de comités institutionnels (dont la saisine serait obligatoire, mais se concluant sur un avis purement consultatif¹⁵⁸⁹), pour examiner les « essais menés sur l'homme sain, et sur des malades lorsque l'essai n'a pas pour ces derniers de finalité thérapeutique directe, mais présente un intérêt pour l'affection dont ils sont atteints »¹⁵⁹⁰. Ces comités d'éthique constitueraient ainsi « la clef de voûte » du système d'encadrement et de régulation de l'expérimentation humaine. Ils pourraient être implantés dans les CHU, pris en charge, s'agissant du coût de leur fonctionnement, par l'Etat, leur compétence ne se limitant pas à leur CHU mais s'étendant « sur tout le territoire et à toutes les recherches réalisées dans le secteur public comme dans le secteur privé ».

« La société étant directement en cause dans son développement, doit être mise à même de faire entendre sa voix sur cette rapide évolution scientifique. Elle le pourra dans la mesure de sa représentation au sein des comités d'éthique ». Ceux-ci doivent, par conséquent, comporter les mêmes catégories que celles qui structurent le CCNE, « des chercheurs, des personnes choisies en raison de leur compétence et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique, des représentants des différentes familles spirituelles »¹²⁸³.

¹⁵⁸⁸ Conseil d'Etat, *De l'éthique au droit*, Documentation Française 1986, p. 113-120.

¹⁵⁸⁹ Là aussi pour que les expérimentateurs, en cas de dommages causés par la recherche, ne puissent se retrancher derrière la position du comité.

¹⁵⁹⁰ Également de suivre les recherches autorisées sur l'embryon in vitro, ainsi que l'utilisation des embryons ou fœtus morts. Les essais à but thérapeutique sont dispensés de cet avis.

Car même fortement teintées de technicité médicale ou biologique, les questions sur lesquelles ces comités sont invités à réfléchir ne relèvent pas exclusivement de la compétence des techniciens de la santé. L'intervention des comités doit échapper aux reproches inévitables de « l'entre soi » dans des problèmes susceptibles de dépasser les frontières de la seule communauté médicale. A partir du moment où des médecins vont faire appel à des personnes malades pour conduire leurs recherches, il est souvent souhaitable que les comités qui examinent les protocoles comportent des membres susceptibles de représenter ces dernières.

L'arbitraire en la matière ne pouvant être de mise, les membres devraient être désignés de façon individuelle par une autorité publique, régionale ou ministérielle¹⁵⁹¹.

IV) La réflexion des professionnels concernés

Réunis en groupe de travail à l'initiative de la DPhM, des professionnels¹⁵⁹² issus de l'administration, des institutions hospitalo-universitaires ou de l'industrie pharmaceutique vont s'efforcer de préciser les bases de décision d'un comité d'éthique.

Le comité doit être consultatif et son avis sans force obligatoire. Il intervient avant la mise en œuvre de la recherche ou lors d'un amendement significatif au protocole.

Il s'assure que les « prérequis » existent¹⁵⁹³, que leur contenu est acceptable, que la « brochure pour investigateur »¹⁵⁹⁴ est pertinente et exhaustive, que le projet fait preuve d'une pertinence générale adaptée aux objectifs¹⁵⁹⁵, que le rapport bénéfice/risque du produit en l'état des connaissances disponibles est favorable.

« Le bénéfice est un bénéfice putatif. Il n'est pas possible d'affirmer au préalable que dans une recherche il y aura à coup sûr un bénéfice pour celui qui accepte d'y participer »¹⁵⁹².

¹⁵⁹¹ A côté de ces comités, le Conseil d'Etat envisage l'existence de comités d'éthique « non institutionnels » agréés par le ministre, pluralistes et qui ne pourraient en aucun cas se substituer aux comités institutionnels.

¹⁵⁹² J.F. HENRY – J.M. ROUZIOUX et participants, Bases de décision d'un comité d'éthique : portée des avis, Pharmacologie clinique, actualité et perspectives, Colloque INSERM 1989, 195 : 145-156.

¹⁵⁹³ En l'absence, à cette époque, en France, d'une autorisation préalable délivrée par l'administration comme aux USA (IND) pour toute étude clinique, ou comme au Royaume-Uni (CTX) pour toute étude réalisée chez des malades.

¹⁵⁹⁴ Brochure pour investigateur : document rassemblant toutes les données scientifiques disponibles sur un médicament et destiné aux médecins qui vont entreprendre un essai clinique.

¹⁵⁹⁵ « Le comité ... n'a pas à entrer dans les détails de la méthodologie proposée. Il doit s'assurer que la puissance de l'essai est adaptée, que la sélection des malades se fera de façon appropriée, mais n'a pas à prendre position en ce qui concerne le choix du test statistique ou de la méthode d'évaluation ».

Les risques sont identifiés par une démarche analytique. Celle-ci prend en considération :

- l'évaluation des risques courus par le sujet et des inconforts inhérents à la recherche envisagée ;

- cette identification étant faite, il est souhaitable de quantifier ces risques même de façon approximative ;

- l'étude de la maîtrise de ces risques, de leur minimisation et des moyens d'y parvenir.

- le risque de la recherche aboutit-il à une hypothèse de perte de chance de voir sa maladie traitée, et si oui, quelle en est la nature et l'importance ?

- cette identification des risques va permettre d'envisager la balance entre les bénéfices hypothétiques et ces risques, prévisibles ou non. Le bénéfice individuel espéré doit primer sur celui de la collectivité.

La qualité de membre d'un comité d'éthique fait l'objet de précisions détaillées : « on doit, ou l'on peut trouver aussi bien des médecins, des pharmaciens, des infirmiers, d'autres professions de santé, que des juristes, des citoyens type mères de famille (sic). En revanche, le groupe de travail n'est pas en faveur de l'intégration de représentants d'un culte car elle est difficile à justifier eu égard à d'autres cultes ou autres courants philosophiques ».

Les membres du comité peuvent être nommés, cooptés, élus, tirés au sort, chaque méthode ayant ses avantages et ses inconvénients.

La réflexion sur le consentement du sujet à participer à une étude reflète l'esprit du temps et la composition du groupe de travail, notamment en ce qui concerne une information appropriée délivrée en préalable à la personne et sa formulation par écrit¹⁵⁹⁶.

¹⁵⁹⁶ Au minimum l'information doit porter sur :

- le fait de participer à une étude ;
- les objectifs, de façon suffisamment précise ;
- l'existence d'un tirage au sort ;
- la description des contraintes ;
- le rapport bénéfice/risques ;
- l'éventuelle existence de traitements alternatifs ;
- la possibilité de quitter l'étude à tout moment.

« Il est apparu, en France, qu'il n'était pas possible aujourd'hui (1988) d'exiger un consentement écrit avec témoin pour les essais à but thérapeutique. Le consentement est un élément essentiel de l'éthique des essais, même si, dans des cas très particuliers (soins en urgence notamment), le comité doit pouvoir admettre des exceptions à ce principe »¹⁵⁹².

Compte-tenu des mentalités et de l'absence de consensus sur ce sujet, il paraît plus opportun de laisser ouverte toute initiative possible, s'agissant du recueil du consentement (le comité étant chargé d'émettre un avis sur les propositions faites par le promoteur et l'expérimentateur). Le comité doit s'assurer que le consentement est soit oral, soit écrit, avec ou sans témoin. A ce sujet, le groupe de travail estime qu'il n'est pas légitime d'accepter des prises de position de certaines sociétés savantes, telle la Société Française de Réanimation, déclarant que toute étude en réanimation devait, par principe, être dispensée de consentement.

Si le rôle consultatif du comité d'éthique et la pluralité relative à sa composition semblent faire l'objet d'une unanimité, les points de discordance concernent la mission dévolue (spécialement s'agissant de l'examen de la méthodologie, de l'information, et du consentement). Ces points vont faire l'objet de manœuvres discrètes, d'affrontements feutrés, car il s'agit là d'enjeux de pouvoir pour les représentants des chercheurs institutionnels¹⁵⁹⁷. « L'avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments »¹⁵⁹⁸ émanant de la Direction de la Pharmacie et du Médicament reprend ces considérations :

- les « comités d'éthique » saisis par les investigateurs ont un rôle consultatif ;
- L'essai ne peut débiter qu'après avis de ce comité. Cet avis porte sur :
 - . La qualification de l'investigateur et l'adéquation des moyens dont il dispose ;
 - . La pertinence générale du protocole ;
- L'adéquation entre l'objectif de l'essai, les risques potentiels et ses désagréments ;
 - . L'information destinée aux personnes. Si le consentement ne peut, de façon exceptionnelle, être obtenu, « les raisons doivent en être fournies » ;

¹⁵⁹⁷ Comme sera un enjeu de pouvoir le projet de fédérer des comités « d'éthique de la recherche menée dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé » mais également de la pratique médicale sous l'autorité du CCNE, rédigé par le conseiller d'Etat Guy Braibant, avec la participation du professeur Jean Bernard. Avant-projet de loi sur les sciences de la vie et les droits de l'homme, 1988.

¹⁵⁹⁸ Ministère chargé de la Santé et de la Famille, Bonnes Pratiques Cliniques, B.O. n° 87, 32 bis.

. « L'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur »¹⁵⁹².

« Le terme « comité d'éthique », précise une note de bas de page, « a été retenu en raison de son emploi dans le langage courant et dans la littérature ; il ne saurait préjuger de leur nature administrative ni de l'étendue de leur compétence ».

Tandis que le Parlement délibère sur la proposition de loi relative à la recherche biomédicale, le Comité National d'Éthique se préoccupe de l'existence des comités d'éthique locaux déjà en place, et formule à leur intention des recommandations relatives à leur fonctionnement, leur composition, la nature de leur avis (sans force obligatoire).

Ces comités « se prononcent sur les demandes ayant trait aux recherches sur l'homme, formulent des avis sur les problèmes éthiques posés par la recherche, contribuent à partir de leur réflexion éthique à une action de formation et d'information du public ».

Compte-tenu du rôle important que ces comités locaux ont déjà joué, le CCNE¹⁵⁹⁹ demande qu'ils reçoivent « une légitimité officielle », soit par un texte les créant de façon rétrospective, soit par une décision de l'autorité publique leur délivrant un agrément.

La mission de ces comités d'éthique, selon le CCNE, pouvait se développer sur quatre axes d'activité, l'évaluation des projets de recherche, des avis sur la pratique clinique, dès lors qu'ils n'interviennent pas directement dans la relation médecin-malade, un rôle de rapporteur vis-à-vis du comité national concernant « les questions morales suscitées par le développement de la recherche pure et de la recherche clinique », enfin un rôle dans la formation et l'information tant des professionnels de la recherche que de « l'éducation, qu'il s'agisse de l'enseignement scolaire ou universitaire », ce qui ne serait toutefois pas leur mission principale.

Le CCNE recommande une composition de ces comités locaux tout à la fois pluridisciplinaire et pluraliste. Cette composition est liée aux missions qu'il envisage en ce qui concerne l'évaluation des projets de recherche. « On l'a dit maintes fois : ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique. Cette proposition provoque le partage en deux phases de l'étude d'un protocole, et amène deux questions : est-il scientifique ? Est-il éthique ? Les deux phases peuvent se dérouler à l'intérieur d'un même comité » avec, au besoin, la consultation d'experts extérieurs. Ceci pour la pluridisciplinarité.

¹⁵⁹⁹ CCNE, *Recommandations sur les comités locaux*, avis n° 13, 7 novembre 1988.

Pour des raisons de crédibilité vis-à-vis du public, il convient que le comité ne soit pas composé uniquement de médecins ou de professionnels de santé. Un comité pluraliste « aux yeux de l'opinion [lui donnera] le reflet de ses propres préoccupations et [elle] aura le sentiment justifié d'avoir eu des interprètes ». « La désignation d'infirmières, très proches par leurs fonctions des préoccupations des patients, ainsi que des membres des professions médicales serait très opportune ».

Les membres du comité extérieurs aux professions de santé « sont sensés imprimer à la réflexion commune un enrichissement sur des sujets qui intéressent la société toute entière ». Ils sont englobés sous une seule catégorie : « personnalités choisies en raison de leurs compétences et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique ».

Le CCNE propose quelques catégories : le juriste, le représentant des sciences humaines, le philosophe, l'enseignant, le journaliste. Il évoque des représentants de l'administration hospitalière ou des organismes de recherche. Et s'interroge sur « une autre catégorie posant un problème particulier, les représentants des malades ». Il ne saurait être question d'accueillir des mandataires de chaque catégorie de patients » mais pas de fermer par principe la porte des comités aux représentants des malades. L'ensemble du comité doit présenter un juste dosage d'hommes et de femmes et des différentes classes d'âge.

Puisqu'il s'agit pour le CCNE de comités d'éthique, chargés de se prononcer sur les « aspects éthiques » des protocoles d'essais, il examine sous cet angle la nature des avis. Il ne peut s'agir de décisions ayant force obligatoire, ce qui conduirait à organiser une possibilité de recours vers une autorité supérieure. D'ailleurs, « l'éthique, dont les éléments ne figurent dans aucun texte » peut-elle être imposée ?

« On peut contraindre au nom d'une loi, on ne peut pas, par nos modes habituels de coercition, au nom d'une morale ... » « l'éthique ne se décrète pas, elle ne saurait être imposée, point n'est besoin dès lors de la bureaucratie ».

Le CCNE se prononce pour des avis sans force obligatoire, mais pour l'obligation de saisine d'un comité « dans certains cas », et celle, pour les comités, de se prononcer « en fondant leur position sur une argumentation la plus claire possible ».

V) *Le refus dans la loi de toute référence au mot*
« éthique »

En 1988, le sénateur Claude Huriet (rejoint par le sénateur Franck Sérusclat) reprend dans sa proposition de loi¹⁶⁰⁰ le principe de l'avis préalable d'un comité : « tout essai pratiqué chez l'homme est soumis à l'avis préalable d'un comité d'éthique déclaré auprès du ministère de la Santé ». La Commission des affaires sociales du Sénat précise qu'il s'agit de « l'avis consultatif préalable d'un comité local d'éthique agréé auprès du préfet. La composition de ces comités doit assurer leur pluralisme et leur compétence dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. L'avis consultatif ... porte sur les conditions de validité de la recherche, notamment la pertinence générale du projet, les moyens techniques et financiers et la protection des participants ».

Les parlementaires avaient retenu l'existence d'un modèle dans la réglementation fédérale des *USA*, l'*IRB*, dont ils n'avaient pas souhaité reprendre le plan type et les pouvoirs, là encore, pour des raisons exposées plus loin. Ils avaient bien pris note de l'apparition, dans la Déclaration d'Helsinki (version Tokyo 1975), d'une recommandation de nature éthique faite au chercheur : la consultation préalable « pour avis et conseils », avant la mise en place d'une recherche, « d'un comité indépendant désigné spécialement à cet effet ».

Mais craignant qu'on puisse, à la faveur de ce texte, opérer un « recyclage » administratif des comités d'éthique hospitaliers¹⁶⁰¹ s'étant officiellement développés dans les CHU, le rapporteur à l'Assemblée Nationale, le député Bernard Charles, entend prendre ses distances¹⁶⁰². Il penche pour la création *ex nihilo* de comités « institutionnels » dont le secrétariat serait assuré par les DDASS, moyen d'assurer leur indépendance vis-à-vis de « certaines personnalités » du monde hospitalo-universitaire. Le rapport du député Charles reprend implicitement les principaux reproches relevés à l'encontre des comités d'éthique locaux en place : large prépondérance des médecins dans leur composition, magistère des chefs de service, vision monocolor de la recherche clinique, ambivalence des rapports entre certains hospitaliers et les firmes pharmaceutiques, incapacité à résoudre les difficultés relatives au consentement à l'expérimentation, considéré par le milieu médical comme

¹⁶⁰⁰ C. HURIET, Proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, Sénat, 11 octobre 1988.

¹⁶⁰¹ Le Comité National d'Ethique demandera que soit conféré « un certain caractère officiel aux comités d'éthique locaux » par une procédure d'agrément et leur réorientation vers l'information et la formation en matière d'éthique médicale (avis du 27 janvier 1992).

La loi du 4 mars 2002, la loi de bioéthique du 6 août 2004, puis enfin la loi HPST du 25 juillet 2009 prévoient au sein des établissements de santé une mission de « réflexion sur l'éthique liée à l'accueil et à la prise en charge médicale ».

¹⁶⁰² B. CHARLES, Rapport à l'Assemblée Nationale sur la proposition de loi relative à la protection des Personnes dans la recherche biomédicale, 16 novembre 1988.

inadapté à la sensibilité du malade français¹⁶⁰³. L'information nécessaire est estimée, par les professionnels, inutilement anxiogène, et de nature à les conduire à refuser leur participation. « Il paraît souhaitable » au rapporteur « que la mission de ces comités soit limitée à l'appréciation des protocoles de recherche, à l'exclusion de toute autre réflexion, soit sur les grandes questions éthiques (ce qui revient au Comité National), soit sur les problèmes liés à des décisions cliniques ou thérapeutiques concrètes, ce qui relève du colloque singulier entre le praticien et ses patients », mais également « à l'exclusion de toute appréciation qui en ferait des pré-commissions d'autorisation de mise sur le marché, s'agissant des protocoles d'essai de substances pharmaceutiques ». Le rapporteur n'est pas opposé au maintien des comités locaux existants qui pourraient être agréés et chargés de réfléchir sur le terrain aux problèmes d'éthique auxquels est confronté le praticien, sous l'égide du CCNE, ainsi que celui-ci venait de le recommander.

Mais ces comités locaux d'éthique seraient clairement distingués des comités consacrés aux essais cliniques, qu'on pourrait nommer des Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans les Recherches Biomédicales (CCPPRB). La composition de ces CCPPRB serait « pluraliste, avec la participation de professionnels de santé, médecins hospitaliers ou non, pharmaciens hospitaliers, infirmières, psychologues, mais aussi des représentants d'autres catégories, par exemple des juristes, des philosophes, des enseignants, des journalistes, des représentants d'associations familiales, etc... ». Cette position est partagée par le sénateur Sérusclat, pour qui les comités doivent « s'insérer dans une législation prévoyant des responsabilités analogues dans toute la France. Leur mission consisterait à donner leur avis sur les protocoles qui seront soumis, mais non sur la valeur scientifique du protocole, sur la pertinence de celui-ci, et surtout sur la protection assurée à l'expérimenté »¹⁶⁰⁴. Effectivement, l'appellation « comité d'éthique » ne convenait pas puisque ce n'en était pas un. Mais les professionnels du domaine, universitaires hospitaliers, industriels, voire même administratifs, ne comprirent pas la distinction. L'appellation « comité d'éthique » n'était en soi pas anodine, ainsi que le directeur de la Pharmacie et du médicament le soulignait à l'intention du ministre des Affaires sociales : « certains souhaitent, d'une part que ces comités soient appelés comités d'éthique, et que leur vocation soit plus large que les seuls essais de médicament ... expérimentation chez l'homme en général, et même expérimentation scientifique, d'autre part que des possibilités de recours vers le Comité National d'Ethique en cas d'avis négatif du comité local soient prévues ... Il ne faut pas se cacher que derrière ces considérations se dissimule un conflit de pouvoir »¹⁶⁰⁵.

¹⁶⁰³ Sensibilité en opposition avec celle du malade états-unien supposé par le même milieu médical comme « apte à tout entendre ».

¹⁶⁰⁴ F. SERUSCLAT, Compte-rendu séance du Sénat, 12 octobre 1988, JO 13 octobre 1988, n° 20, p. 543.

¹⁶⁰⁵ Lettre de Jacques Dangoumau, directeur de la DPhM au ministre des Affaires sociales, Madame Michèle Barzach, 17 juillet 1986. Madame Barzach, médecin gynécologue.

Pas anodine en effet, ainsi que l'exprime cet auteur¹⁶⁰⁶ : « Tout cela a été élaboré puis voté sans concertation avec le corps médical et même dans un esprit de défiance envers lui. Les parlementaires, voulant manifester leurs prérogatives de représentants de la Nation n'ont tenu aucun compte de l'existence, depuis quelques années, de comités d'éthique dont au moins certains travaillaient avec compétence et dévouement. Ces comités étaient trop exclusivement composés de médecins, lacune qui devait être corrigée. Mais le Parlement a refusé l'intitulé de « comité d'éthique » auquel tenaient ces médecins pour le remplacer par celui de « Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale. Des sénateurs ont présenté leur rôle comme purement administratif ... Tout cela est profondément regrettable ». Cette ambiguïté sur l'appellation a conduit le sénateur Huriet à proposer par voie d'amendement une appellation enrichie, « comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale et d'éthique de la recherche »¹⁶⁰⁷. « Les membres de ces comités, en fonction de leurs compétences, doivent pouvoir tenir compte des considérations éthiques sans lesquelles il n'est pas de recherche scientifique acceptable ». Son collègue Sérusclat le renvoyant aux compétences du CCNE, le sénateur Huriet renonça à son amendement après avoir reçu l'assurance que « l'éthique serait une des dimensions à prendre en compte par les membres des comités consultatifs ».

Le rôle en matière d'éthique va être ainsi interprété : « l'examen des protocoles de recherche et la charge de vérifier la rigueur scientifique des projets et de garantir le respect de la personne »¹⁶⁰⁸.

Dans les dispositions administratives prévues par la loi du 20 décembre 1988, l'article L.209-11 CSP dispose : « Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou selon les besoins plusieurs Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale. Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Ils exercent leur mission en toute indépendance. Ils doivent être dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont composés de manière à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région par tirage au sort des candidats ». Le mode de sélection ne manqua pas de soulever des critiques¹⁶⁰⁹.

¹⁶⁰⁶ P. VERSPIEREN, *L'expérimentation sur l'homme : analyse d'une loi*, Etudes 1989, 370/6 : 763-775.

¹⁶⁰⁷ Sénat 14 décembre 1989.

¹⁶⁰⁸ I. ARNOUX, La fonction éthique des comités d'éthique hospitaliers : la situation française, *Revue Gén. Droit Méd.* 2000, 5 : 9-34.

L'article L.209-12 CSP définit ainsi leur mission : « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche ... Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre ».

Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche sans avoir obtenu cet avis préalable est sanctionné d'une peine « d'emprisonnement de 2 mois à 1 an et d'une amende de 6.000 à 100.000 Francs ». Il s'agit là, rappelons-le, d'une sanction relevant du droit pénal administratif, dont les particularités ont été évoquées *supra*¹²⁷¹¹²⁷⁰.

Un décret¹⁶¹⁰ énumère les membres composant un CCPPRB (12 titulaires et 12 suppléants) :

- quatre personnes dont au moins trois médecins ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;
- un médecin généraliste ;
- deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins
- une infirmière ou un infirmier ;
- une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique¹⁶¹¹;

¹⁶⁰⁹ « La notion de tirage au sort a été très mal ressentie par des médecins habitués à plus de considération. Un grand nombre d'entre eux se déclarent résolus à ne pas entrer dans le nouveau dispositif ».

Le tirage au sort parmi des candidats spontanés, par souci démocratique, s'est avéré impossible à mettre en place. La loi du 29 janvier 1990 a remplacé cette notion de candidats par celle de « personnalités présentées par des autorités ou organisations habilitées à le faire ». P. VERSPIEREN, L'expérimentation sur l'homme : analyse d'une loi, Etudes 1989, 370/6 : 763-775.

¹⁶¹⁰ Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée.

¹⁶¹¹ Les personnes qualifiées en matière d'éthique se recrutent chez les enseignants en sciences humaines ou les représentants des principaux courants de pensée, celles qualifiées dans le domaine social chez les organisations de consommateurs, les associations familiales, les représentants des retraités ou des personnes âgées, des organisations de malades ou de personnes handicapées, et les assistantes sociales. Les personnes autorisées à faire état du titre de psychologue désignées par le préfet sont recrutées sur le même diplôme (titre unique depuis 1985). Quant aux juristes, ils sont magistrats, avocats ou professeurs de droit.

- une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;
- une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;
- une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

S'agissant de la mission dévolue aux CCPPRB, celle-ci est liée à l'examen d'un dossier dont le contenu répond aux dispositions réglementaires ci-dessus précisées¹⁶¹⁰. Le contenu se compose de deux parties :

- des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche, identité du promoteur et du fabricant du produit expérimenté, titre et objectif de la recherche, descriptif du produit ou de la méthode expérimentée, identité des investigateurs pressentis, synthèse du dernier état des connaissances scientifiques utiles, élément du protocole, et notamment « la méthodologie statistique¹⁶¹² permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet », informations sur le lieu, les personnels et les moyens mis en œuvre « permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre », brochure pour l'investigateur ;

- des renseignements « attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées », ceci comportant le statut administratif du produit expérimenté (AMM, référencement, homologation, refus ou suspension éventuels), l'information donnée aux personnes et les modalités de leur consentement, la copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur.

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct, ces informations s'étendent à l'autorisation des lieux de recherches, au montant des indemnités prévues pour les personnes autorisées à en percevoir, la durée de la période d'exclusion entre deux recherches.

¹⁶¹² Il convient de souligner que la méthodologie statistique sur laquelle se construit l'analyse des résultats d'un essai n'est ni univoque, ni stéréotypée.

§3. La mission des comités : des analyses divergentes des juristes et des professionnels de l'expérimentation

I) Le CCPPRB n'est pas un comité d'éthique

Comparé au comité tel que la Déclaration d'Helsinki en recommande l'existence et tel que le considèrent, dans leur pratique, les professionnels de l'expérimentation humaine, le CCPPRB comporte de notables particularités. En particulier celle-ci, dont les professionnels n'ont, pour la plupart, pas conscience : le premier intervient pour avis et conseils à l'intention du médecin chercheur, le second rend des avis destinés à l'autorité compétente, au sein d'un régime de police administrative spéciale créé par la loi. L'avis a, dans le cas présent, pour but d'informer cette autorité et de lui permettre de préparer des décisions, notamment celle de suspendre ou d'interdire une recherche, décision ayant le caractère d'acte réglementaire.

Remarquant que le ministre de la Santé « ne prend pas de décision, c'est-à-dire ne vérifie pas que chaque recherche est ou non conforme aux règles fixées par la loi », Dominique Thouvenin voit dans l'intervention du comité « une fonction ne s'inscrivant nullement dans le cadre de l'administration consultative, mais dans celui du contrôle *a priori* de certaines pratiques »¹⁶¹³. Le CCPPRB concourt à l'organisation d'un aspect particulier du service public de santé. Il examine si le projet de recherche présenté est conforme aux conditions légales et réglementaires en vigueur assurant la protection des personnes.

Les analyses faites par les juristes et les positions des professionnels des essais vont se montrer divergentes sur la façon de concevoir le rôle des CCPPRB, et ce, de façon récurrente.

¹⁶¹³ D. THOUVENIN, Les comités d'éthique dans le cadre du droit français, Actes du colloque « bioéthique et droits de l'homme », Sarrebruck 2-3 février 1990, p. 1-14.

L'article L.209-12 CSP créé par la loi du 20 décembre 1988 prévoyait « qu'avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet à l'autorité compétente une lettre d'intention de la recherche ». Effectivement, le ministre ne prenait pas position sur le principe de la mise en œuvre de la recherche. Ceci pour laisser au promoteur l'entière responsabilité de cette initiative. La loi du 9 août 2004, par l'article L.1123-8 CSP dispose : « Nul ne peut mettre en œuvre une recherche sans autorisation de l'autorité compétente ». Dès lors, l'intervention du comité s'inscrit bien dans le cadre de l'administration consultative.

II) Le rôle des CCPPRB

Pour Jean-Marie Auby¹⁶¹⁴ « les conditions de validité sont assez largement des conditions juridiques puisque plusieurs d'entre elles résultent des termes de la loi, mais il s'agit également d'une appréciation non juridique, scientifique, technique, peut-être morale ou éthique ». « On admet en général », rappelle l'auteur, « que ces règles [éthiques] ne se confondent ni avec les règles juridiques, ni avec les règles déontologiques. Elles se rapprochent des règles morales mais ces règles sont dégagées par des « experts » en fonction des principes communément admis appliqués aux problèmes traditionnels ou nouveaux ».

L'avis du CCPPRB est considéré par Raymond Gassin¹⁶¹⁵ comme « la première formalité administrative à régler et en même temps la plus essentielle ». Le texte qui décrit la mission du comité¹⁶¹⁶ « soulève deux ordres de difficultés, une difficulté de principe et une difficulté de technique juridique ».

Lors des travaux parlementaires, remarque-t-il, nombre d'orateurs se sont prononcés en faveur d'une conception restrictive, les comités « devant limiter leur avis aux aspects éthiques de la recherche envisagée, et devant s'interdire de se prononcer sur la valeur scientifique du protocole et de se transformer ainsi en commission de contrôle des expérimentations ».

Selon Catherine Labrusse-Riou¹⁶¹⁷, l'objet du contrôle effectué par le CCPPRB est pluriel : « de nature juridique (respect des prescriptions légales), éthique (appréciation des risques, information des sujets, valeur du consentement sollicité), et peut être même scientifique, encore que la plupart des comités se défendent de contrôler la pertinence ou l'opportunité scientifique de telle ou telle recherche, car ils ne souhaitent pas mettre en question la liberté de la recherche, lorsque n'est pas en cause la protection des personnes ».

Pour Dominique Thouvenin, les éléments sur lesquels portent l'avis « appartiennent à deux catégories distinctes : les premiers concernent le respect dû aux personnes qui se prêtent à une recherche (information, consentement), tandis que les seconds ont pour but d'assurer la qualité scientifique du projet (adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en

¹⁶¹⁴ J.M. AUBY, La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, JCP 1989 : 3384.

¹⁶¹⁵ R. GASSIN, *La structure juridique de l'opération de recherche biomédicale*, In Journée d'études sur la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Aix-en-Provence 22 septembre 1989.

¹⁶¹⁶ Art. L.209-12 alinéa 3 CSP.

¹⁶¹⁷ C. LABRUSSE-RIOU, Aux frontières du contrat : l'expérimentation biomédicale sur des sujets humains, Recherches et travaux du RED&S à la maison des sciences de l'homme 1988, vol. 5 : 335-360.

œuvre, qualification des investigateurs). De ce fait, les avis devront être rendus en s'appuyant sur les règles juridiques telles qu'elles résultent de la loi de 1988, et non plus sur des règles éthiques »¹⁶¹⁸.

III) Dès le début, des divergences d'interprétation

Mais d'autres déclarations¹⁶¹⁹ traduisent une conception plus large, selon lesquelles « le comité devra vérifier que la recherche se fonde bien sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ». La description de la mission montre que les aspects du protocole de recherche soumis à l'examen du comité avant qu'il se prononce sont fort variés. « D'autre part, certains des termes employés ont une portée très générale : protection des participants, pertinence du projet ». Cette dernière expression « ne recouvre-t-elle pas toutes les conditions scientifiques objectives prévues ? » « L'emploi de l'adverbe « notamment » conduit à la constatation que « l'énumération faite, loin d'être exhaustive, est purement énonciative ».

« Aussi les auteurs du texte ont-ils eu raison d'abandonner l'appellation de comités d'éthique puisque la compétence de ces comités déborde largement les questions d'éthique ». Mais l'appellation de CCPPRB ne caractérise pas pour autant l'étendue de cette compétence.

Du point de vue de la technique juridique, Raymond Gassin s'interroge sur la façon dont il faut lire l'article : d'un bloc ou morcelée. L'adverbe « notamment » ne s'applique-t-il qu'à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche et à leur consentement, de sorte que la notion de « conditions de validité de la recherche » ne se rapporterait qu'à ces aspects de protection », ou bien tous les aspects énumérés après cet adverbe constituent-ils l'ensemble de ces conditions ?¹⁶¹⁵.

« Les opinions des commentateurs de la loi sont ici divergentes » ... Mais « il semble bien que le législateur a voulu faire de toutes ces conditions de la recherche, objectives comme subjectives, des conditions de validité juridiques de celle-ci dont l'inobservation entraîne la nullité de l'opération juridique de recherche, soit dans sa totalité (conditions objectives et générales de protection), soit des contrats de participation à la recherche qui s'en trouvent viciés (conditions subjectives particulières) ». L'auteur penche donc ici pour une lecture globale.

¹⁶¹⁸ D. THOUVENIN, *Les comités d'éthique dans le cadre du droit français*, Actes du colloque « bioéthique et droits de l'homme, Sarrebruck 2-3 février 1990 : 1-14.

¹⁶¹⁹ H. Dorlhac de Borne, secrétaire d'Etat à la santé, Sénat 13 octobre 1988.

IV) *Compétence éthique et scientifique ?*

Pour Sophie Gromb¹⁶²⁰, la pertinence scientifique du projet « sera appréciée par les médecins et les scientifiques, étant entendu que ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ». En matière de rigueur scientifique, il ne s'agit pas de se livrer à un examen approfondi des données scientifiques objectives du dernier état des connaissances, cela demanderait une très haute technicité dans l'étude des protocoles et un temps beaucoup plus long. Le décret prévoyant que les renseignements scientifiques à fournir sont « une synthèse du dernier état des connaissances », l'examen consistera à prendre connaissance de ce point global de la question, sans en vérifier la nature.

La garantie des droits des personnes est portée par les membres n'appartenant pas au milieu scientifique qui vont « vérifier que les informations fournies aux sujets débouchent sur un consentement réellement éclairé, et que les cas spécifiques des individus appartenant à une minorité, et ceux des personnes dépendantes sont examinés avec vigilance ».

L'indépendance que doivent manifester les comités dans l'accomplissement de leur mission « souvent difficile à observer, en particulier quand les investigateurs sont chefs de service dans le CHU abritant le comité » est, elle aussi, une disposition protectrice.

Le législateur a voulu éviter les rapports hiérarchiques entre le CCNE et les CCPPRB. Leur mission est différente, et ces derniers n'ont pas à « dire l'éthique », mais à examiner « les projets de recherche dans le cadre juridique fixé par la loi ».

« En somme, la mission qui leur est impartie ... ne consiste pas à faire une analyse très détaillée des protocoles de recherche, mais plutôt à donner un avis de bon sens visant plus à protéger les participants qu'à assurer la performance de l'essai »¹⁶²⁰.

V) *Un rôle de vérification que la loi est respectée ?*

Pour Yves Gaudemet, la loi donne clairement aux comités un pouvoir consultatif destiné « à éclairer la compétence de décision très générale reconnue au ministre : le ministre peut à tout moment, en cas de risque pour la santé publique, suspendre ou interdire une

¹⁶²⁰ S. GROMB, *Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale*, Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologie 1992 : 402-409.

recherche biomédicale ». « La mission des CCPPRB est uniquement d'apprécier si le projet de recherche présenté respecte bien la législation et la réglementation en vigueur »¹⁶²¹.

VI) Dire l'éthique ?

Gérard Memetau identifie deux questions en ce qui concerne la mission des CCPPRB, protéger l'individu et dire l'éthique. Le rôle de protection de l'individu lui paraît « évident, et serait trahi par toute lecture de la loi affaiblissant cette protection »¹⁶²². La première condition de cette protection est le principe de vérification des conditions de l'obtention du consentement. Il semble considérer que la personne sera mieux protégée par un comité qui sait que par son consentement d'ignorant. Ceci se limite à l'appréciation « du cadre général dans lequel les consentements seront obtenus sans pouvoir vérifier ensuite les circonstances de liberté et d'information dans lesquelles chaque sujet sera placé ». La seconde concerne les conditions de validité de la recherche. Son examen est double : scientifique et éthique.

Scientifiquement, la pertinence du projet est appréciée par les médecins et les scientifiques. Certains opinent « en faveur d'une conception restrictive ... leur composition ne garantissant pas la valeur scientifique indubitable du projet, à défaut de consultation de spécialistes ». Mais, « rien, en réalité, dans les textes ou l'esprit de la loi n'interdit aux comités de procéder à un examen scientifique approfondi du projet, ce vers quoi les oriente le contenu des informations prévus par l'article R.2029 CSP portant sur les données scientifiques générales et particulières de la recherche, permettant de se prononcer sur la pertinence générale du projet, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre »¹⁶²³.

L'examen éthique relève de la mission, « mais le législateur n'a pas souhaité ériger ces comités en proclamateurs de l'éthique ». Toutefois, les comités s'y réfèrent « pour le motif qu'à défaut ils ne rempliraient pas leur mission protectrice des personnes, la recherche ayant une double dimension, morale et technique, et une nécessité de défense de l'individu contre la collectivité entière ». Ceci afin que l'intérêt individuel de la personne ne soit pas supplanté

¹⁶²¹ Y. GAUDEMET, Les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) – *Le bilan juridique*, La Semaine Juridique (JCP) 1993 : 3653-3654.

¹⁶²² G. MEMETEAU, *Les comités régulateurs de pratique*, in *Le droit des comités d'éthique*, Ed. Alexandre Lacassagne 1996.

¹⁶²³ Le qualificatif de « générale » s'appliquant à la pertinence du projet peut signifier que l'éventuel avis défavorable qu'elle pourrait motiver concerne un projet hors d'état, de par l'insuffisance flagrante de sa construction méthodologique, d'aboutir au « développement des connaissances biologiques ou médicales ». La ligne de partage est cependant parfois difficile à fixer entre l'insuffisance flagrante et l'indigence de la conception, entre l'indigence et l'imperfection. Le concept de pertinence générale du projet n'implique pas un examen détaillé de la méthodologie et des tests statistiques prévus, et la recherche de la perfection en la matière.

par l'intérêt de la société. Mais « ils sont destinés en l'état à travailler plus discrètement [que le CCNE] car leur étude est ponctuelle, protocole par protocole, ce qui ne les aide pas à édifier un corps de règles éthiques. Rien ne le leur interdit, mais rien ne contribue à les soutenir dans ce travail, voudraient-ils s'y livrer ».

VII) La vérification que le projet est juridiquement conforme ?

Concernant « les conditions de validité de la recherche », contenu de la mission du CCPPRB, Dominique Thouvenin¹⁶²⁴ relève que « juridiquement, un acte est valide lorsqu'il présente les conditions requises pour produire ses effets, et la nullité est la sanction traditionnelle des actes qui ne remplissent pas les conditions nécessaires à leur validité ». Cette référence aux conditions de validité conduirait à penser qu'un comité de protection a le pouvoir de sanctionner les projets dans lesquels ces conditions ne sont pas remplies. Ce qui ne concorde pas avec son rôle de rendre des avis. En fait, l'expression « sert à désigner ce sur quoi doit porter l'avis. La mission d'un comité n'est pas quelconque, dans la mesure où il doit donner son point de vue sur les protocoles de recherche en se référant aux conditions de validité telles qu'elles sont fixées par la loi ».

Les éléments sur lesquels portent l'avis sont bien identifiés par l'ensemble des auteurs, et appartiennent à deux catégories distinctes « les premiers concernent le respect dû aux personnes qui se prêtent à une recherche (information, consentement) tandis que les seconds ont pour but d'assurer la qualité scientifique du projet (adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, qualification des investigateurs). De ce fait, les avis devront être rendus en s'appuyant sur les règles juridiques telles qu'elles résultent de la loi de 1988, et non plus sur des règles éthiques »¹⁶²⁴.

L'avis rendu constitue un contrôle préalable des projets de recherche. Cela ne signifie pas que le comité se prononce « sur le fait que les conditions fixées par la loi sont respectées dans la conduite de l'essai, mais seulement que l'investigateur qui présente son projet se propose de les respecter ». Cependant, si en principe un avis consultatif constitue une aide à la décision administrative, on s'aperçoit ici qu'il n'en est rien. Que l'avis soit favorable ou défavorable, le promoteur, avant la mise en œuvre de la recherche doit adresser au ministre une déclaration d'intention. Il s'agit d'une simple procédure d'information, le ministre ne prenant aucune décision.

¹⁶²⁴ D. THOUVENIN, *Les comités d'éthique dans le cadre du droit français*, in Bioéthique et droits de l'homme, Carl Heymanns Verlag 1991.

En cas d'avis favorable, le promoteur peut commencer l'essai. En cas d'avis défavorable, il doit attendre deux mois avant la mise en œuvre de la recherche à compter de la réception de l'avis par le ministre. « La référence à un délai à observer avant la mise en œuvre d'une recherche jugée non pertinente paraît impliquer l'attente d'une décision à venir. Elle fait penser aux décisions administratives implicites de rejet ou d'acceptation, encore faudrait-il que la loi envisage l'intervention du ministre, ce qu'elle ne fait nullement »¹⁶²⁵. L'évolution de la loi va conduire à une autorisation explicite de l'autorité compétente.

Le système de protection mis en place « conjugue deux techniques : l'analyse des protocoles en fonction des exigences de la loi et la responsabilité individuelle. En effet, que l'avis soit favorable ou défavorable, la décision d'entreprendre une recherche revient toujours au promoteur qui en assume les conséquences, la loi affirmant sur ce point que l'avis ne le dégage pas de sa responsabilité »¹⁶²⁴.

VIII) *Le rôle des CCPPRB selon leur pratique*

Isabelle Fauriel¹⁶²⁶ a étudié le fonctionnement des CCPPRB et analysé leur mode de travail par la pratique d'interrogatoires de représentants des différentes catégories de membres. Ce travail est très éclairant en ce qui concerne la façon dont les membres interprètent leur(s) rôle(s).

L'auteur constate que « les membres scientifiques ont une place prédominante au sein des comités : d'abord dans leur présidence, mais aussi par le fait qu'ils siègent parfois dans les groupes non scientifiques ». Ces membres scientifiques sont, pour la plupart, des médecins ou des chercheurs « impliqués de façon professionnelle dans le monde de la recherche »¹⁶²⁷. Ils ont une vision de la recherche comme « un moyen d'augmenter les connaissances plutôt que d'améliorer les soins. Leur délimitation du champ de la recherche est claire, basée sur le degré d'invasivité et la modification des prises en charge habituelle des patients ».

¹⁶²⁵ L'article L.209-12 CSP précise également que « le ministre peut à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions, suspendre ou interdire la recherche ». Le comité peut ainsi avoir un rôle d'alerte précédant une décision. La loi du 4 août 2004 crée une autorisation préalable de l'autorité compétente.

¹⁶²⁶ I. FAURIEL, *Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés*, Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine Paris 5, 15 décembre 2004, p. 98-105.

¹⁶²⁷ Les protocoles étudiés par les CCPPRB interrogés proviennent à 97 % de l'industrie pharmaceutique, puis pour les 3 % restant, des industries des cosmétiques et des dispositifs médicaux, des organismes publics de recherche.

Les membres non scientifiques, moins familiarisés avec le monde de la recherche, semblent plus orientés sur l'aspect amélioration des soins, avec « une vue de la délimitation de la recherche biomédicale plus floue » que celle des scientifiques.

Le travail de Isabelle Fauriel permet d'identifier ce que les personnes interrogées définissent sous l'un et l'autre des aspects éthiques et scientifiques mis en avant par l'ensemble des catégories de membres, car « le CCPPRB est une instance chargée de vérifier les protocoles, et de valider ceux qui comportent les critères éthiques et scientifiques nécessaires à l'application de la protection » des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

Il a en outre « comme instance multidisciplinaire, le rôle d'assurer une information adaptée aux personnes participant aux recherches biomédicales ». Il constitue également une « aide à la recherche au travers des conseils d'aide à la rédaction pour les investigateurs ».

Le développement de ce rôle de conseil « en amont » a déjà été remarqué par le sénateur Huriet dans son rapport de 2001¹⁶²⁸. Le rôle de conseil ne figure pas parmi les attributions confiées aux CCPPRB par la loi. Il « apparaît naturel à bon nombre de comités », et est d'ailleurs sollicité par beaucoup d'investigateurs. Selon un comité, « cette demande est devenue très fréquente, peut-être parce que la grande majorité des dossiers que nous examinons émanent d'investigateurs locaux sans la promotion de leur établissement de santé. Il est de plus en plus fréquent que les investigateurs consultent le comité dès les premières ébauches de leur protocole et après la rédaction de leur projet ».

Certains comités « sont tentés de se prononcer sur les aspects méthodologiques, voire scientifiques, du projet de recherche »

Pour le sénateur Huriet, ce rôle de conseil, bien que « sans doute utile », n'est pas sans susciter des interrogations. En effet, l'implication d'un comité dans la préparation ou la présentation d'un dossier sur lequel il devra postérieurement émettre un avis n'est pas dépourvu de risque de confusion des rôles ».

En outre, dans la mesure où, selon la loi « l'avis porte prioritairement sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, c'est au regard de cette seule préoccupation que le comité doit apprécier la finalité et l'intérêt de la recherche ». La loi « ne fait pas référence, par exemple, à un rôle de conseil *a priori*, elle ne prévoit pas non plus de compétence relative à l'examen de la méthodologie retenue ».

¹⁶²⁸ C. HURIET, *Rapport d'information sur le fonctionnement des CCPPRB*, Sénat n° 267, 6 avril 2001, p. 48-50.

Néanmoins, les éléments scientifiques pris en compte par les comités interrogés dans l'appréciation d'un protocole sont :

- la méthodologie, critère essentiel ;
- l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'activité de recherche, et tel que l'énonce la grille d'analyse utilisée dans les entretiens ;
- des prérequis bien définis (développés en particulier dans la brochure d'investigateur), des critères d'inclusion et d'exclusion clairement énoncés ;
- des règles d'arrêt précoce prévues ;
- un intérêt thérapeutique ;
- un intérêt scientifique.

« Un clivage existe entre les membres scientifiques et non scientifiques de façon significative. Les non scientifiques mentionnent les termes généraux de la loi Huriet-Sérusclat, qui demande de donner un avis sur la pertinence générale du projet sans préciser quels éléments ils prennent en compte pour se prononcer, alors que les scientifiques citent de façon significative les pré requis ». Dans les « éléments éthiques », les personnes interrogées placent dans un ordre décroissant :

- le rapport bénéfice/risque, qui apparaît en premier de façon majoritaire. Les risques et les dangers existent, sont nombreux, portent atteinte non seulement à l'intégrité physique mais également psychique. Ce rapport leur paraît difficile à analyser en raison de la coexistence de risques attendus et de risques prévisibles, et d'une large part d'inconnu.

Mais, parallèlement, le bénéfice (même dans une recherche dite « sans bénéfice ») est bien réel, le malade dans un essai est mieux suivi médicalement, il améliore son pronostic, a l'impression d'être utile à la société, d'où un bénéfice d'ordre psychologique ;

- le consentement n'occupe « pas une place fondamentale. Au mieux, il est une composante de l'information, au pire, il n'a aucune valeur en soi, représentant simplement une procédure légale » ;

Toutefois, parmi les membres non scientifiques, le consentement « a une place essentielle, est assimilé à une garantie de délivrance de l'information et un contrat liant la personne à l'investigateur. Il est le témoin de leurs obligations réciproques ».

La grille d'analyse comporte également dans les aspects éthiques de la recherche :

- l'adéquation des moyens disponibles pour faire la recherche ;
- la sécurité du produit.

IX) La position de l'Administration

Dans un guide¹⁶²⁹ destiné aux professionnels des essais cliniques, la Direction de la Pharmacie et du Médicament se prononce sur la mission dévolue aux CCPPRB : « Ils ne constituent pas des « comités d'éthique », leur vocation n'est pas d'énoncer des avis de principe en matière de recherches biomédicales, elle n'est pas non plus d'examiner les problèmes que peut poser l'exercice courant de la pratique médicale ou des soins. Les comités ont pour mission de s'assurer que les projets de recherches biomédicales satisfont aux conditions fixées par la loi. Cela implique, pour eux, une double tâche : d'une part, vérifier que la recherche présente une rigueur suffisante, d'autre part, garantir les droits des personnes qui s'y prêtent ».

Du point de vue de la rigueur scientifique, « première condition à remplir pour qu'une recherche sur l'homme puisse être considérée comme éthique », il convient de s'assurer :

- que la recherche se fonde « sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ». (NDLA : les moyens de répondre à cette interrogation dans le dossier constitué pour l'examen du projet, s'il s'agit d'un essai destiné à un dossier d'AMM, figurent dans la « brochure d'investigateur, collectant précisément ces données actualisées et préparées par le promoteur. Pour un essai comparant deux produits déjà sur le marché, les références sont les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), fiches techniques préparées par les titulaires de l'AMM de ces produits et validés par l'autorité compétente) ;

- que la recherche « vise à étendre la connaissance scientifique de l'être humain ». (NDLA : ceci apparaît dans le titre du protocole, également titre de la recherche et la description du but poursuivi dans le contenu du protocole) ;

- et qu'elle est effectuée « dans des conditions compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique ». (NDLA : pour répondre à cette question, il conviendrait que des vérifications *in situ* soient effectuées, ce qui, sauf cas particuliers, est une vue de l'esprit).

¹⁶²⁹ Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration, La protection des personnes dans la recherche biomédicale, Guide des textes législatifs et réglementaires, Mai 1991, p. 35-50.

Le guide commente ensuite la façon de travailler qu'il recommande pour apprécier « les conditions de validité de la recherche » dont il précise que le comité ne doit pas « tomber dans des querelles d'école ou un perfectionnisme sans objet »¹⁶²⁹.

Cette validité est en fait, compte-tenu des éléments évoqués, la validité scientifique, aucune considération juridique n'étant mise en avant. La validité passe par l'examen de la pertinence générale du projet ». Le projet vise t'il bien un objectif scientifique ? (la question posée est-elle une vraie question ?). Le comité vérifiera que celui-ci « ne repose pas sur des bases erronées, périmées ou insuffisantes, qu'il ne présente pas de défaut de conception manifeste qui compromettrait la valeur des données recueillies ».

La réponse à ces interrogations repose, selon l'Administration, sur « les éléments les plus significatifs du projet : une synthèse des connaissances scientifiques requises pour la mise en œuvre de la recherche, ces pré requis ayant trait selon la nature de la recherche et le moment où elle est entreprise aux domaines clinique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique ou clinique ».

Le comité devrait s'assurer « également que les responsables de la recherche sont en mesure de la mener à bonne fin », c'est-à-dire que les moyens mis en œuvre (humains, matériels, techniques), sont en adéquation avec les objectifs poursuivis, et que « les investigateurs pressentis au moment où le dossier est soumis au comité » sont qualifiés.

Le guide rédigé par l'Administration, pour la seconde partie de l'examen d'un protocole de recherche par le CCPPRB, ne parle pas d'un examen de l'éthique du projet, mais de « la garantie du droit des personnes ». L'éthique semble découler tout à la fois de « la rigueur scientifique du projet », et de « la garantie des droits des personnes ».

La protection des participants repose sur des éléments énoncés par le protocole, critères de sélection des participants, actes pratiqués sur eux, contraintes imposées par la réalisation de l'essai. Mais elle dépend également de l'existence d'un contrat d'assurance, manifestée dans le dossier de présentation du projet, par la copie de son attestation, de l'autorisation des lieux de recherche, en cas d'essai sans bénéfice individuel, et de la durée de la période d'exclusion de toute participation à un autre protocole, le cas échéant. Cette dernière précaution protège la personne contre elle-même.

La réalité de cette protection repose également sur le rapport bénéfice/risque de la recherche, le bénéfice est celui escompté pour la personne comme pour la connaissance scientifique. L'élément risque est tout à la fois celui prévisible lié aux méthodes d'investigation et au produit testé, de même que les désagréments et les contraintes imposées par le protocole. « Plus le bénéfice est restreint, plus le risque prévisible doit être limité ».

Tout essai comparatif impliquant « un bénéfice inégal selon les participants (les uns recevant, par exemple, un produit actif, les autres un placebo), doit faire l'objet d'un « examen spécialement attentif du point de vue éthique. Il ne serait pas acceptable s'il devait y avoir pour certaines personnes une perte de chance probable ou substantielle ».

Le comité se prononce enfin sur « l'information des participants, les modalités de recueil de leur consentement, et les indemnités qui leur seront éventuellement dues ». Ce passage n'appelle de la part de l'Administration, aucun commentaire particulier, les articles de la loi auxquels il est fait référence lui paraissant suffisamment explicites.

*X) Analyse critique des différentes positions exprimées
sur le rôle des CCPPRB*

Les termes employés par l'Administration dans son guide¹⁶²⁹, fort prudents et mesurés, conduisent à penser que pour elle l'éthique générale d'un projet de recherche passe par les deux volets que le CCPPRB doit examiner : d'abord la partie scientifique, puis celle énonçant les éléments de la protection des personnes.

Le comité est invité à réaliser une validation de type scientifique des différents éléments du dossier (pré requis, expérimentation pré clinique préalable, pertinence de l'hypothèse que l'essai va permettre d'évaluer et des bases sur lesquelles elle se fonde, protocole, moyens mis en œuvre et qualification des investigateurs). Mais cette validation doit considérer la méthodologie de façon générale¹⁶²⁹ et non la reprendre en détail dans une analyse critique.

Il s'agit bien d'un projet, le comité s'assure donc seulement que les organisateurs de l'essai se mettent dans la situation de se conformer aux obligations légales en matière de recherche biomédicale, ont rassemblé les éléments du dossier prévu par la loi, et sont en mesure de mener leur projet à bonne fin.

Le comité apprécie la « pertinence générale du projet », c'est-à-dire que celui-ci « ne présente pas de défaut de conception manifeste qui compromettrait la valeur des données recueillies ». L'utilisation des qualificatifs « générales » et « manifeste » montre bien que le comité n'a pas pour rôle de se livrer à une analyse détaillée, pouvant aller jusqu'à un « perfectionnisme sans objet ». La rigueur scientifique à respecter ici est la « rigueur suffisante » à mettre en œuvre pour que les données recueillies aient un sens du point de vue scientifique¹⁶²⁹¹⁶²⁹. Elles seront qualifiées plus tard par la réglementation européenne comme devant être « fiables et robustes ».

Dans la partie relative à la « garantie des droits des personnes », l'Administration ne fait référence qu'à la loi du 20 décembre 1988. Elle précise que la vocation du comité n'est

pas d'énoncer des avis de principe en matière de recherches biomédicales et que, par conséquent, il ne constitue pas un comité d'éthique, même si l'éthique n'est pas absente de sa mission.

L'Administration ne se prononce pas de façon explicite sur le(s) destinataire(s) de l'avis, mais laisse entendre qu'il s'agit de l'investigateur puisque « le législateur a voulu que les comités soient consultés par les investigateurs. C'est en effet l'investigateur qui mettra en œuvre concrètement le projet de recherche élaboré par lui-même ou par le promoteur. C'est lui qui sera en contact avec les personnes participantes et qui devra veiller personnellement à leur sécurité ».

La doctrine énonce qu'à la différence du comité indépendant prévu par la Déclaration d'Helsinki (1975) pour prodiguer des avis et conseils au chercheur, la loi donne clairement aux comités un pouvoir consultatif destiné « à éclairer la compétence de décision très générale reconnue au ministre » en matière de police administrative.

C'est d'ailleurs le sens d'un jugement rendu par le tribunal administratif de Paris¹⁶³⁰ répondant à une demande portant sur l'avis défavorable d'un CCPPRB : « L'Administration n'est pas tenue par l'avis envisagé par le comité, que cet avis a, par suite, un caractère préalable, et n'est pas susceptible d'être directement l'objet d'un recours pour excès de pouvoir, que sa régularité ne peut être contestée qu'à l'occasion de la décision prise sur cet avis » par le ministre, s'il en prend une.

Reste à définir sur quoi porte l'avis, et là, les auteurs ne sont pas unanimes. Le législateur a « eu raison d'abandonner l'appellation de comité d'éthique puisque la compétence de ces comités déborde largement les questions d'éthique »¹⁶¹⁵. Car, en effet, les conditions de validité de la recherche « sont assez largement des conditions juridiques, puisque plusieurs d'entre elles résultent des termes de la loi. Toutefois, il s'agit également d'une appréciation non juridique, scientifique, technique, peut-être morale ou éthique »¹⁶¹⁴.

Les comités doivent « limiter leur avis aux aspects éthiques de la recherche envisagée, et s'interdire de se prononcer sur la valeur scientifique du protocole et se transformer ainsi en commission de contrôle des expérimentations »¹⁶¹⁵.

Autre position « le comité devra vérifier que la recherche se fonde bien sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré-clinique suffisante »¹⁶²¹.

¹⁶³⁰ Tribunal Administratif de Paris 23 novembre 1994.

Ce qui peut se définir ainsi : Il ne s'agit pas de se livrer à un examen approfondi des données scientifiques objectives du dernier état des connaissances puisque « les renseignements à fournir se limitent à « une synthèse du dernier état des connaissances ». L'examen consistera à prendre connaissance de ce point global de la question sans en vérifier la nature. « La mission impartie au comité ne consiste pas à faire une analyse très détaillée des protocoles de recherche mais plutôt de donner un avis de bon sens visant plus à protéger les participants qu'à assurer la performance de l'essai »¹⁶²¹.

Pas du tout, remarque un contradicteur¹⁶³¹, « rien en réalité dans les textes où l'esprit de la loi n'interdit aux comités de procéder à un examen scientifique approfondi du projet ». Il ressort de la doctrine une impression de cacophonie, y compris sur le sens du terme « validité ». Validité scientifique ? Validité juridique ? La référence aux conditions de validité conduirait à penser que le comité a le pouvoir de sanctionner les projets dans lesquelles ces conditions ne sont pas remplies. Il n'en est rien, « l'expression sert à désigner ce sur quoi doit porter l'avis. La mission d'un comité n'est pas quelconque, dans la mesure où il doit donner son point de vue sur les protocoles de recherche en se référant aux conditions de validité telles qu'elles sont fixées par la loi », donc une validité juridique.

Cela signifie que le comité ne se prononce pas « sur le fait que les conditions fixées par la loi sont respectées dans la conduite de l'essai, mais seulement que l'investigateur qui présente son projet se propose de les respecter »¹⁶²⁴.

Il y a bien deux parties soumises à l'examen du comité : la première concerne le respect dû aux personnes qui se prêtent à une recherche (information, consentement), tandis que la seconde a pour but d'assurer la qualité scientifique du projet (adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre et la qualification des investigateurs). « De ce fait, les avis doivent être rendus en s'appuyant sur les règles juridiques telles qu'elles résultent de la loi de 1988, et non plus sur des règles éthiques ».

La majorité des membres des CCPPRB ne semble pas convaincue par une telle assertion. La composition des CCPPRB est, à ce propos, un facteur essentiel dans l'analyse de leur position. Sur douze membres, huit sont dits¹⁶³² « particulièrement qualifiés en matière de recherche biomédicale : médecins ou scientifiques non-médecins (pharmacologues, méthodologistes, toxicologues, chirurgiens-dentistes ...) ayant une expérience approfondie des essais cliniques ». D'autres appartenant aux professions de santé (médecins généralistes,

¹⁶³¹ G. MEMETEAU, *Les comités régulateurs de pratique*, in *Le droit des comités d'éthique*, Ed. Alexandre Lacassagne 1996.

¹⁶³² Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration, *La protection des personnes dans la recherche biomédicale*, mai 1991.

pharmaciens, infirmières ou infirmiers). Les autres membres, au nombre de quatre « siègent au titre d'une qualification en matière éthique, sociale, psychologique ou juridique ». La prépondérance des professions de santé au sein des comités explique les résultats de l'analyse effectuée dans la thèse référencée *supra*¹⁶³³.

Ces membres scientifiques donnent le ton, et leur vision du rôle des comités prévaut. C'est pour cela que la méthodologie est considérée comme un facteur essentiel, et que les prérequis sont particulièrement mis en avant. En dépit du fait que les comités n'ont pas été dénommés « d'éthique », mais CCPPRB, ce que les membres scientifiques considèrent comme une bizarrerie franco-française. Le comité dont ils font partie correspond, pour eux, au comité décrit par la Déclaration d'Helsinki (1975) chargé de prodiguer des avis et des conseils aux investigateurs et, par leur intermédiaire, au promoteur, voire même une aide à la rédaction¹⁶³⁴ et un contrôle des recherches. Nous retrouvons ici « les enjeux de pouvoir » identifiés par le directeur de la pharmacie et du médicament dans sa lettre à la ministre des Affaires sociales en 1986. Ces enjeux de pouvoir étaient d'ailleurs présents dès l'origine, lors de la création au sein de certains établissements hospitalo-universitaires, dans les années 1980, de comités d'éthique officieux, ayant pour finalité le contrôle des protocoles d'essai conçus par l'industrie pharmaceutique, les seuls qui leur étaient présentés pour des raisons tenant à la réglementation états-unienne.

Pour ces membres scientifiques, le contrôle de la pertinence du projet peut être plus détaillé que général, et l'analyse méthodologique est susceptible d'entrer assez loin dans les détails.

A côté des aspects scientifiques de la recherche, les membres scientifiques abordent les aspects éthiques, sans paraître prendre en considération que depuis le vote de la loi du 20 décembre 1988, ces aspects sont passés de l'éthique au droit.

La façon dont les membres scientifiques des CCPPRB en interprètent le rôle est largement partagée par les professionnels des essais, les analyses des juristes semblant largement ignorées de l'ensemble.

Ainsi qu'évoqué *supra*, on peut imaginer que cette différence existante entre les références prises en considération renvoie à des appartenances professionnelles distinctes.

¹⁶³³ I. FAURIEL, Thèse de médecine, 15 décembre 2004, cité *supra*.

¹⁶³⁴ Ce que la loi ne prévoit nullement.

Sous-section 2. L'évolution du comité au fil des textes

Définies dans la loi du 20 décembre 1988, suite à l'intervention des professionnels des essais, les missions des comités vont sensiblement se renforcer.

§1. Du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale au Comité de Protection des Personnes, changement d'appellation, évolution du rôle

I) Une simplification de l'acronyme

La loi de santé publique de 2004 va modifier ces dispositions à partir de la directive de 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques dans les essais de médicaments à usage humain¹⁶³⁵.

Dorénavant, un nouvel article précise que « la recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre¹⁶³⁶ qu'après l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente ». L'existence d'une autorisation administrative préalable à la mise en place de la recherche donne à l'avis une véritable nature d'aide à une décision administrative. La loi relative à la santé publique de 2004 va également comporter des modifications de la mission des comités et de leur appellation.

¹⁶³⁵ L'article 9 de la directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 dispose :

- 1 : Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et pour autant que l'autorité compétente de l'Etat membre concerné n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées

- 2 : Avant le commencement de tout essai clinique le promoteur est tenu de présenter à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique, une demande d'autorisation en bonne et due forme.

¹⁶³⁶ Art. L.1121-4 CSP.

II) A nouveau la question du contrôle scientifique

Mais, entretemps, plusieurs tentatives auront été faites pour élargir le rôle (le pouvoir ?) des comités. Un rapport parlementaire¹⁶³⁷ montre que les comités ne se bornent pas à donner un avis sur les protocoles de recherche, mais exerce une fonction de conseil en amont, visant à améliorer la qualité des protocoles, particulièrement sur les aspects scientifiques.

« Les comités doivent-ils s'intéresser à la méthodologie de la recherche ? La question est posée dans la mesure où leur avis porte prioritairement sur la sécurité des personnes, et que c'est au regard de cette seule préoccupation qu'ils doivent apprécier la finalité et l'intérêt de la recherche » ...¹⁶³⁷ « En fixant la nature des avis, la loi ne fait pas référence à un rôle de conseil a priori, et ne prévoit pas non plus de compétence relative à l'examen de la méthodologie retenue. La seule référence à la méthodologie de la recherche¹⁶³⁸ se trouve dans l'article L.209-9 CSP, parmi les éléments qui doivent être portés à la connaissance de la personne pour obtenir son consentement ». « Les comités ne disposent pas d'ailleurs nécessairement en leur sein des compétences requises pour apprécier des questions relatives à la méthodologie, et le législateur n'avait pas souhaité que les comités exercent une fonction de conseil scientifique ».

Le rapport met en évidence que, pour les années cumulées (1997, 1998, 1999), 65 % des protocoles proviennent de protocoles industriels (firmes pharmaceutiques 60 %, fabricants de dispositifs médicaux 5 %), les 35 % restants relevant d'institutions publiques, d'associations non lucratives, ou d'investigateurs institutionnels (dont 9 % de recherches cognitives et 3 % de recherches en psychologie¹⁶³⁹). Cette appétence marquée pour les questions de méthodologie masque en fait une préoccupation moralisatrice relative aux essais cliniques à visée promotionnelle des firmes pharmaceutiques, qu'un examen appuyé de la construction (calcul de l'effectif, tests statistiques, comparateurs retenus, critères d'évaluation, etc...) permettrait d'entraver ou d'empêcher par un avis défavorable. Sous le motif que de tels travaux ne sauraient conduire au « développement des connaissances

¹⁶³⁷ C. HURIET, Rapport d'information fait au nom de la Commission des affaires sociales du Sénat sur le fonctionnement des CCPPRB, 5 avril 2001.

¹⁶³⁸ L'information préalable doit comporter :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les contraintes et les risques prévisibles ;
- l'avis du CCPPRB.

L'information sur la méthodologie est par conséquent limitée aux questions de tirage au sort, de double insu et de placebo, et ne s'étend sûrement pas aux tests statistiques retenus pour construire l'analyse des résultats.

¹⁶³⁹ Il est remarqué parallèlement que l'industrie des cosmétiques, dans sa grande majorité, n'applique pas la loi. Le pourcentage d'avis négatifs est estimé à 1 % de l'ensemble, Rapport IGAS n° 2005-125, juillet 2005.

biologiques ou médicales », condition première de l'autorisation des recherches biomédicales mais obéissent à des finalités purement commerciales. Il s'agit d'une volonté délibérée de certains de parvenir à ce que les comités obtiennent à terme le rôle le plus large dans le contrôle de la recherche. Cette stratégie contribue, en outre, au sein des CCPPRB, à renforcer la prépondérance des scientifiques, les seuls à même de se prononcer « de façon compétente sur les véritables enjeux d'une recherche » organisée par un industriel.

III) La demande d'un pouvoir de suivi des recherches

En 1994, des amendements destinés à modifier la loi dans le sens évoqué ci-dessus sont déposés. A la question du champ de compétence du CCPPRB soulevée à l'Assemblée Nationale¹⁶⁴⁰, il est répondu que « les Comités de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale ne sont ni des comités scientifiques ni des comités locaux d'éthique ». L'article L.209-12 CSP est ainsi modifié¹⁶⁴¹ : après la phrase « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche » est ajoutée la restriction « au regard de la protection des personnes ».

Dans un rapport émanant de l'IGAS¹⁶⁴², des représentants des comités se plaignaient de ne pas avoir de contrôle sur la poursuite des recherches pour lesquelles ils avaient émis un avis favorable : « beaucoup de membres des comités déplorent de n'être pas tenus informés des suites des projets de recherche qu'ils ont examinés, et particulièrement des déclarations d'événements graves faites au ministère [de la Santé] par les promoteurs. Cette revendication s'appuie sur la réglementation américaine¹⁶⁴³, et sur la note explicative du comité des spécialités pharmaceutiques communautaire qui prévoit que les événements graves survenus au cours d'essais doivent être déclarés au comité consulté ».

Un amendement proposé par le sénateur Claude Huriet, repris par le député Jean-François Matteï conduit à une modification dans ce sens du Code de la Santé Publique, mais pas aussi large ni aussi explicite que souhaité. Un article nouveau¹⁶⁴⁴ est créé : « Le CCPPRB peut émettre, dans les conditions prévues, un avis favorable sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci. A la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis ».

¹⁶⁴⁰ Séance du 15 juin 1994.

¹⁶⁴¹ Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994.

¹⁶⁴² Rapport IGAS SA/AE/Ep. 91,93121, L'expérimentation sur l'homme : la loi du 20 décembre 1988 modifiée dite loi Huriet : bilan d'application et perspectives.

¹⁶⁴³ Les *IRB* sont effectivement appelés à en connaître.

¹⁶⁴⁴ Art. L.209-12-1 CSP.

La demande des représentants des comités de voir s'étendre le rôle de leur organisme est relayée ailleurs qu'au Parlement. Lors des débats à l'Assemblée Nationale concernant la loi n° 2003-303 du 4 mars 2002 « relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé », une tentative est faite par la Direction Générale de la Santé¹⁶⁴⁵ visant à conférer un rôle de comité scientifique au CCPPRB, par l'adjonction, après « la pertinence générale du projet » des mots « notamment la qualité de sa conception scientifique ». Cet amendement ne sera pas retenu.

IV) Des comités spécialisés pour certaines disciplines médicales ?

Autre tentative en 2003, lors de la discussion du projet de loi relative à « la politique de santé publique ». Figure dans ce texte une disposition émanant de la DGS prévoyant, outre la création de comités spécialisés à compétence nationale pour certaines disciplines médicales (à la fonction nettement scientifique), un article L.41-5 proposant de confier aux CCPPRB (devenant Comité de Protection des Personnes ou CPP) une mission plus large : « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes ... sur la pertinence générale du projet et de sa conception scientifique, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs ».

Lors de la séance du 14 octobre 2003, un échange entre le ministre de la Santé¹⁶⁴⁶ et le député Claude Evin a soulevé à nouveau la question du rôle des comités : Claude Evin : « Il est hors de question d'ignorer que des recherches nécessitent une expertise. Il importe donc que les comités de protection des personnes s'entourent d'experts, ce qui est prévu. Mais il ne faut pas que l'on transforme les comités en comités d'expertise ».

Jean-François Matteï : « Je crois pouvoir dire qu'il y a eu une dérive, car les CCPPRB n'ont aucune compétence éthique ni scientifique. Ils avaient été créés pour vérifier que la loi de 1988 était bien respectée ... Peu à peu, par l'usage, les CCPPRB ont élargi leurs compétences au domaine de l'éthique, voire au domaine scientifique. Or, je crois qu'ils ne doivent pas être des comités scientifiques, ils ne sont pas faits pour cela. Sur le plan éthique, ils peuvent naturellement donner leur point de vue, mais j'attire votre attention sur le fait

¹⁶⁴⁵ Médecin et épidémiologiste ayant fait une grande partie de sa carrière à Montréal, Lucien Abenham, le directeur général de la Santé, considérait cette fonction comme « allant de soi », en référence aux *IRB* nord-américains dont il avait l'habitude.

¹⁶⁴⁶ Assemblée Nationale, 14 octobre 2003, Ancien député, Jean-François Matteï est devenu ministre de la Santé, ancien ministre de la Santé, Claude Evin est redevenu député.

qu'ils ont surtout pour vocation de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires ».

V) « *Ni scientifique, ni éthique* », *une anomalie franco-française ?*

Or, ces dispositions législatives vont changer. Le motif allégué est la nécessaire modification de la législation française du fait de l'existence de la directive européenne de 2001. La raison plus discrète est le souhait des représentants des investigateurs institutionnels de mettre fin à ce qu'ils considèrent comme une bizarrerie, « à ce débat spécifiquement français » conduisant à considérer le rôle des comités comme « ni éthique, ni scientifique », alors, est-il prétendu par les représentants des investigateurs institutionnels, que cette « conception d'une expertise scientifique et éthique simple et de bon sens » est reprise dans tous les textes et recommandations internationaux, depuis la Déclaration d'Helsinki qui en avait posé le principe pour la première fois en 1975 (révision de Tokyo) jusqu'aux Bonnes Pratiques Cliniques de l'*ICH*, et les guidelines du *CIOMS*, le protocole d'Oviedo et son protocole additionnel ou la directive européenne recherche clinique n° 2001/20/CE¹⁶⁴⁷.

Il est rappelé que les membres des comités de protection français n'ont pas eu d'autres principes de fonctionnement depuis leur installation en 1990, mais s'ils les revendiquent trop ouvertement, le « ni scientifique, ni éthique officiel leur est opposé par les juristes ». « Il y a toutes les chances que les notions « d'avis », de « validité » et de « pertinence » selon les juristes diffèrent du sens qu'on leur donne dans le langage courant, voire dans celui des professionnels de la recherche biomédicale »¹⁶⁴⁷¹⁶⁴⁷. La communauté des investigateurs semble, en la matière, ne pas tenir pour valide un autre rationnel que celui qui découle de ses pratiques, y compris s'il est fondé sur le droit national en vigueur. Il s'agit là d'une difficulté majeure dans l'application des normes.

« Les CCPPRB français qui ont examiné depuis 1990 des milliers de protocoles de recherche l'ont fait avec pragmatisme, dans une perspective éthique et scientifique, en établissant une jurisprudence commune avec celles des comités d'éthique de la recherche du monde entier »¹⁶⁴⁷.

¹⁶⁴⁷ F. LEMAIRE, La mission des Comités de Protection des Personnes en France : ni éthique, ni scientifique ?, Méd. Sc. 2005, 21 : 10.

VI) Une accentuation du rôle « scientifique »

L'article L.1123-7 CSP dispose alors : « Le comité¹⁶⁴⁸ rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir dans le protocole une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions¹⁶⁴⁹ ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants¹⁶⁵⁰ ;
- les modalités de recrutement des participants ».

Le comité s'assure que le lieu où sera réalisée la recherche dispose des moyens humains, matériels et techniques « adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes » et dispose des autorisations prévues¹⁶⁵⁰.

¹⁶⁴⁸ Le CCPPRB devient Comité de Protection des Personnes (CPP), perdant le C de « Consultatif ». Ce qui fera dire rapidement à certains que cessant d'être consultatif, son avis devant être obligatoirement favorable pour qu'un essai puisse se faire, il donne de fait une autorisation.

¹⁶⁴⁹ Il s'agit là des « recherches biomédicales », l'article L.1121-1 CSP excluant de l'application de la loi « les recherches visant à évaluer les soins courants » et les recherches dites « non interventionnelles ».

¹⁶⁵⁰ La directive de 2001 dispose : « Le comité d'éthique formule son avis en prenant en compte, notamment les éléments suivants : les montants et modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelle des investigateurs et des participants à l'essai clinique, et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site ». Dispositions figurant dans la directive européenne de 2001.

Le comité est également sollicité en cas de constitution d'une collection d'échantillons biologiques¹⁶⁵¹. Il l'est également « en cas d'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné »¹⁶⁵².

Cette dernière disposition est destinée à fournir une solution à une difficulté fréquente lors des recherches relatives aux collections d'échantillons biologiques. Celles-ci sont constituées dans le but de répondre à une question relative aux recherches en « génétique humaine ». Si une personne a accepté un prélèvement de façon expresse et écrite pour une telle finalité, son consentement est conditionné par l'information donnée sur l'utilisation du matériau obtenu. Dès lors que, techniquement possible et scientifiquement intéressante, une autre utilisation paraît souhaitable au chercheur, sans avoir été envisagée initialement, un nouveau consentement est nécessaire. Ce qui suppose de pouvoir retrouver la personne dont est issu le matériau biologique, démarche qui, en pratique, peut s'avérer difficile voire impossible. En dehors de ce nouveau consentement, le matériau biologique est inutilisable, au grand dam des chercheurs. Car c'est précisément en fonction de ces autres éventualités que les biobanques sont, la plupart de temps, constituées, et les échantillons prélevés dans la première intention conservés et non détruits¹⁶⁵³. Le CPP peut ainsi libérer le chercheur de démarches compliquées ou vaines et permettre l'utilisation de ces précieux matériaux. Ceci dans une perspective pragmatique.

En outre, le comité doit être informé des modifications apportées au protocole de recherche, postérieurement à son avis, y compris celles introduites à la demande de l'autorité compétente¹⁶⁵⁴ : « Toute modification substantielle de la recherche à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire »¹⁶⁵⁵.

¹⁶⁵¹ « Réunion à des fins scientifiques de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction de caractéristiques cliniques ou biologiques », Art. L.1243-3 CSP.

¹⁶⁵² Art. L.1123-7 CSP.

¹⁶⁵³ Il s'agira de mettre en évidence d'autres gènes candidats ou d'autres protéines susceptibles d'être prédictifs d'une pathologie ou de son évolution dans le même champ de recherche que celui dont le sujet a été informé, mais avec l'approche d'une autre maladie (cancer du sein puis cancer du côlon), ou dans un champ de recherche différent (infarctus du myocarde puis maladie d'Alzheimer), voire aussi dans un type de recherche méthodologiquement et juridiquement différent (examen des caractéristiques génétiquement déterminées puis recours à l'empreinte génétique), perspectives dont le chercheur, au moment du prélèvement, est incapable de fournir une description compatible avec les dispositions de la loi.

¹⁶⁵⁴ Art. L.1123-8 CSP.

¹⁶⁵⁵ Art. L.1123-9 CSP.

« Les événements et les effets indésirables définis pour chaque type de recherche sont notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP. Dans ce cas le comité s'assure, si nécessaire, que les personnes participant à la recherche ont été informées des effets indésirables et qu'elles confirment leur consentement ».

« Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le CPP de ce fait nouveau, et, le cas échéant, des mesures prises »¹⁶⁵⁶.

« Le promoteur avise l'autorité compétente et le CPP que la recherche biomédicale est terminée et indique les raisons qui motivent l'arrêt de cette recherche quand celui-ci est anticipé »¹⁶⁵⁷.

Lorsqu'une recherche visant à évaluer les soins courants est envisagée, il n'y a pas d'autorisation administrative à demander et à attendre¹⁶⁵⁸. Toutefois, les « modalités particulières de surveillance » prévues doivent être décrites par un protocole « obligatoirement soumis à l'avis consultatif du CPP. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées ».

Le comité se prononce donc, dorénavant outre ses missions antérieures, « sur le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions », les « montants et modalités d'indemnisation des participants »¹⁶⁵⁹. Le comité devient saisi des constitutions de collections d'échantillons biologiques, particulièrement lorsqu'elles sont susceptibles d'être utilisées dans d'autres finalités que celle pour laquelle la personne concernée a consenti. Le comité est doté d'un droit de suite sur les protocoles pour lesquels il a émis un avis, et devient destinataire des événements et des effets indésirables survenant au cours de la recherche, des faits nouveaux observés. Il est informé de la fin d'un essai, ou de son arrêt avant le terme prévu, le motif de cet arrêt lui étant communiqué.

Enfin, compte-tenu du fait qu'une recherche visant à évaluer les soins courants ne nécessite pas d'autorisation administrative préalable, il est apparu nécessaire de la soumettre à

¹⁶⁵⁶ Art. L.1123-10 CSP.

¹⁶⁵⁷ Art. L.1123-11 CSP.

¹⁶⁵⁸ Art. L.1121-1 CSP.

¹⁶⁵⁹ A l'exception de celui des honoraires versés par le promoteur industriel aux investigateurs, précision pourtant recommandée par la directive de 2001 mais ne figurant pas dans la loi de 2004, compte-tenu de la compétence de l'Ordre des Médecins comme garant de leur indépendance.

l'avis d'un CPP, tant s'agissant de son protocole que des modalités d'information des personnes¹⁶⁶⁰.

Modification précisant les conditions d'intervention du CPP, l'avis n'est plus dit « consultatif », cet adjectif étant supprimé de sa dénomination antérieure¹⁶⁶¹. « Les recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP... »

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) devient Comité de Protection des Personnes (CPP). La demande auprès du comité est faite par le promoteur¹⁶⁶². « Lorsque les recherches portent sur des produits (soumis au pouvoir de police de l'AFSSAPS), à l'exception des médicaments, et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre pris sur proposition du directeur général de l'AFSSAPS, le CPP s'assure auprès de l'Agence que les conditions d'utilisation dans les recherches de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante. L'avis défavorable du comité mentionne, le cas échéant, que les recherches ne relèvent pas de l'exemption prévue. Après le commencement des recherches, toute modification substantielle de celles-ci doit obtenir préalablement à leur mise en œuvre un nouvel avis favorable du comité »¹⁶⁶³.

VII) Une divergence d'interprétation entre les juristes et les professionnels des essais cliniques sur le sens des mots

Certaines interprétations contestables émanant des professionnels des essais cliniques ont nécessité une remise en perspective du rôle et de la définition de la nature des responsabilités des CPP. La transposition en droit français des règles européennes relatives aux comités d'éthique¹⁶⁶⁴, sous la forme de CPP, soulève en effet des difficultés d'interprétation¹⁶⁶⁵.

¹⁶⁶⁰ Art. L.1121-1 CSP.

¹⁶⁶¹ Ce qui n'empêche pas qu'il le demeure, selon les règles du droit administratif.

¹⁶⁶² Loi n° 2006-450 du 18 avril 2006.

¹⁶⁶³ Certains ayant assimilé les recherches visant à évaluer les soins courants à une modalité un peu particulière de la médecine (de la médecine rationalisée par des modalités particulières de surveillance), on peut s'interroger sur la raison de cet avis d'un CPP.

¹⁶⁶⁴ Selon la directive européenne, « un comité d'éthique est un organe indépendant, dans un Etat membre, composé de professionnels de santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité, le bien-être des participants à un essai, et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole de l'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé ».

¹⁶⁶⁵ N. BRION – J.P. DEMAREZ – C. BELORGEY, *Comité de Protection des Personnes*, *Thérapie* 2005, 60 (4) : 319-328.

Chaque concept juridique s'inscrivant et s'interprétant dans le cadre du système auquel il appartient, il convient d'aborder le CPP sous l'angle du droit administratif¹⁶⁶⁶. Nonobstant la disparition du mot « consultatif » dans l'appellation des comités, l'avis du CPP relève des règles générales relatives à la procédure des avis consultatifs de l'Administration. Dans ce contexte, il est admis que l'avis est un terme « s'appliquant dans toutes les branches du droit au résultat de consultations facultatives ou obligatoires, selon le cas, demandées aux organes les plus divers (personnes ou commissions, conseils, fonctionnaires qualifiés, Conseil d'Etat, etc...) »¹⁶⁶⁷. Il existe dans ce contexte des avis simples, des avis obligatoires et des avis conformes.

Les premiers sont laissés à la discrétion de l'autorité administrative qui peut les solliciter ou non sur la régularité de sa décision, les deuxièmes, les avis obligatoires, sont, eux, impératifs pour l'autorité décisionnelle en ce qu'elle ne peut régulièrement s'en passer, mais elle n'est pas liée par le sens de l'avis, et peut décider différemment, sans conséquence quant à la légalité de son acte.

Le troisième type d'avis, l'avis conforme, est non seulement indispensable, mais lie l'autorité administrative quant au sens de la décision. Celle-ci ne dispose plus que d'une alternative : décider dans le sens de l'avis ou bien renoncer à prendre la décision projetée.

En la circonstance, l'autorité compétente ne peut autoriser une recherche ayant fait l'objet d'un avis défavorable d'un CPP. Elle peut, en revanche, refuser l'autorisation pour une recherche ayant bénéficié d'un avis favorable, notamment pour des raisons de police sanitaire.

La loi de 2004 n'empêche pas la réapparition, en termes d'étendue du contrôle des CPP sur les protocoles de recherche, de l'interrogation sur le sens des mots « validité » et « pertinence », puisqu'ils figurent dans l'énoncé de la mission.

Le concept de « validité », dans ce contexte, selon Joël Moret-Bailly¹⁶⁶⁶ « ne pose pas de réelles difficultés juridiques. Le terme revêt en droit un sens très précis. Il s'agit de l'absence de contrariété avec les normes hiérarchiquement supérieures. La mission du comité réside donc dans le fait de rendre un avis sur l'existence éventuelle de contrariétés entre les conditions prévues pour la recherche et les règles légales relatives à la protection des personnes ».

La question de la pertinence scientifique est plus délicate à aborder. La loi prévoit que le comité doit considérer un nombre important et précis d'éléments scientifiques, énumérés de

¹⁶⁶⁶ J. MORET-BAILLY, *Les avis des Comités de Protection des Personnes*, Lettre du Pharmac. 2005, 3 : 95-97.

¹⁶⁶⁷ R. GUILLIEN – J. VINCENT – S. GUINCHARD, *Lexique des termes juridiques*, Paris, Dalloz 2003.

façon non limitative par la loi (du fait de la présence de l'habituel adverbe « notamment »), la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre¹⁶⁶⁸.

« Le comité se transforme-t-il, de ce fait, en comité d'experts ? ». La réponse est sans doute négative. En effet, outre l'argument selon lequel la validité, dans un énoncé juridique, doit s'entendre comme la non-contrariété avec une norme juridique supérieure (et non, par exemple, une norme scientifique dont on ne voit pas, de surcroît, ce qu'elle pourrait avoir d'inférieure ou de supérieure à une règle de droit, n'étant pas de même nature), « on peut douter que, dans les faits, un CPP puisse accueillir toutes les compétences nécessaires pour couvrir l'ensemble des domaines de recherche, et ce dans leurs dimensions scientifiquement les plus pointues »¹⁶⁶⁶.

On voit bien, remarque l'auteur, que peut être grande la tentation de se transformer en comités d'experts, du fait de la présence, au sein du comité, de professionnels de la recherche biomédicale. Rien n'interdit d'ailleurs aux comités de faire appel à des experts scientifiques ou autres pour éclairer leurs débats.

Joël Moret-Bailly a recours, pour étayer sa démonstration, à des arguments comparatifs tirés de l'indemnisation des accidents médicaux, des infections nosocomiales, et de l'aléa thérapeutique telle qu'organisée par la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002. Celle-ci crée des commissions régionales d'indemnisation des accidents médicaux¹⁶⁶⁹, chargées de fournir un avis sur l'origine du dommage devant être indemnisé par l'ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux). Les CRCI comprennent, comme membres, des professionnels de santé, mais n'en sont pas pour autant des instances expertales. La preuve en est qu'elles ne rendent l'avis qu'à la suite d'une expertise médicale réalisée par un expert extérieur.

« Pourquoi dès lors, intégrer des professionnels de santé dans ces structures ? Outre l'aspect politiquement sensible de la question, qui conduit à associer les professionnels au processus, il s'agit de profiter de leur aptitude à comprendre, mieux que d'autres, les informations en cause, notamment telles qu'elles résultent des rapports d'expertise ».

¹⁶⁶⁸ Ce qui peut motiver des considérations éventuelles sur les méthodologies cliniques et statistiques décrites dans le protocole.

¹⁶⁶⁹ CRCI (Commissions Régionales de Conciliation et d'Indemnisation) devenues CCI (Commission de Conciliation et d'Indemnisation).

Le raisonnement est semblable concernant les CPP¹⁶⁷⁰. Les professionnels de la recherche figurent en nombre déterminé par la loi « du fait de leurs compétences leur permettant de comprendre les protocoles présentés. Autrement dit, il ne s'agit pas pour les CPP d'opérer un contrôle scientifique approfondi des protocoles de recherche (apanage de l'autorité compétente chargée d'une mission de police sanitaire et disposant de moyens lui permettant de recouper nombre d'informations, ainsi que de faire appel, le cas échéant, à des experts)¹⁶⁷¹, mais de vérifier que ceux-ci ne violent pas la loi (sur le plan scientifique, de manière flagrante pour un homme de l'Art) eu égard au but même de cette dernière, inspirant la dénomination des comités : la protection des personnes », et de la finalité d'une recherche biomédicale : le développement des connaissances biologiques ou médicales.

Le contrôle *a priori* des protocoles résulte des rôles conjugués du CPP et de l'Administration. L'avis, s'il doit être obligatoirement rendu (dans des délais fixés par voie réglementaire), ne constitue pas une décision ; le comité n'a, par conséquent, pas le pouvoir d'autoriser un projet de recherche, rôle incombant à l'Administration. En revanche, un avis négatif empêche la poursuite du projet.

Les dispositions réglementaires vont préciser, pour certaines personnes vulnérables, les conditions d'intervention de certains experts¹⁶⁷² : « Lorsque le projet de recherche porte sur des personnes mineures de moins de 16 ans, le comité s'adjoit la compétence d'un pédiatre si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste. De même, lorsque le projet de recherche porte sur des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, le comité s'adjoit une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population concernée si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste ».

A la différence des experts associés aux travaux du comité, sans voix délibérative prévus à l'article R.1123-13 CSP, ceux-ci, dits « spécialistes, participent aux séances du comité pour les besoins de la recherche considérée, et prennent part aux délibérations relatives à cette recherche ».

On peut s'étonner ici de l'assimilation faite, selon la rédaction de cet article, entre l'impossibilité pour une personne majeure de pouvoir exprimer un consentement et une maladie. Bien sûr, cette rédaction cursive devrait être exprimée de façon moins elliptique : « une maladie empêchant la personne d'exprimer son consentement ».

¹⁶⁷⁰ Il existe également des raisons historiques, les premiers « comités d'éthique locaux » étant nés à l'initiative des médecins hospitaliers et composés de ceux-ci.

¹⁶⁷¹ Art. R.1123-13 CSP : « Le comité peut associer à ses travaux un ou plusieurs experts sans voix délibérative, dont la compétence particulière est exigée par la nature du projet de recherche ».

¹⁶⁷² Art. R.1123-4 CSP.

VIII) *Un nouveau rapport de l'IGAS ajoute à la confusion*¹⁶⁷³

Dès son introduction, ce rapport formule une affirmation contestable, s'agissant des fonctions des nouveaux CPP, dont on retrouve encore aujourd'hui la persistance dans les affirmations de membres de CPP.

Les lois du 6 août 2004 et du 9 août 2004 précise-t-il « transforment substantiellement les fonctions des CCPPRB. D'une part le rôle des nouvelles instances, dénommées CPP, devient décisionnaire et non plus seulement consultatif ». Ce qui, à l'examen, s'avère inexact¹⁶⁶⁶.

Les inspecteurs faisant le bilan du rôle des anciens CCPPRB constatent « un positionnement mal défini et une valeur ajoutée difficile à définir ». Ils relèvent d'une part, des divergences d'interprétation d'une autorité compétente à l'autre, de l'AFSSAPS garante de la sécurité sanitaire des produits de santé mettant en œuvre des procédures graduées de contrôle et d'évaluation selon la nature des produits et de leurs risques potentiels, à la DGS, s'estimant fondée à suspendre un essai si il lui apparaît que la balance bénéfice/risque est mal établie, à requalifier une recherche ou à demander au promoteur de modifier les conditions d'information et de consentement, quel que soit l'avis du CCPPRB. Or, « l'examen des textes ne permet pas de dégager de conclusions nettes quant aux prérogatives respectives des comités et des autorités compétentes » celles-ci étant, selon les inspecteurs « largement superposables »¹⁶⁷⁴.

Un facteur perturbant s'ajoute « à l'imprécision et la confusion relative » évoqué ci-dessus, l'intervention de la CNIL¹⁶⁷⁵ et du CCTIRS¹⁶⁷⁶. Elle entraîne « une redondance au moins partielle des évaluations de la qualité méthodologique des projets, conduites respectivement par le CCTIRS et les CPP », un « consensus semblant se faire pour la suppression de toute intervention du CCTIRS en matière de recherche biomédicale ».

Sont également apparus, dans le panorama de la recherche, des Agences, celle de la biomédecine d'une part, l'Institut du cancer de l'autre, appelées elles aussi « à donner des avis susceptibles de se superposer aux avis des CPP, sinon de les concurrencer », les textes devant

¹⁶⁷³ La transformation des CCPPRB en CPP en application de la loi du 9 août 2004, IGAAS, n°2005-125 (juillet 2005)

¹⁶⁷⁴ Ceci ne tient pas compte des pouvoirs respectifs des uns et des autres, les CCPPRB ayant un pouvoir d'avis, les autorités disposant d'un pouvoir de police administrative spéciale.

¹⁶⁷⁵ CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des libertés).

¹⁶⁷⁶ CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherches dans le domaine de la Santé).

dans le futur s'attacher à définir très précisément les conditions d'intervention de ces instances et leurs modalités d'articulation avec les CPP.

L'IGAS conserve dans son analyse une conception en deux parties de l'analyse des CPP, le but principal de la loi du 9 août 2004 étant « le développement des connaissances biologiques et médicales », et non la protection des personnes qui « n'est pas une finalité substantielle de la recherche biomédicale », et présente « une ambiguïté structurelle ».

Les aspects scientifiques des recherches « sont bien étudiés et évalués : pré requis, intérêt et pertinence scientifique, méthodologique, adéquation des moyens aux objectifs. En revanche, le débat éthique proprement dit peine à se démultiplier », celui-ci étant inhérent aux CPP. Les inspecteurs soulignent « la difficile émergence de l'argumentation éthique dans la construction des avis », notamment dans certains projets conduisant à entraîner chez les participants, de façon volontaire, des manifestations pathologiques (poussée herpétique, modèle d'anxiété chez le volontaire sain).

Ils relèvent que l'intervention des CPP en matière d'éthique se renforce dans la loi de 2004¹⁶⁷⁷, le comité devant insister davantage sur la qualité de l'information écrite et du recueil du consentement. Les inspecteurs ne sont donc pas passés de l'éthique au droit, et semblent ne pas avoir intégré que ces éléments sont désormais du domaine de la loi. La loi crée une possibilité de délai de réflexion « nouvelle garantie éthique d'importance », elle oblige le promoteur à indiquer « de manière motivée si la constitution d'un comité de surveillance est ou non prévue ».

L'examen des modalités de recrutement des participants, celui du caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et risques « correspondent à une exigence éthique majeure, celle que recouvre le principe de non-malfaisance ».

Autre avancée éthique, le renforcement de la présence de membres de la société civile dans les comités. Le fonctionnement des comités semble, selon les inspecteurs, souffrir d'une « absence d'encadrement juridique », se traduisant par « l'absence d'éléments de doctrine et de repères pour l'application de la loi, l'insuffisante explicitation des compétences respectives des différents acteurs, et l'insuffisance de précisions apportées aux comités pour garantir leur bon fonctionnement et les régularités de leurs délibérations ».

Un point essentiel est soulevé dans ce rapport, « l'absence de doctrine sur les diverses conditions de validité d'une recherche biomédicale posée par la loi, leur importance relative et

¹⁶⁷⁷ Art. L.1123-7 CSP.

leurs modalités de combinaison, ainsi, des critères comme celui de la pertinence d'une recherche, dont la vérification incombe aux CCPPRB, n'ont jamais été explicités, et, en outre, la question de savoir si le faible intérêt d'une recherche pouvait justifier l'adoption d'un avis défavorable par le CCPPRB n'a jamais été élucidée ».

Dès lors que les risques peuvent être considérés comme négligeables, beaucoup de membres de CCPPRB considéraient qu'une recherche dénuée de réelle pertinence scientifique ne justifiait pas nécessairement un avis défavorable. Ce qui conduit à s'interroger sur le concept de « réelle pertinence scientifique ». « Les personnes ne devraient-elles pas être protégées, ou du moins expressément alertées, par rapport à des recherches qui ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique ou de potentiel d'innovation (essai de « *me-too* »¹⁶⁷⁸, expériences à finalité marketing, certains essais sur des cosmétiques ou des alicaments) ».

On pourrait envisager d'empêcher, par un avis défavorable, la réalisation de telles études « au motif de l'insuffisance probable de bénéfice collectif apporté par la recherche ». Toutefois, il convient de considérer « que la puissance publique accorde le plus souvent la mise sur le marché au titre du service médical rendu à des produits de type *me-too*¹⁶⁷⁹. Le critère de pertinence scientifique ne semble pas de mise ici ».

Ayant commencé par une affirmation discutable s'agissant du caractère de l'avis rendu par un CPP, le rapport se termine par une analyse juridique dont la pertinence peut être contestée, « les avis des comités peuvent être déférés devant le tribunal administratif par quiconque (promoteur, particulier, investigateur), justifié d'un intérêt à agir, pour tout grief : nature et contenu de l'avis (favorable ou défavorable), délais, absence ou insuffisance de motivation ». Une telle position va à l'encontre de celle rappelée plus haut du tribunal administratif de Paris, le comité ne prenant pas une décision, mais restant consultatif nonobstant son changement d'appellation¹⁶³⁰.

¹⁶⁷⁸ *Me-too drug* : américanisme désignant, dans l'industrie pharmaceutique, un produit structurellement très proche d'une spécialité déjà sur le marché, avec une légère différence empêchant qu'il soit considéré comme une simple copie, et, de fait, apte à faire l'objet d'un brevet et d'une AMM.

¹⁶⁷⁹ On peut trouver à ceci des explications, le *me-too* est moins cher que le produit similaire, plus commode d'utilisation, etc.

§2. La proposition Jardé, inspirée du modèle états-unien de « *l'institutional review board* »

Le député Jardé, dans sa proposition de loi va tendre à donner au CPP le rôle normalement dévolu à l'autorité administrative compétente.

1) Une nouvelle approche du rôle des CPP

Postérieurement, et dans l'esprit de ce rapport de l'IGAS, la loi Jardé va comporter des modifications significatives concernant les Comités de Protection des Personnes. Le sénateur Godefroy, lors des débats parlementaires¹⁶⁸⁰, s'en était à l'avance alarmé. « La proposition de loi illustre parfaitement une volonté grandissante, au sein de la communauté scientifique, de transformer les CPP en instruments au service des chercheurs, destinés à les soutenir dans leur effort de recherche. La mission essentielle des CPP s'en trouverait alors dénaturée et ceux-ci tendraient à devenir, sous la pression, des sortes de comités d'éthique de la recherche tels qu'ils existent dans certains pays anglo-saxons »¹⁶⁷⁹.

Cette crainte est partagée par Thomas Roche¹⁶⁸¹, voyant, lui, la dérive vers une transformation des CPP¹⁶⁸² en *IRB*. Cette volonté peut s'expliquer par différents facteurs :

- la volonté de copier le système anglo-saxon, « modèle aux vertus sans égales et en dehors duquel point de salut ! »¹⁶⁸¹ ;

- le constat de la désorganisation et de la complexité du système public de la recherche clinique qui ne répond pas aux attentes des chercheurs en manque d'informations, de formations et de conseils¹⁶⁸³ ;

- la nécessité de disposer de l'avis d'un comité d'éthique pour pouvoir publier le moindre article dans la plupart des revues scientifiques internationales.

¹⁶⁸⁰ Sénat, séance du 29 octobre 2009.

¹⁶⁸¹ T. ROCHE, Rapport sur la proposition de loi n° 1372 relative aux recherches sur la personne, LVI Congrès de la fédération nationale des unions de jeunes avocats, 20-24 mai 2009.

¹⁶⁸² Présents dans l'organisation des recherches au Canada, les comités d'éthique de la recherche interviennent dans de nombreuses activités, évaluation des protocoles, des publications, des formations des chercheurs-cliniciens, de l'évaluation des pratiques professionnelles et des aspects éthiques de la recherche et du soin.

¹⁶⁸³ Référence au rapport de la Commission sur l'avenir des CHU, présidée par Jacques Marescaux, mai 2009.

Parallèlement, la proximité entre les chercheurs-investigateurs et certains membres du CPP exerçant leur activité professionnelle dans les mêmes établissements a lentement, mais sûrement, convaincu ces chercheurs que « les CPP étaient à leur service et qu'ils devaient les soutenir dans leurs efforts de recherche »¹⁶⁸¹.

II) Une présence de plus en plus importante dans les projets de recherche

La description du nouveau rôle imparti aux CPP par la loi Jardé nécessite une remise en perspective, montrant la dynamique de l'évolution de leurs missions :

- la loi Huriet, initialement (1988), comportait, pour le promoteur, l'obligation de soumettre son projet de recherche à un CCPPRB et d'effectuer une déclaration d'intention de recherche au ministre de la Santé. Ceci pour tout type de recherche à l'exception, à partir de 1990, des études dites plus tard « non interventionnelles ». Le CCPPRB compétent était celui de la région où exerçait l'investigateur désigné comme coordonnateur par le promoteur ;

- la directive n° 2001/20 prévoyait, pour les essais cliniques de médicaments, la nécessité de l'avis d'un comité d'éthique, le commencement d'un essai clinique ne pouvant être entrepris qu'après « délivrance d'un avis favorable », et pour autant « que l'autorité compétente de l'Etat membre n'ait pas signifié au promoteur d'objections motivées ». Car, « avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter à l'autorité compétente de l'Etat membre une demande d'autorisation en bonne et due forme ». L'autorisation était ici en réalité une absence d'opposition.

En conséquence, la loi de santé publique de 2004 prévoit, d'une part, la nécessité d'un avis obligatoirement favorable d'un CPP (celui de la région où exerce l'investigateur coordonnateur), en préalable à toute recherche biomédicale et, de l'autre, l'autorisation explicite de l'autorité compétente. Les demandes d'avis et d'autorisation peuvent s'effectuer « simultanément au choix du promoteur »¹⁶⁸⁴. L'un des buts de la loi de 2004 étant d'exonérer les investigateurs institutionnels de l'autorisation de l'autorité compétente, celle-ci n'est pas requise dans les recherches visant l'évaluation des soins courants. Le protocole définissant « les modalités particulières de surveillance » de cette recherche est toutefois « obligatoirement soumis à l'avis consultatif du CPP ». Puis la loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 exige que l'avis du CPP soit obligatoirement favorable pour entreprendre une recherche.

¹⁶⁸⁴ Cette simultanéité prévue par l'article L.1121-4 CSP a été mise en place à la demande des promoteurs industriels afin, dans la construction d'un dossier de demande d'AMM, de ne pas voir le délai de réalisation d'un essai retardé par le délai d'attente du résultat d'une formalité administrative avant d'engager la suivante. Tout temps perdu affecte le début de la commercialisation. Cette simultanéité n'est toutefois pas logique.

Le comité de protection, lorsque les recherches portent sur des produits relevant de la police sanitaire de l'AFSSAPS, et à l'exception des médicaments, doit s'assurer auprès de celle-ci que « les conditions d'utilisation dans les recherches sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante ». Le CPP compétent, aussi bien en cas de recherche biomédicale qu'en cas de recherche portant sur les soins courants, est celui où exerce l'investigateur coordonnateur.

Parallèlement, lorsqu'une difficulté survient, en cas de changement de finalité d'une collection d'échantillons biologiques relative au consentement de la personne sur qui a été prélevé l'échantillon, le chercheur peut compter sur la compréhension du CPP pour permettre l'usage scientifique nonobstant l'absence du consentement de la personne concernée.

Au nom de l'intérêt scientifique, les recherches non interventionnelles ne relèvent pas plus de ce dispositif que de la directive européenne de 2001. Par conséquent, la proposition de Loi Jardé se positionne, en 2009, dans la perspective d'un règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments et abrogeant la directive n° 2001/20. A la lecture de ses textes préparatoires, il apparaît que ce règlement aura la particularité de laisser toute latitude aux Etats membres pour organiser les comités d'éthique par leur droit interne. Le règlement disposera que l'essai nécessite tout à la fois l'autorisation de l'Etat membre et l'avis favorable du comité avant de pouvoir être réalisé, conformément à une procédure devenant de plus en plus complexe¹⁶⁸⁵. Mais la proposition de loi Jardé vise toute recherche biomédicale, tandis que le règlement concerne, lui, les essais sur les médicaments.

III) Le rôle des CPP proche de l'autorisation administrative ?

Le député Jardé s'est préoccupé, dans sa proposition de loi, d'une part d'inclure les études non interventionnelles dans le champ d'application de la loi, de l'autre, en dépit de la disparition des exonérations organisées par la loi de 2004 pour les recherches relatives aux « soins courants », s'agissant notamment de l'autorisation préalable de l'autorité compétente, de maintenir les allègements destinés aux chercheurs institutionnels, et en particulier, cette absence d'autorisation administrative.

L'intervention des CPP devient la garantie permettant cette conciliation. Toutefois, cette conception s'est vue contredite au Sénat. Dans les trois catégories de recherche créées par la loi Jardé, les dispositions antérieures cumulant avis favorable et autorisation sont

¹⁶⁸⁵ Le règlement définit ainsi un comité d'éthique : « Un organisme indépendant instauré dans un Etat membre conformément au droit dudit Etat membre et habilité à émettre des avis aux fins du présent règlement, en tenant compte de l'avis de personnes profanes notamment des patients ou des associations de patients ».

maintenues pour « les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ». Ceci conformément au règlement européen concernant les essais relatifs aux médicaments. Le CPP est informé des événements et des effets indésirables survenant en cours de recherche. Il est également informé, parallèlement à l'autorité compétente, du début et de la fin de la recherche ainsi que d'un arrêt avant le terme prévu.

Des doutes ayant été formulés quant à l'indépendance des comités vis-à-vis de l'institution où ils siègent, et à l'éventuelle connivence pouvant exister entre certains comités et certains promoteurs industriels¹⁶⁸⁶, le Sénat s'est prononcé en faveur de l'existence d'un tirage au sort désignant le CPP compétent. La loi¹⁶⁸⁷ a créé une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine désignant « les comités chargés d'examiner les projets de recherche et les demandes de modification substantielle » des protocoles. Mais le promoteur continue de nommer un investigateur coordonnateur dont le rôle reste à définir.

Les recherches interventionnelles de première catégorie, à la différence du règlement européen, ne sont pas exclusivement consacrées au médicament mais à tout produit de santé.

Les recherches interventionnelles ne portant pas sur des médicaments et ne comportant que des risques et des contraintes minimales, remplaçant les recherches relatives aux « soins courants », conservent donc l'exonération prévue par la loi de 2004 avec des aménagements. Puisqu'elles peuvent être réalisées par d'autres que des médecins investigateurs, le CPP « s'assure de l'adéquation entre la qualification des investigateurs et les caractéristiques de la recherche ».

Le pouvoir de police sanitaire de l'autorité compétente n'intervient pas au premier chef. Mais, les recherches de deuxième catégorie ne pouvant être mises en œuvre qu'après avis du CPP, il incombe au promoteur d'adresser copie de cet avis et un résumé de sa recherche à l'autorité compétente. Il en sera de même pour les recherches non interventionnelles.

En cas de doute sur la qualification d'une recherche de deuxième catégorie « ne comportant que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre », comme sur celle de toute recherche impliquant la personne humaine, « le CPP saisit pour avis l'ANSM ». Celle-ci conserve donc bien son pouvoir de police administrative.

¹⁶⁸⁶ Le sénateur Huriet, dans son rapport de 2001 sur le fonctionnement des CCPPRB, a évoqué de façon tout à la fois plaisante et significative « l'existence d'un Gault-Millau des CCPPRB ». C. HURIET, Rapport d'information sur le fonctionnement des CCPPRB, Sénat 6 avril 2001, p. 58-59.

¹⁶⁸⁷ Art. L.1123-1-1 CSP.

La question s'est posée de déterminer si la position de l'ANSM s'imposait au CPP, et la réponse, lors des travaux parlementaires, fut positive¹⁶⁸⁰.

Concernant les recherches de catégorie 2 ou 3, le CPP informe sans délai l'ANSM « de tout problème de sécurité dont il a connaissance ».

Le CPP intervient également pour permettre à une personne non affiliée à un régime de sécurité sociale de se prêter à des recherches de 1^{ère} ou 2^{ème} catégorie, l'autorisation devant être motivée.

Le CPP se prononce sur l'utilisation de médicaments ou produits faisant l'objet d'une recherche lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions ouvrant droit à remboursement. Une recherche non interventionnelle ne pouvant être mise en œuvre sans l'avis favorable d'un CPP, reste à déterminer ce qu'est en pratique une telle recherche. Il semble que la catégorie dépasse ce que les travaux parlementaires laissaient augurer, et notamment en ce qui concerne les Sciences humaines et sociales (SHS)¹⁶⁸⁸.

Les missions des CPP déterminées par la loi Jardé sont proches de celles prévues par la législation précédente¹⁶⁸⁹, avec une mission complémentaire : le CPP se prononce sur la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours d'une recherche impliquant la personne humaine, tout en conservant son rôle d'approbation éventuelle dans le cas d'un changement de finalité par rapport au consentement initialement donné.

Il se prononce également sur la concordance entre la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi dite « Informatique et Libertés », supplantant ainsi, dans le cas des études observationnelles, le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherches dans le domaine de la santé, sauf si la CNIL, en tant que de besoin, y trouve à redire (voir plus loin¹⁶⁹⁷).

Les dispositions réglementaires vont imposer au CPP, lorsqu'une recherche concerne un produit de santé émettant des rayonnements ionisants, de recourir à une personne qualifiée en matière de radio protection, et lorsqu'il s'agit d'une première administration à l'homme, de

¹⁶⁸⁸ Considérant que les CPP ne correspondent pas à leur attente, des institutions hospitalières ou universitaires se sont dotées de comités d'éthique pour les recherches non interventionnelles. In A.S. BRUN-WAUTHIER – E. VERGES – G. VIAL, Les comités d'éthique pour les recherches non interventionnelles : méthodologie et enjeux du contrôle a priori des recherches, Fac droit upmf-grenoble.fr.

¹⁶⁸⁹ En matière de recherche de 3^{ème} catégorie, il n'est pas de consentement mais une absence d'opposition vérifiée par le CPP.

produits à finalité sanitaire ou cosmétique, de spécialistes du domaine¹⁶⁹⁰. Ceux-ci expriment un avis écrit.

Toutefois, à la suite d'un accident relatif à la première utilisation d'un produit¹⁰⁸⁰, l'ordonnance du 16 juin 2016¹⁶⁹¹ va modifier la mission des CPP telle qu'elle résultait de la loi de 2004.

L'ordonnance dispose désormais que l'autorité compétente, l'ANSM, « se prononce au regard de la sécurité des personnes (dans le cas des essais de 1^{ère} catégorie) en considérant :

- la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur ;

- les conditions d'utilisation des produits et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ;

- les modalités prévues pour le suivi des personnes ».

Lorsque la recherche porte sur un produit soumis au pouvoir de police sanitaire de l'ANSM¹⁶⁹², celle-ci se prononce en lieu et place du CPP, sur :

- « - la pertinence de la recherche ;

- le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus ;

- le bien fondé des conclusions »¹⁶⁹³.

Il a semblé préférable aux rédacteurs de l'ordonnance, dans ces domaines sensibles, d'avoir affaire à des professionnels compétents pour réaliser ce type d'évaluations¹⁶⁹⁴, ceux que l'on peut trouver à l'ANSM, plutôt que de confier cette mission aux CPP.

¹⁶⁹⁰ Art. R.1123-13 CSP.

¹⁶⁹¹ A noter, dans cette ordonnance, la disposition ci-après, incluse dans l'article L.1122-1-1 CSP, répondant à la demande des chercheurs : « Dans le cas où la personne se prêtant à une recherche a retiré son consentement, ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement exprimé avant son retrait ».

¹⁶⁹² Art. L.5311-1 CSP.

¹⁶⁹³ Art. L.1123-12 CSP.

¹⁶⁹⁴ Le juge des référés est venu suspendre l'exécution du décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, dans le contexte des produits cosmétiques, estimant que les CPP,

L'IGAS a été chargée d'un rapport relatif à « l'évolution des CPP évaluant les projets de recherche impliquant la personne humaine après la loi Jardé »¹⁶⁹⁵.

Ce rapport n'est pas sans poser un problème dû à ce qu'il privilégie les points de vue et les souhaits exprimés par les membres des CPP interrogés, au détriment d'une analyse du rôle et du devenir de l'institution. Ce parti pris le conduit à valider la vision prônée par les représentants des investigateurs institutionnels, selon lesquels le CPP est à la fois un comité scientifique et un comité d'éthique. Reflétant les propos qui leur ont été tenus, les rapporteurs affirment : « Selon tous les membres de CPP rencontrés et une grande majorité des autres interlocuteurs de la mission, aspects éthique et scientifique sont indissociables... Les CPP formulent un avis sur l'acceptabilité du protocole d'un point de vue éthique : pour y parvenir, il est impératif qu'ils étudient la faisabilité, les modalités de suivi du patient et des paramètres de l'étude, et surtout les contraintes cliniques pour le patient ... L'analyse de la méthodologie est importante pour ne pas soumettre les patients à des examens inutiles, ou pour éviter des études inutiles par mauvais calcul de la taille de la population à l'étude. Celle de la pertinence scientifique par le CPP est essentielle, et se justifie parce qu'il n'est pas éthique de soumettre des personnes à des études non pertinentes scientifiquement. Les compétences n'existent pas aujourd'hui à l'ANSM, et même si le règlement européen lui impose de s'en doter, les CPP ne pourront évaluer l'éthique sans avoir réalisé une évaluation scientifique à minima ».

Certes, du point de vue de la rédaction, le raisonnement n'est pas critiquable au regard de la protection des personnes. Il conduit toutefois, dans les faits, à une intrusion excessive des comités dans l'analyse des protocoles, ce que souhaite éviter l'ordonnance du 16 juin 2016 pour les études de 1^{ère} catégorie.

IV) CCTIRS, CPP, un conflit de compétence ?

La justification mise en avant pour donner aux CPP des compétences en matière de traitement des données de la santé jusqu'alors dévolues au CCTIRS n'a pas manqué de soulever la critique¹⁶⁹⁶. Tout en relevant que la demande a pour but de simplifier les procédures par l'instauration des CPP comme guichet unique, Dominique Thouvenin relève, dans la motivation de ce glissement, des affirmations pour le moins discutables.

« La saisine du CCTIRS demeure possible, la loi ne prévoyant pas que le CPP serait seul compétent, ce qui impliquerait qu'il remplace le CCTIRS, mais seulement que son avis

dans leur configuration actuelle, n'étaient pas en état d'absorber la charge de travail résultant de la loi Jardé, CE 8 février 2017 – 406939.

¹⁶⁹⁵ IGAS, rapport 2013-103 R, janvier 2014.

¹⁶⁹⁶ D. THOUVENIN, La loi du 5 mars 2012, Des recherches pratiquées sur la personne aux recherches *avec la personne*, RDSS 2012, 5 : 787-799.

n'est pas exigé pour les recherches non interventionnelles quand un avis favorable d'un CPP aura été rendu ». Qu'il s'agisse de l'avis du CPP ou de celui du CCTIRS, la mise en œuvre du traitement de données demeure soumise à l'autorisation de la CNIL.

Les inspecteurs de l'IGAS, dans leur rapport de juillet 2005, rapportant ainsi le consensus professionnel, penchaient pour la suppression de toute intervention du CCTIRS¹⁶⁹⁷, la considérant comme redondante, au moins partielle, avec l'évaluation de la qualité méthodologique des projets déjà réalisée par le CPP. Une telle position reflète une méconnaissance du rôle spécifique dévolu au CCTIRS. Créé par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 modifiant la loi Informatique et des Libertés instituée près le ministère de la Recherche, il avait pour mission d'émettre un avis sur « la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi, la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés », donnant, elle, une autorisation aux traitements automatisés de données. Le rôle du CCTIRS n'avait par conséquent rien de commun avec la mission du CCPPRB.

Toutefois, la mise en place de procédures simplifiées par la CNIL¹⁶⁹⁸ avait diminué notablement son champ d'intervention. Sa composition (personnes compétentes en matière de recherches dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique) l'avait conduit à élargir son domaine d'intervention à « la conformité de la lettre d'information et de l'éventuel formulaire de consentement au regard des bonnes pratiques de recherche clinique (loyauté, transparence, exhaustivité, clarté) », à la « méthodologie de la recherche observationnelle », voire à évoluer éventuellement vers « une mission de comité d'éthique »¹⁶⁹⁹. Ce qui, à coup sûr, n'aurait pas manqué de soulever des questions de compétence.

Quant à la création de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, « on peut se demander comment elle pourra assurer ses missions ... et si sa création, en ajoutant un organisme nouveau dans un paysage considéré comme encombré, ne contredit pas le souhait de simplifier l'organisation du contrôle des recherches. En revanche, cet objectif également visé pour ce qui concerne les obligations des chercheurs semble atteint »¹⁶⁹⁶.

¹⁶⁹⁷ L'arrêté du 5 mai 2017 a mis fin à ses missions sur le traitement de l'information dans le domaine de la santé. Le remplacement du CCTIRS par le CEREES et les questions qui en découlent est traité *supra* Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 1, Section 1, §3.

Voir Évolution des CPP évaluant les projets de recherche impliquant la personne humaine après la loi Jardé du 5 mars 2012, IGAAS n°2013-103R (5 mars 2012)

¹⁶⁹⁸ Méthodologie de référence MR001, MR002, MR003 ...

¹⁶⁹⁹ Direction générale de la recherche et de l'innovation, Appel à candidature pour le poste d'expert au CCTIRS au 15 novembre 2014.

V) *Le rôle d'évaluation scientifique, pour les recherches de 1^{ère} catégorie, incombe à l'ANSM*

Il semble que le législateur, tant dans la loi santé publique de 2004 que dans la loi Jardé, se soit mépris, soit en sous-estimant les complexités inhérentes à « l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien fondé des conclusions » exprimées dans le dossier scientifique de l'essai (loi de 2004 ou loi dite Jardé de 2012), soit en surestimant les compétences scientifiques du CPP ce, même si y siègent « quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherches biomédicales, dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie »¹⁷⁰⁰.

Certes, beaucoup de protocoles ne posent que peu de difficultés à des professionnels qualifiés. Les quelques accidents évoqués *supra* conduisent à penser que, dans certains cas, l'évaluation des bénéfices escomptés et les risques et inconvénients soumis à l'évaluation de l'Etat membre rapporteur, dans le cas d'un essai de médicament (selon le règlement européen de 2014), ou relevant du CPP dans les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (ainsi qu'en dispose la loi Jardé), nécessite une expérience plus panoramique, relevant de l'autorité compétente. Pour les recherches de 1^{ère} catégorie, portant sur un produit soumis au pouvoir de police de l'ANSM, celle-ci se prononce, conformément à cette modification apportée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, « sur la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, le bien-fondé des conclusions ».

Le pouvoir de contrôle scientifique dévolu aux CPP n'est par conséquent pas sans limite.

VI) *Les travaux législatifs, concernant les CPP, se poursuivent*

Le 9 mai 2018, le député Cyrille Isaac-Sibille¹⁷⁰¹ a déposé sur le bureau de l'Assemblée Nationale une proposition de loi relative à l'expertise des comités de protection des personnes¹⁷⁰² « visant à améliorer l'attractivité de notre pays en matière d'essais cliniques ».

¹⁷⁰⁰ Art. R.1123-4 CSP.

¹⁷⁰¹ Cyrille Isaac-Sibille, député du Rhône, groupe Mouvement des Démocrates, médecin.

¹⁷⁰² C. ISAAC-SIBILLE, Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi relative à l'expertise des Comités de Protection des Personnes, 9 mai 2018.

Les études concernées semblent être celles destinées à enrichir un dossier de demande d'AMM d'un médicament, ou la certification d'un dispositif médical. Le but de cette proposition est d'accélérer le processus d'examen de certains protocoles en réduisant le champ du tirage au sort du CPP à qui sera dévolu l'examen pour avis de la recherche aux seuls comités disposant, par leur réseau, d'experts ayant la compétence nécessaire à l'évaluation de la nature du projet. Exemple est pris du fait que la réglementation impose¹⁷⁰³, pour les projets impliquant des mineurs, de moins de 16 ans, la présence d'un pédiatre au sein du CPP, « or, plus de la moitié d'entre eux ne sont pas en mesure de satisfaire à cette obligation¹⁷⁰⁴. Par ailleurs, faute de secrétariat disponible, certains dossiers ne peuvent être immédiatement pris en compte, conduisant de facto à un retard de traitement ». Il s'ensuit des retards dans la réalisation de l'essai, préjudiciables en termes de commercialisation du produit soumis à évaluation.

Cette proposition de loi présente ici un intérêt en ce qu'elle permet de mesurer les dérives relatives à la mission des CPP telles qu'elles apparaissent dans le rapport du député Isaac-Sibille comme dans les propos de différents parlementaires étant intervenus dans le débat. Ainsi, pour le rapporteur, « les CPP sont une instance éthique pluridisciplinaire », dont l'avis « consiste en une évaluation éthique, il s'agit notamment de s'assurer que le dossier respecte les obligations relatives au consentement éclairé de la personne se prêtant à la recherche »¹⁷⁰⁵ ... « un CPP a d'abord à dire l'éthique ».

Le député Jean-Carles Grelier¹⁷⁰⁶ se montre emphatique : « les CPP ne sont pas des autorités administratives indépendantes ni des autorités juridictionnelles, ils n'ont donc pas à dire le droit. Ce ne sont pas non plus des autorités philosophiques ou religieuses, ils n'ont donc pas à dire la morale. Ils ont à dire beaucoup plus que cela, ils ont à dire l'éthique en matière d'expérimentation et de recherches impliquant la personne humaine ». On est très loin ici des restrictions apportées par le député Bernard Charles et le sénateur Claude Huriet, s'étant ingéniés, en 1988, à trouver une appellation manifestant que, justement, il n'était pas question pour les comités de dire l'éthique.

Mais il y a dans l'emploi du mot « éthique » un symbole fort quant au rôle des CPP. Il semble beaucoup plus gratifiant d'être le juge de l'éthique, que le vérificateur du respect des droits des personnes impliquées dans une recherche.

¹⁷⁰³ Art. R.1123-14 CSP.

¹⁷⁰⁴ Ceci mérite une précision : l'article dispose que « le comité s'adjoint la compétence d'un pédiatre si le comité ne comprend pas en son sein un tel spécialiste ». Le pédiatre n'a pas obligation d'être membre du CPP.

¹⁷⁰⁵ C. ISAAC-SIBILLE, Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi relative à l'expertise des Comités de Protection des Personnes, 9 mai 2018.

¹⁷⁰⁶ Jean-Carles Grelier, député de la Sarthe, Les Républicains.

Le député Jean-Hugues Ratenon¹⁷⁰⁷ est d'avis, pour sa part, que les CPP « visent à s'assurer que les recherches sur les personnes humaines respectent les normes scientifiques, éthiques et légales ». Légales, sûrement. Éthiques, on le prétend. Scientifiques, le débat devient alors confus, puisque la proposition concerne « les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ». L'ordonnance du 16 juin 2016¹⁷⁰⁸ donne en effet compétence à l'ANSM, en application du droit de l'Union Européenne¹⁷⁰⁹ en ce qui concerne les médicaments, mais également pour tout produit soumis au pouvoir de police de l'agence, à cette dernière pour se prononcer « au regard de la sécurité des personnes » sur la plupart des aspects scientifiques du protocole.

L'ordonnance ne fait pas mention des deux aspects restant par conséquent dans la mission des CPP, et qu'ils n'ont que rarement les moyens de vérifier : la qualification des investigateurs et l'adéquation entre les moyens disponibles et les objectifs poursuivis. Mais peut-être ces aspects font-ils partie intégrante de « la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées » dont la vérification incombe à l'ANSM. Les aspects scientifiques proprement dits n'entrent plus dans le regard des CPP.

Toutefois, le député Isaac-Sibille et les intervenants tombent dans l'erreur fréquente relevée par Joël Moret-Bailly¹⁷¹⁰. Ce n'est pas parce que tel ou tel spécialiste figure parmi les membres d'un CPP que celui-ci se transforme en comité d'experts de la discipline concernée.

« Pourquoi, alors, intégrer des spécialistes à ces structures ? Il s'agit de profiter de leur aptitude à comprendre mieux que d'autres les informations en cause, notamment telles qu'elles résultent des rapports d'expertise » et de faire profiter leurs collègues de leur éclairage. La présence de « sachants » ne fait pas du CPP un comité d'experts dans le domaine des « sachants »¹⁷¹¹.

C'est dans ce sens que le Code de la Santé Publique prévoit la présence, dans l'examen de certains protocoles, d'experts de la radioprotection des premières administrations chez l'homme de produits de santé (1789), ou de pédiatres en cas de recherche portant sur des personnes de moins de seize ans, ou « d'une personne qualifiée au regard de la spécificité et de la maladie de la personne » majeure hors d'état d'exprimer son consentement¹⁷¹².

¹⁷⁰⁷ Jean-Hugues Ratenon, député de La Réunion, parti Resistans Egalité 974.

¹⁷⁰⁸ Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹⁷⁰⁹ Règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments.

¹⁷¹⁰ J. MORET-BAILLY, *Les avis des Comités de Protection des Personnes*, Lettre du Pharmac. 2005, 3 :95-97.

¹⁷¹¹ Art. R.1123-13 CSP.

¹⁷¹² Art. R.1123-14 CSP.

Le rapporteur, à la suite des débats au sein de la Commission des affaires sociales de l'Assemblée Nationale, devient prudent sur le choix des mots. Le terme « expertise » se révèle impropre, le comité étant plutôt composé de spécialistes ou de personnalités qualifiées ... ». Il va « lui préférer le terme de compétence ». Le titre de la proposition de loi se réfère cependant à « l'expertise des Comités de Protection des Personnes ».

Conclusion de la Section 1

Les comités de protection des personnes comportent une majorité de professionnels de santé.

Cette disposition va avoir pour conséquence que les interprétations relatives au rôle de ces comités seront reconsidérées à l'aune des pratiques des investigateurs et des références qu'ils puisent dans la littérature médico-scientifique internationale. Il en résultera une discordance entre l'analyse juridique des dispositions légales relatives à cette institution et la façon de voir des professionnels, portant tout particulièrement sur les éléments à prendre en considération pour l'examen des protocoles.

L'analyse juridique considère que le comité apprécie la « validité » de la recherche, c'est-à-dire l'existence éventuelle de contrariétés entre le protocole et les règles légales relatives à la protection des personnes. Elle entend sous l'expression « pertinence » l'examen des éléments scientifiques énumérés de façon non limitative par la loi, examen que l'Administration entend être global, la mission ne consistant pas à faire une critique détaillée de ces éléments et du protocole mais à émettre un avis visant plus à protéger les participants qu'à assurer la performance de l'essai.

Pour les professionnels des essais cliniques, en dépit des précisions issues des débats parlementaires, et répétées maintes fois, le comité est tout à la fois un comité d'éthique et un comité scientifique. Il a donc à examiner l'un et l'autre de ces aspects du protocole, voire à exercer une fonction de conseil des investigateurs. Toute autre analyse est considérée comme une particularité franco-française nuisible au développement de la recherche publique.

Le modèle retenu est ici l'*IRB* états-unien. Ceci va amener les représentants des investigateurs institutionnels à demander l'attribution d'un rôle de suivi des essais pour ces comités, notamment en matière d'événements adverses observés, informations dont les comités ne sauront que faire, faute de moyens et de compétences dans ce domaine.

La modification de la dénomination des comités, entraînant dans l'acronyme utilisé la disparition du « c » signifiant « consultatif », conduira les professionnels à en conclure qu'à l'image des *IRB* le comité cessait d'être consultatif pour délivrer une véritable autorisation de procéder à un essai.

La tentation prédominante a été, et demeure, celle de conférer aux comités un rôle d'expert en matière d'éthique comme dans l'appréciation scientifique des protocoles. Ceci étant bien dans la démarche entreprise par le député Jardé d'en accroître le rôle.

S'agissant de l'évaluation scientifique, tout au moins concernant les études de première catégorie définies par la loi de 2012, l'ordonnance du 16 juin 2016 attribue à l'autorité compétente, l'ANSM, le soin de se prononcer sur la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, le bien-fondé des conclusions.

En ce qui concerne le rôle d'appréciation relatif à la protection des personnes, il semble que les professionnels de santé membres des CPP ne sont jamais passés de l'éthique au droit.

Section 2. Les différentes relations juridiques organisées dans le cadre de l'expérimentation humaine

Les relations de droit existant entre les différents acteurs, qu'on pouvait penser de l'ordre du contrat répondant au droit civil, sont en fait beaucoup plus complexes à définir.

Sous-section 1. De la difficulté de qualifier la situation de la personne qui participe à une recherche

§1. Contrat de soins ou contrat de recherche ?

1) Initialement soins et recherches sont confondus

Les considérations relatives aux liens de droit existant entre les trois catégories d'acteurs de l'expérimentation humaine ont varié avec le temps et le contexte législatif et réglementaire

Ces trois catégories sont l'institution portant la responsabilité de l'organisation de la recherche, les chercheurs, la plupart du temps des médecins, et les personnes incluses dans le protocole expérimental, le plus souvent des malades pris en charge, à l'occasion de leurs besoins de soins, par les médecins chercheurs, et faisant l'objet d'une sélection sur des critères spécifiques énoncés par le protocole de l'essai.

Sont retenus en prélude à cette analyse, d'une part l'article 2¹⁷¹³ de l'ordonnance instaurant les centres hospitalo-universitaires, de l'autre l'article L.605 CSP tel qu'il résulte

¹⁷¹³ Ordonnance n° 58-1373 du 30 décembre 1958 relative à la création des CHU, à la réforme de l'enseignement médical et au développement de la recherche médicale.

La loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 de programme pour la recherche confirme la reconnaissance des CHU en tant qu'organismes de recherche et leur possibilité de regrouper avec d'autres structures tout ou partie de leur activité de recherche dans des pôles de recherche et d'enseignement supérieur créés par convention.

de l'ordonnance de 1959¹⁷¹⁴ ayant trait au régime d'exploitation des produits pharmaceutiques.

En ce qui concerne les CHU, l'article 2 dispose : « Les Centres Hospitaliers et Universitaires sont des centres de soins où, dans le respect des malades¹⁷¹⁵, sont organisés les enseignements publics médical et post universitaire, ainsi que, sans préjudice des attributions des autres établissements de recherche et d'enseignement, la recherche médicale ».

S'agissant des spécialités pharmaceutiques, l'ordonnance de 1959 se propose « d'apporter une solution à deux grands problèmes :

- un problème de protection de la santé publique : comment éviter la mise sur le marché de médicaments insuffisamment étudiés et, de ce fait, présentant des dangers pour la population ? ;

- un problème économique et financier : celui du nombre des spécialités pharmaceutiques et de la protection de l'inventeur ».

Elle procède à une réforme du visa d'exploitation des spécialités pharmaceutiques, avec, notamment, un renforcement des exigences relatives à la démonstration d'innocuité et d'intérêt thérapeutique.

L'article L.605 CSP mentionne, dans son alinéa 6 « les règles applicables à l'expérimentation du médicament ».

A cette époque, l'expérimentation clinique se confond avec l'exercice des soins dont elle constitue une modalité thérapeutique, mais comme elle s'effectue (de préférence) dans des établissements publics de soins, une question devient rapidement d'actualité, posée par le Ministère de la santé au Conseil d'État : à qui incomberait, le cas échéant, la responsabilité à l'égard des malades qui en seraient victimes des accidents pouvant être provoqués par l'expérimentation clinique des médicaments nouveaux n'ayant pas encore reçu de visa d'exploitation, lorsque l'expérimentation a lieu dans un établissement hospitalier public ?

Le Conseil d'Etat va répondre dans un avis rendu en 1962¹⁷¹⁶ :

¹⁷¹⁴ Ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la Santé Publique.

¹⁷¹⁵ « Dans le respect des malades », ce qui supposerait leur information et leur consentement aux actes qui leur sont proposés.

¹⁷¹⁶ Avis n° 284-581 de la section sociale du Conseil d'Etat, 10 avril 1962.

- que l'expérimentation des médicaments nouveaux n'entre pas dans les missions confiées à l'hôpital comme élément de fonctionnement du service public de soins ;

- que l'expert clinicien exerce une mission à caractère privé pour le compte d'un laboratoire pharmaceutique lorsqu'il expérimente un médicament nouveau ;

- mais que, pour le malade, la situation expérimentale est inséparable du fonctionnement du service public de soins dont il est l'usager.

Ce qui conduit à retenir l'hypothèse d'une responsabilité de l'hôpital. Dans les années 1960, les choses s'énoncent simplement :

- lorsqu'il effectue une recherche dans le cadre de son établissement public, le médecin remplit une activité inhérente à son statut ;

- lorsqu'il effectue une recherche dans le cadre de son établissement public mais à la demande d'un laboratoire pharmaceutique, le médecin effectue une mission de caractère privé, et agit comme « expert clinicien »¹⁷¹⁷.

Une décision de justice a notamment distingué « les expérimentations n'étant pas destinées à l'obtention d'un visa et présentant seulement le caractère d'une recherche scientifique » de celles entrant dans la constitution d'un dossier de visa¹⁷¹⁸.

Dans cette deuxième situation, le rôle de l'expert clinicien consistait à suivre la réglementation existante, le décret du 21 novembre 1972. L'industriel devait lui fournir en préalable les expertises analytiques et toxico-pharmacologiques sans lesquelles la réalisation de son expertise n'était pas envisageable, faute de « pré-requis ».

L'expert avait l'obligation, quant à lui, lorsqu'il réalisait des essais cliniques en vue d'un visa, ou plus tard d'une AMM, de figurer sur une liste d'experts agréés, les essais devant être réalisés « en principe » dans un établissement de soins. La liste des experts agréés ne comportait d'ailleurs, initialement, que des médecins hospitaliers spécialistes dans les disciplines considérées. Les médecins exerçant en pratique libérale n'étaient pas concernés car n'ayant pas les qualifications et la notabilité requises par l'autorité d'agrément.

¹⁷¹⁷ L'appellation « expert clinicien » est devenue « investigateur », et le mot « expert » désigne aujourd'hui le spécialiste qui exprime une position vis-à-vis du travail des investigateurs dans un dossier de demande d'AMM.

¹⁷¹⁸ C. Cass. Crim. 5 mai 1977. Cité in J.M. AUBY, *Droit de la santé*, PUF 1981, p. 451.

Dès lors, le patient soumis à un traitement expérimental, de même qu'un patient faisant l'objet d'un traitement classique, était dans la situation légale et réglementaire d'usager du service public de soins.

II) La question du consentement

Le développement progressif d'interrogations relatives au consentement préalable à la recherche, dont il est attendu qu'il soit exprès et précédé d'une information adéquate, conduit le Comité Consultatif National d'Éthique¹⁷¹⁹ à considérer que, parmi les cinq obligations fondamentales préalables à la mise en place d'une recherche, figure celle « d'un consentement libre et éclairé du patient destiné à être exposé à la situation expérimentale ». Il conçoit, à l'occasion des essais de phase I, dits à l'époque sur « volontaires sains », portant souvent « sur des personnes ayant un lien de dépendance avec le promoteur ou le responsable de l'essai, ou sur des étudiants en médecine », la notion de « contrat d'essai », devant « 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 des 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 ».

Le CCNE, cependant, ne se prononce pas sur le caractère de la situation des « malades ou des sujets à risque dans le cadre de leur traitement » lorsqu'ils participent à un « essai avec bénéfice individuel potentiel ». Il précise simplement qu'il doit exister d'une part un consentement au traitement, comme pour tout acte médical, et de l'autre un consentement à l'essai conforme aux recommandations internationales. Marie-Angèle Hermitte en tire une analyse de l'éventuel lien de droit existant dans la situation de recherche clinique¹⁷²⁰. Car, en effet, « si l'expérimentation est nécessaire pour que la médecine soit scientifique, encore faut-il qu'elle se coule dans un ordre éthique d'une part, et un ordre juridique d'autre part ».

La participation d'une personne à un essai clinique soulève, en effet, différentes questions, les critères de sélection des sujets, la fréquence des actes expérimentaux, l'organisation du contrat (de recherche), si celui-ci existe.

¹⁷¹⁹ CCNE, avis n° 2, 9 octobre 1984.

¹⁷²⁰ M.A. HERMITTE, *Le droit civil du contrat d'expérimentation*, in *Expérimentation biomédicale et droits de l'homme*, PUF 1988, p. 34-57.

III) Le contrat d'expérimentation ?

Marie-Angèle Hermitte identifie, ainsi que le faisait le CCNE, deux situations : la plus courante, l'expérimentation dite thérapeutique sur des malades qui, dès lors qu'elle présente un profit direct pour le sujet est « l'accessoire immédiat du contrat de soins », et la plus particulière, conséquence de la concurrence internationale dans le marché du médicament, l'expérimentation sur l'homme sain. Ces deux situations sont tout à la fois facteur de commodité pour la collecte des données, facteur de précision dans leur interprétation, facteur économique majeur dans le développement des médicaments.

La référence au « contrat de soins » dans un article ayant trait au « contrat d'expérimentation » est étonnante, dans la mesure où la quasi-totalité, à cette époque, des patients inclus dans les essais cliniques, le sont à l'occasion de traitements dans un établissement hospitalier public où il n'existe pas de lien juridique entre le médecin et le malade qui, ayant affaire au service public hospitalier, est par conséquent un usager du service public.

IV) Une objection majeure au concept de contrat d'expérimentation

Le modèle contractuel va paraître une référence tout à la fois « incongrue » et « inadaptée » à Dominique Thouvenin¹⁷²¹. Pour plusieurs raisons, outre celle d'usager du service public relevée ci-dessus.

Il existe une inadéquation liée « au fait que l'expérimentation médicale porte sur un corps humain alors que le droit français ne connaît que la personne juridique. Le concept de contractant, qui est on ne peut plus abstrait, ne connaît que la personne juridique ».

La question du « contrat de soins », rappelle-t-elle, n'est apparue initialement que par le biais des honoraires dus au médecin par le malade, dont on s'est demandé de quoi ils étaient la contrepartie. Il a été admis qu'il s'agissait d'un « travail activité », propre aux professions libérales¹⁷²² et d'essence intellectuelle. La même question a été soulevée postérieurement « au moins de manière implicite, dans le cadre de ce qu'on appelle la responsabilité médicale ». Initialement considérée comme de nature délictuelle, c'est-à-dire

¹⁷²¹ D. THOUVENIN, La référence au contrat de soins dans les expérimentations sur l'homme, in *Ethique médicale et droits de l'homme*, Actes Sud 1988, p. 123-146. L. GUIGNARD, *Les ambiguïtés du consentement à l'acte médical en droit civil*, *Revue de la recherche juridique* 2000, 25, 1, 82 : 45-65.

¹⁷²² Et non d'un louage de service, défini pour les domestiques et les ouvriers.

hors de tout contrat, elle devient contractuelle par l'arrêt Mercier¹⁷²³. « Mais il faut savoir que l'interprétation de cet arrêt, ainsi que de ceux qui suivront, est source de malentendu. Si l'arrêt reconnaît l'existence d'un contrat de soins, son existence n'est affirmée que pour fixer les seules obligations du médecin, afin de déterminer les conditions de sa responsabilité, et dire que dorénavant la responsabilité médicale sera de nature contractuelle ».

« Or, il se trouve que, parmi ces obligations, la nécessité de l'existence du consentement a pris une importance considérable ». Mais, ce consentement opère dans le contrat de soins dans un sens particulier.

Bien sûr, comme dans tout contrat, l'exigence du consentement fait partie des quatre conditions¹⁷²⁴ exigées pour sa validité, avec la capacité, l'objet et la cause. L'absence de l'une de ces conditions entraîne la nullité du contrat, sous la réserve qu'elle soit prononcée par un juge.

Or, s'agissant du contrat de soins, la question posée n'a jamais porté sur son éventuelle nullité, notamment en l'absence d'un consentement valide, mais sur celle des éventuelles conditions de la responsabilité du médecin, dès lors que, dans la relation médecin-malade en exercice privé, survient un dommage. L'absence de consentement ne constitue qu'une inexécution par le médecin d'une obligation qui lui est faite. « On transforme ici une condition de validité essentielle du contrat en simple prestation contractuelle. Du reste, les termes utilisés sont révélateurs. Dans le cadre de la responsabilité médicale, on évoque l'obtention par le médecin du consentement du patient », les médecins utilisent ici le terme de « recueil » du consentement.

De ce constat, Dominique Thouvenin tire des conséquences majeures :

- si l'absence de consentement « ne constitue qu'une inexécution du contrat par le médecin, cela signifie au fond que le médecin est chargé de vérifier que son patient est d'accord avec ce qu'il lui propose » ;

- « le médecin est, en quelque sorte, mis dans la situation de juge et partie ; en tant que contractant, il doit consentir », mais la vérification de l'accord du patient « devient une prestation due à ce dernier ».

En outre, remarque-t-elle, « il semble bien que le consentement du malade ne porte pas sur le même objet selon qu'il s'agit du contrat de soins ou de la situation d'essai. L'objet du

¹⁷²³ C.C. Civ. 20 mai 1936.

¹⁷²⁴ Art. 1108 C. Civ. ancien.

contrat de soins porte sur les soins eux-mêmes, en revanche l'objet de l'essai c'est le corps humain. Et c'est sans doute pour cette raison qu'il est si difficile de penser l'expérimentation sur l'homme par référence au contrat » ...

La référence au contrat de soins pour tenter de régler la question de la situation juridique de la personne participant à une expérimentation, fondée sur l'existence d'un consentement préalable, apparaît par conséquent « guère heureuse ». Et, s'agissant du terme « consentement », l'auteur souligne « qu'utiliser le même mot ne signifie pas pour autant parler le même langage ». Car en la circonstance, les médecins et les juristes ne semblent pas s'entendre.

Le vote de la loi Huriet conduit Dominique Thouvenin à revenir sur ce thème¹⁷²⁵, la loi faisant mention, parmi les conditions autorisant la recherche biomédicale, d'une information et du consentement écrit de la personne se prêtant à la recherche.

L'article L.209-9 CSP affirme que « préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli ».

« Le terme de consentement, utilisé tant par les textes éthiques que par la loi va être de nature à produire un certain nombre de confusions ».

Il désigne avant tout l'accord de volonté qui se manifeste dans les contrats, « les consentements s'échangent et permettent de nouer des relations, ils créent un engagement à la charge des parties parce qu'elles l'ont voulu. On est donc engagé par ce à quoi on a consenti ». Le système dit de l'autonomie de la volonté est exprimé par l'article L.1134 CC de l'époque qui pose le principe bien connu selon lequel les conventions légalement formées servent de loi à ceux qui les ont faites.

Or, dans la loi Huriet, les différentes dispositions ayant trait au consentement ne sont pas du même ordre que celles des règles du Code Civil régissant les conventions.

L'article L.209-9 CSP « prévoit expressément que la personne sollicitée peut retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ». L'accord donné n'engage pas la personne puisqu'à tout moment elle peut revenir dessus. L'article dispose également que, dans certaines conditions (situations d'urgence), le protocole de recherche peut prévoir que le consentement de la personne ne sera pas recherché.

¹⁷²⁵ D. THOUVENIN, La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, Dalloz 1989, 10 : 89-116.

L'investigateur « doit informer la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment ».

« Si la loi s'articule autour des deux exigences fondamentales (information préalable et consentement), elle n'hésite pas à prévoir des cas où l'information peut ne pas être donnée, ou le consentement peut ne pas être recueilli » sans pour autant que la recherche ne puisse être réalisée. « L'information à fournir, puis le recueil¹⁷²⁶ du consentement ne sont pas des conditions de validité d'une relation juridique de type contractuel qui s'instaurerait entre un médecin et une personne. La demande formulée par le médecin ne constitue qu'une des conditions pour que la recherche médicale entreprise soit autorisée » ... « Dès lors, tout le titre II de la loi intitulé « du consentement » rentre dans une logique de prise de décision, et non dans celle des accords contractuels ... Entre l'investigateur et la personne, aucun contrat ne se crée. L'accord n'est qu'une condition parmi d'autres de la réalisation d'une recherche. Il y aurait du reste quelques paradoxes à déclarer qu'un contrat pourrait naître dans ces circonstances, alors que l'investigateur peut dans de nombreux cas se dispenser de l'accord des intéressés »¹⁷²⁷.

A ce stade, l'analyse de la relation existant entre l'investigateur et la personne, voire même entre le promoteur et cette dernière, conduit à considérer que sa nature contractuelle est pour le moins contestable.

L'hypothèse la plus vraisemblable pour Dominique Thouvenin est « qu'il ne s'agit nullement d'une situation contractuelle mais d'une situation statutaire publique ».

§2. Une convention sans obligation pour la personne

I) Le droit des contrats s'appliquerait

La relation entre la personne et l'investigateur peut toutefois être analysée sous l'angle d'une « convention de participation à la recherche »¹⁷²⁸. Pour Raymond Gassin, « le régime

¹⁷²⁶ L'auteur relève l'utilisation du mot « recueil » comme signe de l'inégalité de la relation investigateur-personne se prêtant à la recherche ou « le médecin est chargé d'attester la qualité du consentement », mission de nature publique et non conséquent du « modèle contractuel empreint de liberté ».

¹⁷²⁷ Les questions ayant conduit à la définition du contrat de soins évoquées *supra* sont ici réglées, la personne ne verse aucun honoraire en échange de sa participation, et la réparation d'éventuels dommages incombe de par la loi au promoteur.

¹⁷²⁸ R. GASSIN, *La structure juridique de l'opération de recherches biomédicales*, in Journées d'études sur la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Aix-en-Provence 22 septembre 1989.

juridique des conventions de participation à la recherche est défini essentiellement dans le titre intitulé « du consentement ». On peut utiliser ici les « catégories traditionnelles du droit des contrats : parties, objet et cause, consentement, sans qu'il faille y voir une prise de position anticipée sur la nature de cette relation, mais seulement un procédé pédagogique commode »¹⁷²⁹.

La personne participante est à l'évidence partie à la convention. L'autre partie peut être l'investigateur qui recrute la personne, l'informe, reçoit son consentement, soumet le projet de recherche à l'examen du CCPPRB, puis dirige et surveille la recherche. Toutefois, à côté de l'investigateur se place le promoteur, également débiteur de certaines obligations résultant de la convention. Ce dernier est responsable de la réparation d'éventuels dommages, tenu de souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile et « celle de tout intervenant ». Il prend en charge le paiement de l'indemnité compensatoire des contraintes subies (lorsque la loi en dispose ainsi), est débiteur du remboursement à la sécurité sociale des prestations éventuellement dues.

Ce qui conduit « à considérer que, pour chaque personne se prêtant à la recherche, la relation juridique se noue à la fois avec le promoteur et l'investigateur, ce dernier agissant lui-même pour partie en son nom propre et pour partie comme mandataire du promoteur ».

Poursuivant la déclinaison de son modèle conventionnel, l'auteur précise l'objet et la cause de la relation, « la recherche biomédicale telle qu'elle a été successivement décrite » dans le protocole de recherche, dans la déclaration à l'autorité compétente et dans l'information donnée à la personne dont le consentement est sollicité. Dès lors que l'une des conditions objectives déterminées par la loi n'est pas remplie, « la recherche a un objet illicite et par voie de conséquence, la convention qui unit le couple promoteur-investigateur à la personne qui s'y prête est entachée de nullité pour illicéité de son objet »¹⁷³⁰.

Après avoir exposé point par point les situations particulières relatives à l'information et au consentement, l'auteur en vient au caractère révocable de celui-ci¹⁷³¹. Il précise : « on

¹⁷²⁹ Selon le dictionnaire « Vocabulaire juridique de l'Association Henri Capitant (G. Cornu – PUF 1987) :

« - contrat : espèce de convention ayant pour objet de créer une obligation. Parfois synonyme de convention ;

- convention : nom générique donné, au sein des actes juridiques, à tout accord de volonté entre deux ou plusieurs personnes destiné à produire un effet de droit quelconque ».

¹⁷³⁰ L'auteur retient que si aucune sanction pénale spécifique n'est prévue (sauf pour la violation de l'article L.209-18 CSP par l'investigateur), en cas de dommage la responsabilité civile du promoteur et de l'investigateur est engagée pour faute fondée sur l'article 1382 C.C. Il ne dit rien de l'utilisation des résultats, dont le recueil est le motif de la recherche. Lesquels devraient être, en la circonstance, inutilisables puisque découlant d'une convention entachée de nullité.

¹⁷³¹ Cette possibilité de retrait apparaît dans la Déclaration d'Helsinki (version Tokyo 1975) et se charge d'un caractère « émotionnel ». Le patient ne doit pas se sentir pris au piège de sa participation et doit pouvoir y mettre

remarquera que le législateur emploie ici le terme « révocation » et non plus celui de retrait ». Cela lui paraît montrer l'imprécision du vocabulaire utilisé par les auteurs de la loi¹⁷³² : l'idée de révocation implique un changement de volonté au cours de l'exécution d'un acte juridique et ne met donc pas en cause les effets antérieurement produits par le consentement qui avait été d'abord donné, la notion de retrait, plus complexe, en revanche, indique que l'on revient sur le consentement qui a été donné et il s'y attache l'idée de rétroactivité des effets du retrait. Mais, en l'espèce, il n'y a pas de différence pratique ».

Cette dernière affirmation peut se discuter. La différence réside dans l'utilisation des informations cliniques recueillies par l'observation de tel patient au cours de la recherche.

Dans le cas d'une « révocation », au sens juridique retenu par l'auteur, toutes les informations cliniques recueillies jusqu'au moment où la personne met fin à sa participation sont acquises et pourront être utilisées dans l'analyse et l'expression des résultats de l'essai. Mais dans le cas d'un retrait, l'ensemble des informations figurant dans le cahier de recueil des résultats individuels doit être rétroactivement rendu inutilisable¹⁷³³.

Cette alternative dont le deuxième terme est contesté par les chercheurs¹⁷³⁴ sera à l'origine d'une disposition nouvelle dans la loi Jardé modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 (art. L.1122-1-1 CSP dernier alinéa) : « Dans le cas où la personne se prêtant à la recherche a retiré son consentement, ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré ». Il est intéressant de constater qu'ici la puissance publique utilise le mot « retrait » pour lui donner un effet opposé au sens juridique du mot. Cette disposition nouvelle conduit à une confusion entre l'utilisation du corps de la personne dans la situation de recherche (protection de l'intégrité physique) et l'utilisation des données produites à cette occasion.

fin. Ceci manifeste également la crainte de dépendance, de professionnalisation, voire d'abus. Parallèlement, le médecin dispose du droit de mettre fin à la recherche à tout moment, faculté que la loi française ne reprend pas.

¹⁷³² - l'article L.209-9 CSP dispose : « Il informe la personne dont le consentement est sollicité ... de retirer son consentement à tout moment » ;

- l'article L.209-10 CSP, évoquant les mineurs et majeurs protégés précise : « Il ne peut être passé outre... à la révocation de son consentement ».

Au regard du vocabulaire juridique. On peut considérer ici que les rédacteurs de la loi Huriet, travaillant en outre selon la méthode du « copié-collé », ont vu là deux termes synonymes évitant la répétition d'un même mot.

¹⁷³³ Ainsi que déjà précisé supra, une telle disposition va à l'encontre de la méthodologie d'analyse statistique des résultats d'un essai, retenue par les autorités compétentes selon laquelle TOUS les patients inclus, donc à qui un traitement a été attribué, doivent faire partie de l'effectif pris en considération, quand bien même il serait démontré que tel patient n'a pas pris ce traitement. Analyse dite « en intention de traiter », s'opposant à l'analyse dite « *per protocole* » où ne sont retenus que les patients ayant respecté son intégralité, beaucoup plus favorable au promoteur de l'essai en termes de résultats.

¹⁷³⁴ Dans l'hypothèse où cette période permettrait d'individualiser un effet indésirable grave, doit-on ne pas tenir compte d'une telle information pour le motif qu'elle est juridiquement inutilisable ?

Les effets de la convention de la participation à la recherche « méritent d’être examinés », notamment vis-à-vis du « délicat problème de sa combinaison avec la relation médicale (contrat médical ou situation statutaire d’usager du service public hospitalier) pour les recherches effectuées sur des sujets malades ».

« D’une manière générale l’investigateur assume l’obligation d’exécuter et de faire exécuter la recherche par les intervenants conformément au protocole soumis à l’avis du CCPPRB » et aux dispositions de la loi. La violation de ces obligations entraînerait la responsabilité personnelle de l’investigateur, indépendamment de celle du promoteur. « L’investigateur n’est pas seulement le représentant du promoteur mais il est aussi partie en son propre nom à la convention ».

Le promoteur, pour sa part, assume deux sortes d’obligations :

- « des obligations pécuniaires, principe présenté comme fondamental par les travaux préparatoires, la gratuité de la recherche pour les personnes qui s’y prêtent », avec deux atténuations « pour toute recherche, le remboursement des frais exposés », et pour les recherches sans finalité thérapeutique directe, « le versement d’une indemnité pour les contraintes subies »¹⁷³⁵ plafonnée à un maximum annuel par arrêté du ministre¹⁷³⁶. Versement dont nous soulignerons, avec le législateur, qu’il constitue une possibilité et non une obligation légale ;

- autre obligation pécuniaire à la charge du promoteur, celle résultant de l’article L.209-16 CSP¹⁷³⁷ qui donne à l’organisme de sécurité sociale ayant assuré des prestations aux personnes s’étant prêtées à une recherche (en raison de la survenue d’un dommage) une action subrogatoire exercée contre le promoteur.

Les obligations pécuniaires s’accompagnent d’une obligation de responsabilité, celle d’indemniser les conséquences dommageables de la recherche, le contrat d’assurance concernant aussi bien la responsabilité civile du promoteur que celle de tout intervenant.

¹⁷³⁵ Depuis l’origine, la loi considère qu’il s’agit d’une indemnité et non d’une rémunération, expressément soustraite à l’impôt par l’article 2 insérant à cet effet un 14° ter dans l’article 81 du Code Général des Impôts.

¹⁷³⁶ La disposition de l’expression « essai sans bénéfice individuel direct » en 2004 n’en a pas fait disparaître la réalisation en pratique et l’existence de cette possibilité d’indemnité.

¹⁷³⁷ Art. L.209-16 CSP : « Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n’est pas affiliée à un régime de sécurité sociale est interdite. L’organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d’une action en paiement des prestations versées ».

II) Les effets de la convention pour la personne ?

Existe-t-il des obligations impliquant les personnes qui se prêtent à la recherche ?

Il est certain « que les personnes qui se prêtent à la recherche émettent un consentement qui n'engage pas, en ce sens qu'il peut être retiré à tout moment. Il en résulte que si celles-ci, usant de leur droit de retrait, arrêtent la recherche avant son terme, et qu'il s'ensuit des dommages pour elles, non seulement elles n'encourent aucune responsabilité, mais encore le promoteur doit même les indemniser »¹⁷²⁸.

On peut objecter que le consentement donné les engage, le temps où ils ne l'ont pas retiré. Toutefois, la loi ne se préoccupe à aucun moment de préciser à quoi ils sont engagés.

Cependant, Raymond Gassin relève que la loi prévoit l'indemnisation par le promoteur des conséquences dommageables de la recherche « sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ». L'une des manières d'apporter cette preuve peut consister à établir qu'il y a là, pour tout ou partie à l'origine du dommage, une faute du malade. « Ainsi peut-on déduire de cette solution l'idée d'une certaine obligation implicite » pour celui-ci « de respecter les prescriptions du protocole » tant que le consentement n'est pas retiré.

Pour l'auteur, la situation d'un patient participant à une recherche biomédicale n'est pas exclusive de la situation de soins, l'une et l'autre étant combinées en termes de relations, ce qui conduit à des contradictions entre deux sortes d'obligation. S'il y a dissociation entre l'investigateur et le médecin traitant, « il n'est pas douteux qu'il y a deux relations juridiques distinctes et qu'il se noue, en quelque sorte, un contrat de collaboration entre l'investigateur et le médecin traitant »¹⁷³⁸. Si un désaccord survenait entre eux sur les soins à donner, il semble que le point de vue du médecin traitant devrait l'emporter et que la relation de participation à la recherche se trouverait en fait rompue, comme s'il y avait retrait du consentement.

Lorsque l'investigateur et le médecin traitant sont une seule et même personne, le principe à appliquer est aussi celui de la prévalence du traitement médical normal sur l'expérimentation en cas de contradiction ».

¹⁷³⁸ En réalité, dans beaucoup de situations d'essai clinique, l'investigateur et le médecin traitant, s'ils ont affaire au même malade, ne sont pas en situation de collaboration.

En cas de recherche avec finalité thérapeutique directe¹⁷³⁹, même si l'investigateur et le médecin traitant sont une seule et même personne, il y a là deux relations juridiques distinctes : une convention de participation à la recherche d'une part, de l'autre, par exemple, un contrat médical¹⁷⁴⁰.

Reprenant les éléments mis en avant par Dominique Thouvenin¹³⁶⁷ pour exclure de la situation de recherche toute hypothèse de relation contractuelle, Raymond Gassin¹⁷²⁸ reconnaît que « cette conception a le grand mérite de mettre en avant toute l'ambiguïté qui se dissimule derrière le terme de consentement dans la loi, et plus généralement dans son économie d'ensemble ». Il s'agit « d'une loi de santé publique en même temps que de santé individuelle ».

La force convaincante de « bien des aspects de cette argumentation » laisse toutefois « le sentiment que les personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales n'auraient rien à gagner à abandonner le terrain contractuel ». Il paraît par conséquent préférable à l'auteur « sans pour autant nier les mérites de la théorie statutaire, de s'en tenir au terrain solide de la relation contractuelle ». Celle-ci lui présente « la possibilité d'invoquer, éventuellement, la nullité du contrat et d'exiger, en tout cas, l'exécution des obligations de l'investigateur et du promoteur, ou, à défaut, la mise en jeu de leur responsabilité ».

Toutefois, se pose la question de la nature juridique de la situation d'un malade hospitalisé dans un hôpital public se prêtant à une recherche biomédicale dans ce lieu. Evoquant l'avis du Conseil d'Etat¹⁷⁴¹, rapporté *supra*, Raymond Gassin en tire le fait que la recherche réalisée dans un établissement public par un médecin expérimentateur sous promotion industrielle « obéit au droit des contrats, comme si elle avait lieu dans un établissement privé ». Le Conseil d'Etat précise « qu'elle se rattache à une tâche de caractère privé indépendante de ses fonctions hospitalières (mais) est, à l'égard du malade, inséparable du fonctionnement du service public de soins dont ledit malade est l'utilisateur ». Ce qui conduit l'auteur à s'interroger : « N'est-ce pas dire que s'il s'agit d'une recherche à finalité thérapeutique directe, le malade « investigué » reste dans la situation statutaire d'utilisateur du service public ? Toutefois, les règles spéciales du consentement prévues par la loi de 1988 doivent prévaloir sur les règles générales du statut d'utilisateur du service hospitalier dans la mesure où elles peuvent être en contradiction avec elles ». Cependant, si « la recherche est

¹⁷³⁹ Dans les faits, tout particulièrement lors des essais pratiqués sur volontaires sains, tout se passe comme si un contrat de recherche était signé entre le directeur de centre et les volontaires, comportant certaines obligations pour ceux-ci, notamment le respect du règlement intérieur du centre d'essai. L'indemnité est vécue comme la contrepartie de la participation à la recherche et modulée en fonction de ses étapes.

¹⁷⁴⁰ Sauf que ce type de recherches biomédicales s'effectue dans des établissements de soins sur des malades usagers du service public.

¹⁷⁴¹ CE 10 avril 1962, c'est-à-dire bien avant la loi Huriet analysée ici.

sans finalité thérapeutique directe, [le consentement] tombe dans le cadre contractuel de principe de la convention de participation à la recherche ».

Catherine Labrusse¹⁷⁴² relève que « la difficulté de classer l'expérimentation humaine comme relevant du droit public ou du droit privé tient non seulement aux circonstances concrètes de l'expérimentation, mais également aux trois catégories de personnes que met en présence sa réalisation, le promoteur, l'investigateur et les sujets ... Si les rapports qu'elles ont entre elles baignent dans une atmosphère pseudo publiciste, compte-tenu des finalités d'intérêt général de la recherche, cela n'exclut pas le recours au droit privé pour déterminer les obligations et les responsabilités ».

Deux conceptions bien différentes « peuvent être avancées comme fondement de la législation dont aucune ne règne sans partage et qui coexistent »¹⁷⁴².

La recherche biomédicale peut être qualifiée de « véritable service public au service d'objectifs de santé publique, ce qui justifierait que le cadre juridique soit fourni par le droit administratif... si l'on a pu parler d'un devoir de connaissance, donc de recherche, c'est en raison d'impératifs collectifs justifiant que, sous des conditions précises, des intérêts et des valeurs personnels cèdent la place aux valeurs de solidarité qu'imposent le progrès de la médecine ». Mais la plupart du temps les promoteurs sont des firmes pharmaceutiques, tenues de tester les spécialités qu'elles veulent mettre sur le marché. Nous avons pu évoquer supra la mission d'intérêt général contenue dans l'AMM. L'activité d'expérimentation est alors, « quoique encadrée administrativement, une initiative privée poursuivant des intérêts privés réalisée par voie de convention relevant du droit privé ».

« Les intérêts économiques seraient de nature à faire pencher la balance du côté du droit privé, dans la mesure où la poursuite de l'intérêt général n'exclut nullement la satisfaction d'intérêts purement privés. La loi n'a-t-elle pas d'abord été adoptée afin que l'industrie pharmaceutique cesse d'être défavorisée, dans la concurrence internationale, en raison des interdictions, ou plutôt des doutes, qui pesaient sur la légalité de l'expérimentation sur les sujets sains » ?

Catherine Labrusse, dès lors, ne doute pas de la qualification contractuelle de droit privé comme rendant compte de la relation entre le promoteur et les investigateurs d'une part, et les personnes qui se prêtent à la recherche de l'autre.

¹⁷⁴² C. LABRUSSE-RIOU, *Aux frontières du contrat : l'expérimentation biomédicale sur des sujets humains*, Recherches et travaux du RED&S 1998, Vol. 5 : 335-358.

L'accord de volontés matérialisé par la rencontre de l'offre et de l'acceptation, demeurant le critère du contrat, « est parfaitement présent en l'espèce, et spécialement réglementé par la loi à propos du consentement du sujet à la recherche biomédicale qui peut être regardée comme l'acceptation de l'offre ». L'objet du contrat est constitué « par une prestation de service temporaire, et non une mise à disposition du corps objet, au nom du principe d'indisponibilité du corps »¹⁷⁴².

Mais elle distingue alors les essais « à visée purement cognitive et ceux s'inscrivant dans une relation médicale, censés avoir un bénéfice direct pour les sujets ». Dans le premier cas, « l'objet du contrat est clair et sans ambiguïté, tandis que dans le second le trouble s'insinue en raison de la qualité de malades, créanciers de soins des sujets ». A moins qu'il soit décidé d'abandonner la distinction entre recherche avec et recherche sans bénéfice direct.

« Il n'est pas interdit », relève Catherine Labrusse, « de considérer que le contrat existant entre le sujet et l'investigateur s'étend au promoteur, tant en raison du mandat inclus dans le contrat de ce dernier avec l'investigateur, qu'en vertu de la loi imposant au promoteur des obligations envers le sujet (responsabilité et assurance des risques, paiement des indemnités aux volontaires sains) ». « On peut admettre » également « l'existence d'un véritable contrat liant le promoteur aux sujets par l'intermédiaire de l'investigateur, agissant pour partie comme mandataire, et pour partie en son nom propre »¹⁷⁴².

Tout ceci étant exposé, il apparaît, à la lecture de la loi, que les personnes ayant consenti à participer à l'essai peuvent s'en retirer sans avoir à donner de motif et sans encourir de responsabilité. « Cette règle confère à l'engagement des sujets un caractère purement potestatif, incompatible avec l'existence d'un contrat licite, et cet argument est avancé comme justification de l'absence de contrat au bénéfice d'une conception légale et statutaire d'actes où la volonté manifestée aurait un caractère purement unilatéral et constituerait l'exercice d'une liberté individuelle et non un engagement productif d'obligations » ... Le consentement apparaît alors « non comme l'acceptation d'une offre, mais comme une autorisation conditionnant, au nom des droits de l'homme, la validité de la recherche ; il s'agirait d'un acte, condition déclenchant l'application du statut légal »¹⁷⁴², ce d'autant que les expérimentations sont souvent réalisées sur des malades hospitalisés en service public où le droit administratif exclut le lien contractuel. Ce qu'a également relevé Dominique Thouvenin¹⁷²⁵.

Oscillant entre droit public et droit privé, Catherine Labrusse conclut sur « la seule question pratique : savoir quels avantages et quels inconvénients sont rattachés à une qualification ou à une autre ». Elle invite alors à se limiter à une qualification fonctionnelle plutôt que de procéder « à des analyses substantielles d'actes qui, participant de plusieurs catégories juridiques, n'entrent pleinement dans aucune ». Il lui semble que « la qualification

contractuelle présente le plus d'utilité au regard de la protection des personnes que la qualification réglementaire et statutaire ».

III) Un contrat de bienfaisance ?

Tirant parti de l'article 1105 du Code Civil¹⁷⁴³, Anne-Sophie Ginon¹⁷⁴⁴ évoque l'hypothèse de l'existence dans la relation de recherche, d'un « contrat de bienfaisance ». Ceci, en particulier, lié au fait que « le législateur a pris soin d'imposer une relation gratuite entre le sujet et l'investigateur »¹⁷⁴⁵. Il est souvent observé qu'à l'origine de la démarche de la personne qui se prête à une recherche biomédicale, existe une volonté altruiste¹⁷⁴⁶, l'idée de permettre ainsi les progrès de la science médicale au bénéfice des malades futurs, ce d'autant plus qu'il s'agit d'une maladie grave.

L'auteur évoque différentes caractéristiques des contrats à titre gratuit, tout particulièrement celle « d'être fragiles dans l'engagement qu'ils créent vis-à-vis du débiteur bénévole »¹⁷⁴⁷.

Il est, dans le Code Civil, certaines situations où l'un des contractants peut renoncer unilatéralement à son engagement¹⁷⁴⁸. « Le droit de revenir sur son engagement étant interprété comme une faveur faite au débiteur bénévole ». On ne saurait tirer de cette faculté (de revenir sur son consentement à la recherche) une absence d'engagement contractuel du sujet puisque cette fragilité dans l'engagement constitue par elle-même l'originalité, voire la caractéristique commune, des contrats à titre gratuit.

L'article 16-6 du Code Civil comporte tout à la fois l'interdiction d'une rémunération « à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne », et celle qui serait liée « au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci ». Il importe, en ce qui concerne la recherche biomédicale, de retenir que celle-ci n'a pas pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, ni de conduire l'investigateur à avoir accès au corps

¹⁷⁴³ Art. 1105 C.C. : « Le contrat de bienfaisance est celui dans lequel l'une des parties procure à l'autre un avantage purement gratuit ».

¹⁷⁴⁴ A.S. GINON, *La recherche biomédicale en quête de principes*, Thèse pour le doctorat de droit Paris X, 14 décembre 2002.

¹⁷⁴⁵ Art. 16-6 C.C. : « Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne ».

¹⁷⁴⁶ Le désintéressement de la personne se prêtant à la recherche a pu être pondéré par les termes de la loi précisant qu'elle en attend « un bénéfice individuel direct ». Mais il semble que la gratuité repose, pour la plupart, sur l'absence de contrepartie pécuniaire.

¹⁷⁴⁷ M. BOITARD, *Les contrats de service gratuit*, Sirey, Paris 1941.

¹⁷⁴⁸ Révocation : un contrat est révocable lorsque, né viable, il perd ultérieurement son efficacité par la volonté du disposant. La révocation peut être de plein droit judiciaire ou volontaire. Y. BUFFELAN-LANORE, *Droit civil*, Masson, 1986, p. 74.

de la personne qui se prête à la recherche par une quelconque contrepartie évaluable ou convertible en argent. L'acte de recherche biomédicale consiste à avoir accès au corps d'autrui pour en utiliser une propriété physiologique ou physiopathologique. Ce, dans le but du développement des connaissances biologiques ou médicales, en respectant les conditions légales et réglementaires prévues pour que cet accès soit autorisé, et sous les sanctions pénales énoncées.

La question n'est pas de « s'approprier du corps ». Elle se pose dans une autre perspective, celle de l'appropriation des données recueillies et exploitées lors d'une recherche biomédicale. Ces données n'ont que peu d'intérêt si elles restent liées individuellement à telle personne mais prennent toute leur valeur lorsqu'elles sont agrégées selon l'effectif de la population incluse dans l'essai. Le questionnement renvoie tout à la fois à des situations particulières et des catégories générales. Quoi qu'il en soit, la situation de recherche biomédicale, s'agissant de la relation existant entre la personne et le couple promoteur-investigateur est trop hétérogène pour qu'elle puisse entrer dans son intégralité dans un des deux modèles envisagés.

Le modèle de la situation statutaire de droit public, de situation juridique extra contractuelle, se heurte à l'absence « d'un service public de la recherche biomédicale », construction à laquelle s'est refusé le législateur¹⁷⁴⁹.

La situation de la relation contractuelle de droit privé soulève des objections, dont certaines peuvent être contournées par l'évocation d'un contrat de bienfaisance¹⁷⁴³. Mais l'opposition entre les deux reste tranchée. La relation juridique instaurée doit être analysée « en fonction des principes de notre droit et de la philosophie qui s'en dégage :

- dans notre philosophie juridique [actuelle], le respect des droits de l'homme revêt une importance toute particulière ;

- on constate, parallèlement, que si l'on va dans le sens d'une liberté grandissante de l'individu dans sa sphère intime et privée, comprenant son propre corps, on protège aussi de façon accrue ce même individu dans son autonomie vis-à-vis des autres hommes, de leurs pouvoirs et de leurs interventions ;

- pour que l'homme ne soit pas traité comme un pur et simple objet du pouvoir scientifique, pour qu'il soit différent de la chose, inerte ou vivante, et qu'il soit respecté dans sa personne, l'éthique et le droit exigent sa participation volontaire à toute expérimentation,

¹⁷⁴⁹ On peut toutefois relever, ainsi que précisé *supra*, l'existence d'une recherche publique, confiée aux CHU, où s'intègrent les essais cliniques institutionnels.

tout en fixant des limites au volontarisme. C'est pour cette raison que l'adhésion libre et responsable du sujet à l'entreprise scientifique, matérialisée par son consentement, est au centre de la construction de cette loi »¹⁷⁵⁰.

§3. Le retour du « modèle médical »

I) Les modifications issues de la loi de 2004

Du point de vue de la situation juridique de la personne, les modifications postérieures apportées à la loi Huriet vont conduire à de nouvelles confusions. Avec le vote de la loi de santé publique de 2004, se définissent deux catégories :

- la première est constituée des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales » désignées par les termes « recherches biomédicales ». Elles sont régies par l'ensemble des dispositions de la loi du 20 décembre 1988 relatives à la protection des personnes. Les différentes difficultés abordées plus haut sur la nature de la relation de droit existant entre la personne et les acteurs de la recherche demeurent à l'identique dans ce qui constitue le droit commun de la recherche biomédicale ;

- la deuxième catégorie, créée justement pour organiser une dérogation à ce droit commun, englobe les « recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole ». Elle n'est pas soumise aux dispositions du titre deuxième chapitre I à VI du Code de la Santé Publique. Il s'agit bien d'expérimentations cliniques, ou, autrement dit, de recherches biomédicales, mais à l'exception de la nécessité d'un avis consultatif d'un CPP sur le protocole et les modalités d'information des personnes participantes, elles semblent relever, en matière de cadre juridique comme de responsabilité, du droit relatif à la situation de soins où se trouve placée la personne, droit public, concernant le malade usager du service public de soins, droit privé, s'agissant d'un patient suivi en exercice libéral, c'est-à-dire dans le cadre

¹⁷⁵⁰ S. GROMB, La recherche biomédicale sur l'être humain face au droit français, Thèse droit Bordeaux I, 17 janvier 1992.

Les décisions des juridictions en la matière sont peu nombreuses. Mais la question est abordée sous l'angle des poursuites concernant l'infraction « d'avoir pratiqué une recherche biomédicale sur une personne sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci ». « Le législateur a voulu protéger l'intégrité physique et la dignité des personnes sur qui des recherches biomédicales sont pratiquées, en faisant du consentement une décision unilatérale de l'individu libre et éclairé ». C Cass. Crim. 24 février 2009, 08-84436.

initial de la relation de soins où se trouve la personne lorsqu'on lui propose de participer à une telle recherche.

Le consentement qu'elle va exprimer si elle répond positivement est comparable du point de vue procédural, à celui formulé dans la situation de soins, c'est-à-dire exprimé oralement¹⁷⁵¹.

Bien que très proche de la situation de soins, la recherche visant à évaluer les soins courants cadre mal avec l'article L.1110-5 CSP décrivant un droit du malade¹⁷⁵² : « Toute personne a, compte-tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées¹⁷⁵³. S'agissant des soins courants, le caractère de recherche interventionnelle ne coïncide pas avec les expressions « soins les plus appropriés », ou « thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue », puisque la démarche est ici destinée à répondre à une question par un protocole expérimental. Il est fait ici état d'une référence inappropriée traduisant la confusion déjà soulignée maintes fois *supra* entre recherche et exercice de la médecine.

II) Les modifications résultant de la loi Jardé

La loi Jardé va modifier à nouveau les définitions relatives à l'expérimentation clinique sur l'être humain, ou plutôt aux « recherches impliquant la personne humaine ». « Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle » constituent une situation identique à celle des « recherches biomédicales » correspondant aux définitions précédentes, y compris lorsqu'il s'agit d'une personne ne présentant aucune pathologie. Elles correspondent, pour celles portant sur un médicament, aux phases 1, 2 et 3.

« Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments¹⁷⁵⁴ et ne comportent que des risques et des contraintes minimales », bien que peu différentes, en matière de risque et de contraintes, de la situation de soins, n'en sont pas pour autant, telles que

¹⁷⁵¹ Art. 36 « Consentir aux soins », Commentaires du Code de déontologie médicale 3 octobre 2012.

¹⁷⁵² Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002.

¹⁷⁵³ La référence au contrat dans la relation médecin-malade était utile pour définir la nature de la responsabilité du médecin et le délai de prescription qu'elle comportait. La loi prévoit désormais (art. L.1142-1 CSP) une responsabilité fautive, le délai de prescription étant de 10 ans (art. L.1142-28 CSP) à compter de la consolidation du dommage.

¹⁷⁵⁴ L'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine supprimera « ne portent pas sur des médicaments et », permettant ainsi de réaliser ces études « avec » des médicaments.

l'étaient les recherches « soins courants », assimilables juridiquement à la situation de l'exercice en pratique libérale ou à l'exercice hospitalier public. Elles demeurent des « recherches interventionnelles » soumises au dispositif de la loi sur les recherches impliquant la personne humaine.

Différence notable, le consentement sans lequel la recherche ne peut être réalisée, s'il reste pour la première catégorie, lié au formalisme initial (recueilli par écrit après une information résumée dans un document écrit), dans la seconde, s'il doit demeurer exprès, peut être exprimé par oral, comme lors de la relation de soins.

Reste une situation présentant un caractère particulier : « les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance »¹⁷⁵⁵. Elles n'exigent pas de « consentement » exprès mais prévoient un « droit d'opposition ». Peut-on parler à leur propos, *stricto sensu*, de « recherches impliquant¹⁷⁵⁶ la personne humaine ? ». Si oui, d'une façon assurément différente que lorsqu'il s'agit d'une recherche interventionnelle. La question, dans le cas d'une recherche interventionnelle, est celle de l'accès au corps de la personne, dans le but du « développement des connaissances biologiques ou médicales. Celle posée par les recherches non interventionnelles est différente. La définition des recherches non interventionnelles entend que l'on y pratique des actes (sous-entendu « médicaux »), que l'on y utilise des produits (sous-entendu « de santé »), ceux-ci étant pratiqués et utilisés « de manière habituelle » (sous-entendu telle que lors de « l'exercice de la médecine »), c'est-à-dire « sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance », précisions confortant la référence à l'exercice de la médecine¹⁷⁵⁷. Il s'agit d'une « recherche », c'est-à-dire au sens courant « d'un travail fait pour étudier une question, pour trouver des connaissances nouvelles ». Elle est dite non interventionnelle, en ce sens qu'elle n'influe pas sur la relation de soins, mais il s'y pratique des interventions, et elle est entreprise pour le développement des connaissances biologiques ou médicales.

La recherche non interventionnelle consiste à utiliser des informations cliniques recueillies « sans utiliser de procédure supplémentaire de surveillance » sur la « personne physique » d'une « personne humaine ». Rien ne dit que celle-ci est malade, mais est retenue

¹⁷⁵⁵ L'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine va en modifier ainsi la définition : les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

¹⁷⁵⁶ Impliquer : de *implicare*, envelopper, engager dans une action, un processus.

¹⁷⁵⁷ L'exercice de la médecine comporte l'établissement d'un diagnostic ou d'un traitement de maladie (art. L.4161-1 CSP), ou la pratique d'un des actes professionnels prévus par la nomenclature fixée par arrêté du ministre de la Santé.

l'hypothèse que son état nécessite des actes médicaux et des produits de santé, de même que des procédures de diagnostic de traitement ou de surveillance. La seule position attendue de cette personne est qu'elle ne s'oppose pas à l'utilisation dans l'intérêt de la connaissance des informations cliniques recueillies initialement dans son seul intérêt lors des actes médicaux ou des procédures de diagnostic, de traitement ou de surveillance dont elle a pu bénéficier. Sa situation juridique par rapport au couple promoteur-investigateur correspond à la situation de droit où elle se trouvait lorsqu'ont été recueillies les informations utilisées postérieurement dans une démarche de « recherche non interventionnelle », exercice médical privé ou médecine hospitalière publique. Reste à préciser qui va utiliser ces données pour un travail scientifique. Ce peut être le médecin les ayant recueillies. Ce peut être n'importe qui d'autre, même non-médecin. Ce peut être un professionnel sans la moindre relation avec la personne à l'origine des données exploitées. Peu importe, d'ailleurs, que le recueil de ces données soit fait de façon rétrospective ou prospective.

Conclusion de la Sous-section 1

Les différentes analyses produites, s'agissant des rapports de droit de la personne participant à une recherche biomédicale avec le promoteur ou l'investigateur, démontrent que ceux-ci ne sont pas univoques. Il est évident que l'assimilation de cette situation au contrat de soins¹⁷²⁸ se trouve en contrariété avec, d'une part, le fait que dans une recherche la finalité poursuivie n'est pas les intérêts du patient, de l'autre, que la plupart du temps les recherches biomédicales s'effectuent à l'hôpital public.

Le consentement que l'investigateur recueille lorsque la personne accepte de participer à une recherche n'est pas tant un échange de volonté que la condition principale préalable à la mise en œuvre d'une recherche sur celle-ci¹⁷²⁵. Ce consentement est d'ailleurs révocable à tout moment, et la loi n'a pas précisé ce à quoi il engage.

Bien que la loi du 20 décembre 1988 organise une situation de droit public¹⁷²⁵, elle n'en a pas pour autant organisé un service public de la recherche¹⁷⁴⁴. La plupart du temps, cette situation, poursuivant un objectif d'intérêt général, que ce soit le développement des connaissances en biologie et en médecine ou la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité pharmaceutique, résulte de l'initiative privée d'une firme.

Entre public et privé aucune conception ne l'emporte de façon évidente¹⁷⁴².

Il a pu être préconisé, aussi bien pour des raisons de commodités que de questions de responsabilité, d'orienter la relation de la personne participant avec les organisateurs de la recherche vers le droit privé. Ce d'autant qu'à la différence du contrat de soins, le « contrat de recherche » pourrait faire l'objet d'une action en nullité ouvrant sur un dédommagement particulier.

Mais les interrogations relatives à la nature de cette relation tendent à perdre de leur intérêt dès lors que la loi organise un système de responsabilité particulier et renvoie la solution des questions relatives à un éventuel préjudice à la compétence du Tribunal de Grande Instance.

Sous-section 2. La relation investigateur-promoteur

Initialement relation de droit privé conduisant l'expert à délivrer à l'industriel un rapport en échange d'honoraires, la relation entre l'investigateur et son promoteur privé va se modifier en fonction de l'évolution des pratiques. Jusqu'à la mise en place d'une convention réglementairement imposée conduisant le médecin à devenir l'agent de l'hôpital où il exerce, désormais prestataire de service du laboratoire promoteur.

§1. De l'expert clinicien à l'investigateur

1) Un cadre construit sur la réglementation de l'AMM

L'analyse de la relation juridique impliquant l'investigateur et le promoteur de la recherche nécessite de reconsidérer la prestation qui en est attendue par le promoteur. Celle-ci a évolué au cours du temps en fonction des pratiques.

Il s'agissait initialement d'un rapport clinique, rendant un compte descriptif des observations réalisées par un médecin expert agréé lors de l'utilisation sur des patients d'un produit expérimental pour lequel une firme pharmaceutique envisageait une demande de visa.

La directive européenne n° 65/65 du 26 janvier 1965 a conduit les autorités françaises à définir, dans le cadre des AMM, un « protocole applicable aux essais toxicologiques et pharmacologiques des spécialités pharmaceutiques »¹⁷⁵⁸ dont il est précisé : « Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats » précisant les propriétés pharmacologiques du produit. Le protocole applicable doit être réalisé « sous forme d'essais contrôlés », comparatifs, entre le futur produit et un médicament dont « la valeur thérapeutique est communément connue » ou un placebo. La méthode employée « surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable », est celle du double insu. « Les critères adoptés doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique »¹⁷⁵⁹.

¹⁷⁵⁸ Arrêté du 10 août 1976.

¹⁷⁵⁹ Arrêté du 16 décembre 1975.

Au cas où certains experts envisageraient de pallier leur incompétence dans le maniement des biostatistiques, en présentant dans leur rapport un grand nombre d'observations relatives à des patients traités sans procédure particulière¹⁷⁶⁰, l'arrêté précise : « Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté ». Ces dispositions vont considérablement modifier les pratiques en matière d'expertise clinique réalisée pour la construction d'un dossier de demande d'AMM. L'introduction de tests statistiques de plus en plus complexes va rapidement dépasser les modestes connaissances de la plupart des cliniciens.

Dans le cadre des travaux réalisés pour la construction d'un dossier de demande d'AMM, les relations entre laboratoire et expert relèvent, pour certains¹⁷⁶¹, « du mandat : les experts sont choisis par le fabricant, libres d'accepter ou de refuser. Le programme des travaux est déterminé en commun, les honoraires sont librement consentis. Il s'agit d'une opération privée et il convient de considérer l'expert désigné par le fabricant non comme un collaborateur du fabricant ou de l'administration, mais comme un mandataire ». L'expert s'engage à remettre dans le délai convenu à la firme pharmaceutique un rapport détaillé et motivé sur le produit concerné. « Il s'agit d'un mandat de faire pour le mieux, non seulement dans l'intérêt du fabricant, mais aussi dans l'intérêt général ». « Le fabricant et l'expert étant respectivement mandant et mandataire, la responsabilité de l'expert envers le fabricant est de type contractuel »¹⁷⁶².

II) L'intervention grandissante des spécialistes salariés des firmes pharmaceutiques

Les constructions méthodologiques nécessaires à la démonstration et l'évaluation de l'intérêt thérapeutique d'une molécule vont mobiliser des effectifs importants de patients inclus dans la situation expérimentale, au moins lors des phases 3, effectifs dont il conviendra de justifier statistiquement la taille. D'où la mise en place presque obligée d'études multicentriques, chaque étude se réalisant avec la participation de plusieurs investigateurs regroupés autour d'un « *leader* » de la spécialité concernée. Les protocoles d'études, afin que les résultats soient acceptés par les experts des commissions d'enregistrement, se doivent d'obéir à des standards, issus pour la plupart de la *FDA* ... Les essais cliniques, pour toutes ces raisons, sont désormais construits par les départements spécialisés des firmes pharmaceutiques, les protocoles et les tests statistiques étant élaborés, les résultats étant

¹⁷⁶⁰ C'est-à-dire « sans tirage au sort », ni anonymisation du produit testé.

¹⁷⁶¹ F. COUSTOU, *Le visa des spécialités pharmaceutiques*, Librairie Technique 1963, Fasc. 23 : 1-15.

¹⁷⁶² L.F. PERRIN – D. HOCH – M. THOLOT – P. HUGUET, *La responsabilité de l'expert clinicien dans les essais thérapeutiques*, Med. et Hyg. 1984, 42 : 2083-2091.

collectés, analysés, et les rapports rédigés par les salariés des firmes (voire, plus tard, par des sous-traitants). Les rapports seront souvent signés par les investigateurs sans que ceux-ci soient en mesure d'en apprécier les résultats¹⁷⁶².

Le rôle des investigateurs cliniciens se limite, de plus en plus, à la documentation d'observations cliniques sur des cahiers formatés fournis par les entreprises, construites de plus en plus sur le mode de « cases à cocher », pour faciliter leur saisie et leur exploitation informatique.

III) Des obligations réciproques

Lorsqu'il propose à un investigateur de participer à un essai clinique, le promoteur industriel doit lui remettre un nombre important d'informations scientifiques relatives au produit qui sera soumis à expérimentation, contenues dans « la brochure d'investigateur : ensemble des données cliniques et non cliniques concernant le médicament expérimental et qui sont pertinentes dans l'étude de ce produit chez l'homme »¹⁷⁶³, appelée par les professionnels des essais les « pré-requis ». Il met ensuite au point avec lui les conditions de réalisation de l'essai décrites dans le protocole expérimental. L'investigateur s'oblige de son côté à recruter dans l'essai un nombre convenu de personnes correspondant aux critères déterminés par le protocole. Il va devoir, s'agissant des personnes participantes, transformer une relation de soins en relation expérimentale, la question étant ici celle de la légitimité ou non de l'atteinte à l'intégrité physique des personnes concernées dans un objectif qui n'est pas celui des soins.

A la fin de l'essai, les accords passés avec le promoteur peuvent prévoir la rédaction d'un rapport présentant les résultats, mais ceci devient réservé à certains cas précis, car la plupart du temps le rapport est rédigé par des salariés du promoteur.

En échange de sa prestation, il est habituel de prévoir un honoraire versé à l'investigateur, la plupart du temps calculé sur la base du nombre d'observations cliniques à fournir dans les délais prévus et sous la forme demandée par le promoteur.

Que l'investigateur soit ou non le rédacteur du rapport, il a, selon le Code de la déontologie médicale, l'obligation d'en valider le contenu¹⁷⁶⁴. Mais, comme précisé *supra*, dans la grande majorité des essais organisés par les firmes pharmaceutiques, ce sont des

¹⁷⁶³ Directive n° 2001-20 du 4 avril 2001 concernant les Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁷⁶⁴ L'article 15 du Code de déontologie de 1995 dispose : « Le médecin (participant à des recherches biomédicales) doit s'assurer de la régularité et de la pertinence de ces recherches, ainsi que de l'objectivité de leurs conclusions », ce qui s'avère souvent impossible dans les faits.

spécialistes appointés par elles qui rassemblent, vérifient, analysent les données issues de l'essai et rédigent le rapport, comme ils ont rédigé le protocole scientifique proposé aux investigateurs.

Le contrat établi par le promoteur et accepté par l'investigateur est un contrat de droit privé impliquant d'une part l'entreprise, de l'autre le médecin expérimentateur, dans la quasi-totalité des situations avant 1986 un médecin-hospitalier, c'est-à-dire un agent public.

La loi Huriet, les Bonnes Pratiques Cliniques et l'évolution de la législation européenne en matière d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vont avoir une influence importante sur les rapports de droit entre un médecin investigateur et un promoteur industriel¹⁷⁶⁵, puisque la loi Huriet désigne ainsi ces deux acteurs de la recherche.

La loi Huriet identifie en 1988, à côté de la personne qu'elle a pour finalité de protéger, deux acteurs, dont la définition évoluera postérieurement : le promoteur, l'investigateur.

Initialement, « personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche », sans plus de qualification, le promoteur devient, par la loi de 2004, la « personne prenant l'initiative, assurant la gestion d'une recherche et vérifiant que le financement est prévu ».

La définition de 1988 correspondait exactement à la situation d'une entreprise pharmaceutique mettant en place une recherche concernant la mise sur le marché d'un médicament.

La deuxième définition, issue de la loi de 2004 est plus large, et peut s'appliquer à une personne bénéficiant d'autres financements que ses fonds propres, comme par exemple des subventions publiques, des participations d'autres structures ou d'autres institutions. Mais l'initiative lui appartient toujours.

La loi du 5 mars 2012, dite loi Jardé, énonce une troisième définition : « La personne physique où la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur ». La disparition de l'expression « prend l'initiative » remplacée par « est

¹⁷⁶⁵ Dans la présente analyse, le but n'est pas d'entrer dans le détail des relations existant entre un médecin investigateur appartenant au personnel médical d'un hôpital public (PU-PH, PH, praticien à temps partiel, attaché consultant, chercheur titulaire, etc.) réalisant des recherches institutionnelles au sein d'un établissement public promoteur et la direction de ce même établissement ... Ce faisant, il participe aux missions des établissements de santé prévues par l'article L.6111-1 CSP : « Les établissements de santé publics ... peuvent participer à la formation, à l'enseignement universitaire et post universitaire, à la recherche et à l'innovation en santé ». Ceci, dans le cadre de son emploi du temps.

responsable » peut s'appliquer à une structure semblable à la précédente, mais l'initiative va venir d'ailleurs, d'un projet proposé par un investigateur, un chercheur institutionnel le plus souvent¹⁷⁶⁶.

L'investigateur est « la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche ». La définition se complètera des précisions suivantes : il s'agit, initialement, d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée, travaillant dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai (pour les essais sans bénéfice individuel direct, le lieu de réalisation doit être autorisé à cet effet), et compatible avec, d'une part la rigueur scientifique, de l'autre la sécurité des personnes. La direction et la surveillance ne se délèguent pas, mais l'information de la personne et le recueil de son consentement peuvent être réalisés par l'investigateur « ou un médecin qui le représente ».

Le fait que l'investigateur « dirige et surveille » la recherche est dans le droit fil de l'indépendance technique et déontologique du médecin¹⁷⁶⁷. L'investigateur, vis-à-vis du promoteur¹⁷⁶⁸ ne peut se trouver dans une position subordonnée telle que sa liberté de jugement ou d'action soit obérée ou contrôlée.

Afin de faciliter la recherche dans certains domaines et pour tenir compte des réalités, pour les recherches en odontologie, un tandem composé d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin assure le partage du rôle d'investigateur. Dans les sciences du comportement humain, si l'investigateur médecin surveille, la direction de la recherche peut être conjointement exercée par une personne qualifiée. Dans certaines structures de recherche publique par exemple, un directeur de recherche n'est pas nécessairement médecin. La loi de 2004 a tenu compte du fait que la maïeutique relève souvent de l'activité de sage-femme, laquelle peut être investigateur à la place d'un médecin.

La loi de 2012 crée la catégorie de « recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales ». Dès lors que celles-ci n'ont aucune influence sur la prise en charge médicale, elles peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'une « personne qualifiée ». Il en est de même pour les recherches non interventionnelles.

¹⁷⁶⁶ Art. L.1121-1 CSP.

¹⁷⁶⁷ Art. 5 Code de déontologie : « Le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit ».

¹⁷⁶⁸ Le contrat relatif à la recherche passé entre le promoteur et l'investigateur doit être soumis pour avis à l'Ordre des médecins, que ce soit selon le Code de déontologie ou l'article L.4113-6 CSP.

§2. L'investigateur, un travailleur indépendant

Agent public, la plupart du temps, mais agissant à la demande et pour le compte d'une firme pharmaceutique dans beaucoup des essais qu'il entreprend, le médecin investigateur se trouve dans une situation paradoxale.

I) La fonction d'investigateur est une activité privée

Ayant pour but, non d'organiser les recherches biomédicales mais la protection des personnes qui s'y prête, la loi Huriet comme les textes postérieurs ont laissé le soin aux promoteurs et aux investigateurs d'organiser entre eux le contrat de recherche organisant leurs rapports¹⁷⁶⁹. Le contrat de recherche biomédicale obéit au principe général de la liberté contractuelle (ou tout au moins « a obéi », jusqu'au décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016¹⁷⁷⁰ qui organise un cas particulier (voir plus loin).

La recherche est soumise à des conditions de validité susceptibles de suspendre ou de rendre sans objet le contrat. Initialement, les recherches ayant fait l'objet de l'avis défavorable d'un CCPPRB « ne peuvent être mises en œuvre avant un délai de deux mois » à compter de la réception de l'avis défavorable par l'autorité compétente. A tout moment, l'autorité compétente peut suspendre ou interdire la recherche.

Par la loi de 2004, une recherche biomédicale va nécessiter d'une part l'avis favorable d'un CPP¹⁷⁷¹, de l'autre l'autorisation de l'administration compétente. Le contrat de recherche ne devient effectif qu'à ces conditions. Initialement, c'est l'investigateur (l'investigateur coordonnateur, en cas de recherche multicentrique) qui saisissait le CCPPRB, et le promoteur qui faisait part à l'autorité compétente de son intention de recherche. A l'inverse, la loi de 2004 prévoit que c'est au promoteur de saisir le CPP, démarche maintenue par la loi de 2012. Il en est de même pour la demande d'autorisation à l'autorité compétente lorsqu'elle est requise. En outre, « lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en œuvre ». Le directeur a, statutairement, la possibilité de

¹⁷⁶⁹ L'hypothèse du promoteur-investigateur, initialement objet d'une analyse juridique, s'est heurtée dans les faits à la lourdeur administrative et économique des obligations incombant au promoteur, ne serait-ce que celle du contrat d'assurance particulier.

¹⁷⁷⁰ Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé.

¹⁷⁷¹ Art. L209-12 CSP.

Dans son avis, le CPP se prononce (ou devrait se prononcer) sur la qualification de l'investigateur.

s'opposer, mais la loi ne prévoit pas que le déroulement de la recherche soit conditionné par son autorisation¹⁷⁷².

Le contrat de recherche biomédicale¹⁷⁷³ est, par nature, un contrat *intuitu personae* au regard de l'investigateur. Il s'agit d'un contrat de droit privé. Les obligations qui en naissent sont, d'une part celles qui sont déterminées librement par les parties (notamment les honoraires versés par le promoteur à l'investigateur), de l'autre celles qui résultent de la loi ou de la réglementation, tout particulièrement s'agissant des BPC. Ces dernières sont souvent explicitement référencées dans les contrats de recherche, bien qu'on puisse les considérer comme incluses de plein droit.

II) Une situation juridiquement ambivalente

Les industriels du médicament se sont préoccupés de préciser la situation des investigateurs au regard des règles fiscales et sociales des contrats de recherche¹⁷⁷⁴, ce, afin que ceux-ci ne puissent pas être considérés comme des salariés de l'entreprise¹⁷⁷⁵. S'agissant des essais réalisés avec la participation de médecins investigateurs exerçant en pratique libérale, la situation est simple. Elle se complique lorsque l'investigateur exerce dans un établissement public de soins.

La réalisation d'un essai clinique par un investigateur agent public pour le compte d'un promoteur privé est licite, sous la réserve d'une information du responsable de l'établissement et d'une autorisation de cumul. Elle s'exerce dans un cadre distinct de l'activité réalisée pour le compte de l'hôpital. Elle peut être qualifiée de prestation de service par un contrat de droit privé. Elle va donner lieu au paiement d'une rémunération distincte du traitement perçu par le médecin en qualité d'agent du service public¹⁷⁷⁶. Cette rémunération

¹⁷⁷² Conséquence réglementaire (art. R.1121-4 CSP), une convention doit être conclue entre le promoteur et le représentant légal de l'établissement pour la prise en charge des frais liés à la recherche.

¹⁷⁷³ Afin de faciliter la mise en place d'essais cliniques dans les CHU, le LeEM et la conférence des directeurs généraux de CHU, avec la Fédération hospitalière de France, ont mis en place une convention type et une grille de surcoûts « standardisées » LeEM direction des affaires scientifiques. Circ. n° 08-0297 01/07/08.

¹⁷⁷⁴ SNIP, Guide pratique des contrats de recherche médecins, industrie pharmaceutique, associations 7 mai 1999.

¹⁷⁷⁵ Dans un arrêt du 16 janvier 1992, la Cour de Cassation a confirmé le statut de travailleur indépendant des investigateurs.

¹⁷⁷⁶ Bien que le décret n° 84-131 du 24 février 1984 portant statut des praticiens hospitaliers entende limiter les rémunérations autres que les émoluments mensuels, ces limitations ne s'appliquent pas, en particulier aux « expertises et consultations, à la demande soit d'une autorité administrative ou judiciaire, soit de personnes ou d'organismes privés ».

Le décret n° 82-1149 du 29 décembre 1982 portant diverses mesures statutaires en faveur des praticiens à temps plein des établissements hospitaliers publics, mentionne en son article 11 : « Les praticiens à plein temps hospitaliers et hospitalo-universitaires peuvent, après accord du directeur de l'établissement, consacrer une demi-journée par semaine à des activités extérieures à leur établissement d'affectation à condition que ces activités présentent un caractère d'intérêt général au titre des soins de l'enseignement ou de la recherche. Cette activité

est évaluée en fonction d'un nombre d'observations cliniques exploitables à collecter pour le promoteur dans un délai précisé. Elle est qualifiée d'honoraires, impliquant l'immatriculation du médecin agent public comme travailleur indépendant¹⁷⁷⁷. Le cumul de la rémunération des médecins au titre de leurs activités hospitalières avec des honoraires résultant de contrats de droit privé est régi par les règles relatives au cumul d'activités et d'expertises des praticiens hospitaliers et celles portant obligations des fonctionnaires¹⁷⁷⁸. Il appartient à l'entreprise versant les honoraires de s'assurer que le bénéficiaire est en règle au regard des dispositions du Code du Travail et, notamment, celles concernant la lutte contre le travail dissimulé¹⁷⁷⁹.

L'objet du contrat est défini par le protocole scientifique qui se trouve en être partie intégrante. Le Tribunal de Grande Instance de Paris¹⁷⁸⁰ s'est prononcé pour une interprétation stricte des termes d'un contrat liant le promoteur d'une recherche biomédicale et l'investigateur. « Cette rigueur permet de maintenir l'activité d'expérimentation dans le cadre fixé au départ, et d'éviter tout emportement ou dérive dus à un enjeu scientifique ». Il s'agissait, en l'espèce, des critères d'inclusion de patients définis par le protocole de la recherche. Le tribunal de grande instance a jugé que ce contrat « n'autorisait pas l'investigateur à en interpréter les conditions strictes relatives à l'inclusion des malades qu'il soignait, ni, par suite, à exiger la délivrance des produits fût-ce à titre compassionnel ».

Il n'existe aucun lien de subordination entre le promoteur et l'investigateur. L'activité de ce dernier a un caractère libéral. L'investigateur mène donc librement et selon ses choix scientifiques les travaux faisant l'objet du contrat. Il doit faire son affaire des obligations et des formalités découlant de son statut de travailleur indépendant.

peut donner lieu à rémunération. Une convention entre l'hôpital et les organismes concernés définit les conditions d'exercice et de rémunération de cette activité.

Le décret n° 87-788 du 28 septembre 1987 relatif aux assistants des hôpitaux énonce une latitude similaire.

¹⁷⁷⁷ Sous réserve d'obtenir une autorisation préalable, le fonctionnaire (ou l'agent public) peut, sous conditions, cumuler un emploi public avec la réalisation d'expertises, l'exercice de la fonction de consultant, la dispensation d'un enseignement. La participation à ces activités ne peut amputer de plus de 20 % le temps de travail.

Selon la Cour d'Appel de Paris (arrêt du 29 mars 1990), l'honoraire « doit représenter la rémunération d'un service rendu, en tenant compte de la difficulté de l'affaire, du temps passé, des diligences intellectuelles et matérielles qui ont été nécessaires, ainsi que du résultat obtenu. Il peut être également tenu compte de la notoriété ».

¹⁷⁷⁸ Art. 3 du décret-loi du 29 octobre 1936.

Les aspects relatifs au dessaisissement d'honoraires, ou à l'intervention d'une association relevant de la loi de 1901 intervenant entre l'investigateur et le promoteur ne sont pas abordés ici.

¹⁷⁷⁹ Art. L.324-10 CT applicable à l'époque : « L'exercice à but lucratif d'une activité de prestation de service par toute personne physique ou morale qui s'est soustraite intentionnellement ... aux déclarations qui doivent être faites aux organismes de protection sociale ou à l'administration fiscale ».

¹⁷⁸⁰ TGI 4 octobre 1995, JCP 1996, II, 22615. Cité in J.P. DUPRAT, *Jeux de normes dans la recherche biomédicale*, Publications de la Sorbonne 2002, p. 152. Cité in C. LABRUSSE-RIOU, *Aux frontières du contrat : l'expérimentation biomédicale sur des sujets humains*, Recherches et Travaux du RED&S 1998, vol. 5 : 335-359.

La propriété des résultats mérite des précisions¹⁷⁸¹, de même que les obligations de secret concernant la nature des produits expérimentés, les résultats et les éventuelles publications.

L'investigateur détermine lui-même l'organisation et la réalisation de la recherche dans des locaux distincts de ceux de l'entreprise, ce qui va dans le sens d'une absence de liens de subordination avec le promoteur¹⁷⁸². Les contrôles réalisés dans le cadre des BPC ne doivent pas s'interpréter dans le sens d'une dépendance¹⁷⁸³.

La situation de recherche biomédicale entreprise par un médecin hospitalier au sein d'un établissement public à l'initiative d'une firme pharmaceutique constitue néanmoins un conflit d'intérêts caractérisé¹⁷⁸⁴. Ce médecin exerce simultanément plusieurs fonctions susceptibles de mettre en concurrence les intérêts dont il a statutairement la charge avec des intérêts particuliers.

Ayant pour mission statutaire de consacrer l'intégralité de son temps de travail aux fonctions dévolues par la loi au service public de soins, il va consacrer des heures, des moyens et du personnel infirmier public au service de cette firme pharmaceutique, laquelle le rémunère pour cette activité privée au sein de l'hôpital. Il va utiliser des patients usagers du service public qui lui sont confiés afin de recevoir des soins pour recueillir des informations scientifiques, lesquelles vont devenir la propriété de cette firme pharmaceutique. Il va accroître ses revenus au prorata du nombre de patients inclus par lui dans l'essai clinique¹⁷⁸⁵.

Cette situation de conflit d'intérêts va être abordée par les autorités compétentes et la communauté médicale selon les stratégies de régulation habituelles, les recommandations de bonne conduite, de nature éthique, ou des dispositions législatives ou réglementaires telles que l'interdiction de certaines formes d'activités, la surveillance et l'encadrement des comportements (BPC par exemple) et la sanction des agissements pénalement définie comme

¹⁷⁸¹ Mais nous n'étudierons pas plus avant cette question complexe.

¹⁷⁸² Cette analyse ne vaut pas lors des recherches institutionnelles.

¹⁷⁸³ C.Cass. 27 février 1986, laboratoire Diamant « L'investigateur n'est pas le salarié du promoteur ».

¹⁷⁸⁴ J.P. DEMAREZ, *Liens et conflits d'intérêts*, Lettre du Pharmac. : 2011, 28,1 : 28-30 ; 2014, 28,4 : 140-143. D. THOUVENIN, Les conflits d'intérêts du médecin hospitalier public, investigateur en France, Les conflits d'intérêts à l'hôpital public : le débat, Presses de l'EHESP 2015, p. 137-159.

¹⁷⁸⁵ L'article L.4113-6 CSP (recodifié par l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 en L.1453 CSP), prohibant la perception d'avantages de la part d'entreprises commercialisant des produits pris en charge par la sécurité sociale aux professionnels de santé, ne s'applique pas aux avantages prévus lorsque des conventions passées entre les membres de ces professions et les entreprises, dès lors que ces conventions ont pour objet explicite et but réel des activités de recherche ou d'évaluation scientifique, sont soumises pour avis à l'Ordre compétent, notifiées au responsable d'un établissement de santé où elles seraient effectuées, même partiellement, et que la rémunération « n'est pas calculée de manière proportionnelle au nombre de prestations ou produits prescrits commercialisés ou assurés », ce qui exclut les honoraires proportionnels au nombre de visites ou de consultation.

punissables. S'ajoute l'autorisation du doyen de la Faculté de médecine dans le cas des PU-PH.

Les pouvoirs publics, en organisant les procédures d'AMM des spécialités pharmaceutiques, n'ont pas méconnu ce conflit mais ont mis en place, progressivement, les conditions d'un compromis social tenant compte de l'intérêt général, des intérêts privés et de la protection des personnes se prêtant à la recherche.

III) La convention entre l'hôpital et le promoteur

Dès 1983 la direction des affaires médicales et celle des finances et de l'administration générale de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris avaient rédigé une convention¹⁷⁸⁶ destinée à permettre à l'établissement hospitalier où avait lieu une expertise de percevoir, de la part de la société pharmaceutique organisatrice, une indemnité destinée à compenser les coûts induits, pour l'hôpital, par la réalisation de l'expertise. Cette convention permettait l'évaluation des fournitures de matériel, de prestations diverses, de la mise à disposition de personnel, et de la réalisation d'examen paracliniques.

L'idée était intéressante mais s'est heurtée au fait que les experts sollicités par les firmes omettaient généralement d'informer la direction de leur hôpital de la mise en place d'un essai clinique de médicaments dans leur service et sous leur direction.

La loi du 20 décembre 1988 étant restée muette sur cette question, le décret « d'application » du 27 septembre 1990¹⁷⁸⁷ dispose : « Les objets ou matériels, ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R.5123 CSP sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur. Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuelles fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge. Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant de l'établissement ».

¹⁷⁸⁶ AP-HP, convention type relative aux expertises médicales, 14 février 1983.

¹⁷⁸⁷ Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, art. R.2038.

L'article L.365-1 CSP dans sa formulation initiale¹⁷⁸⁵ visant à prohiber les avantages procurés de façon directe ou indirecte par les entreprises pharmaceutiques aux professions médicales, dispose que cette interdiction ne s'applique pas aux avantages prévus par convention passée entre les membres des professions médicales sous trois conditions, dont particulièrement celle-ci : « lorsque les activités de recherche ou d'évaluation sont effectuées, même partiellement dans un établissement de santé, que la convention soit notifiée au responsable de l'établissement par l'entreprise promoteur ». Suite aux changements législatifs relatifs aux conflits d'intérêt dans le monde de la santé, le syndicat représentatif des industriels va s'efforcer d'établir une convention type, notamment par un protocole d'accord signé avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris en juillet 1993¹⁷⁸⁸. La convention est établie entre le promoteur et le directeur de l'hôpital, cite l'investigateur, qui sera signataire de la convention sans que celle-ci ne se prononce sur les honoraires que le promoteur lui versera, lesquels font l'objet d'une convention distincte, entre le promoteur et l'investigateur. Il s'agit là d'une rémunération, la prohibition visant, elle, des avantages, ce qui n'est assurément pas la même chose.

Un accord similaire sera postérieurement conclu entre le syndicat de l'industrie pharmaceutique, la conférence des directeurs généraux de CHU, sous les auspices de la Fédération hospitalière de France, le 26 mars 2003.

L'investigateur n'est plus signataire de cette convention type. Il s'agit toujours de la « prise en charge par le promoteur des frais supplémentaires supportés par un établissement hospitalier pour la réalisation d'une recherche ». La création, en mars 2007, du CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé)¹⁷⁸⁹ conduit à un nouvel accord pour une durée de 4 ans. Le CeNGEPS a pour but de favoriser les études cliniques à promotion industrielle dans les établissements hospitaliers. Il va s'introduire sous forme de facilitateur dans les accords entre les industriels et les CHU, l'industriel lui versant, pour chaque protocole, une contribution égale à 7,5 % du surcoût généré par l'utilisation de moyens hospitaliers pour la réalisation de sa recherche.

Une nouvelle convention LeEM-CeNGEPS-APHP est présentée le 11 octobre 2010, toujours dans le but de prise en charge des surcoûts liés aux recherches et supportés par les hôpitaux. Cette convention type n'est plus, comme la précédente limitée aux CHU, mais s'étend aux « établissements de santé », en accord avec la loi Hôpitaux patients santé-territoires de juillet 2009.

¹⁷⁸⁸ Loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social.

¹⁷⁸⁹ Le CeNGEPS est un groupement d'intérêt public créé sous forme d'un partenariat entre les Délégations Inter-régionales à la recherche clinique, l'INSERM, le LeEM, l'AFSSAPS, la FHF, la Fédération des centres de lutte contre le cancer, et l'association de la conférence des présidents d'universités pour la recherche.

§3. Le contrat unique, solution des conflits

d'intérêts ?

Mais le ministre de la Santé va, pour le cas des médecins hospitaliers, modifier la situation, en imposant que la convention de recherche s'établisse directement entre la firme et l'établissement hospitalier public. La recherche privée est ainsi réalisée en prestation de service par l'établissement public lui-même, à titre accessoire de ses activités publiques. C'est le sens de la loi sur l'innovation et la recherche¹⁷⁹⁰ de 1999 et de la circulaire concernant les coopérations des personnels de recherche avec les entreprises¹⁷⁹¹.

Lorsque la recherche envisagée a la nature de « recherche à finalité commerciale », au sens auquel conduit l'article L.1121-16-1 CSP¹⁷⁹², le contrat de recherche est désormais établi directement « entre le représentant légal du lieu de recherche et le représentant légal du promoteur de la recherche ». Cette convention est dénommée convention unique¹⁷⁹³. Elle est exclusive de tout autre contrat à titre onéreux conclut pour la recherche à finalité commerciale dont il s'agit dans l'établissement de santé, la maison ou le centre de santé concerné.

La convention peut prévoir des contreparties « au titre de la qualité escomptée des données issues de la recherche biomédicale » versées par le promoteur. Ces contreparties « peuvent » être, pour tout ou partie, directement versées « à une structure tierce distincte, participant à la recherche mais ne relevant pas de l'autorité du représentant légal » de l'établissement de soins où se déroule la recherche.

Mais cette structure tierce doit répondre à trois conditions :

- « elle est désignée par le représentant légal de l'établissement, conformément au droit de la commande publique, s'il y a lieu ;

¹⁷⁹⁰ Loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche (art. 19-1).

¹⁷⁹¹ Circulaire du 7 octobre 1999 relative à la mise en œuvre de la loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche concernant les coopérations des personnels de recherche avec les entreprises.

Instruction DGOS/PF 4/2014/195 du 17 juin 2014 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé.

¹⁷⁹² « On entend par recherches à finalité non commerciale, les recherches dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives, qui poursuivent un objectif de santé publique et dont le promoteur ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou commercialisent les produits objets de la recherche ».

¹⁷⁹³ Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé.

- elle dispose d'une gouvernance qui soit propre à la prémunir, ainsi que ses dirigeants, d'un risque de mise en cause de leur responsabilité, notamment au risque de conflit d'intérêts ou de la violation des principes et règles de protection des personnes participant à la recherche ;

- elle utilise les fonds reçus du promoteur à des fins de recherche ».

Le représentant de la tierce personne morale, lorsqu'elle existe, est partie à la convention.

L'investigateur responsable de la recherche, quant à lui, « vise la convention attestant ainsi qu'il en a pris connaissance ».

Se règle ainsi, par la disparition des honoraires d'investigateur, la situation de conflits d'intérêt évoquée *supra*, du moins au regard de sa dimension pécuniaire, qui n'est toutefois pas la seule à prendre en considération. Il s'agit, entre l'entreprise promoteur et l'établissement public d'un contrat commercial aux termes duquel l'un confie à l'autre l'exécution d'une recherche biomédicale.

L'établissement prestataire effectue le travail avec son propre personnel, sous sa responsabilité technique et les moyens d'exécution de son choix.

Les expérimentations de médicaments nouveaux entrent désormais dans les missions susceptibles d'être confiées à titre accessoire aux établissements de soins. L'activité d'investigateur cesse, dans ce cas, d'être une activité de caractère privé, indépendante des fonctions hospitalières du médecin qui l'entreprend.

Le fait que puisse être versées des incitations financières à la qualité, est-il compatible avec les dispositions de l'article L.1453-5-CSP ? Mais celles-ci visent en l'espèce « à simplifier et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé en mettant en place un contrat unique intégrant les honoraires d'investigateurs et d'augmenter le nombre d'essais cliniques proposés à la France¹⁷⁹⁴. Il s'agit d'une mesure de simplification administrative qui doit conduire à la réduction des délais de mise en œuvre des essais cliniques au sein des établissements de santé et ainsi redonner de la

¹⁷⁹⁴ Mesure 19 : Simplification administrative prioritaire de convention unique dans les établissements de santé, Industries et technologies de santé, Conseil stratégique des industries de santé, Comité stratégique de filière industries et technologies de santé, 1^{er} Ministre, 5 juillet 2013.

compétitivité à la France pour la R&D¹⁷⁹⁵ des industries de santé. « Cette mesure doit renforcer l'attractivité française et l'excellence de sa recherche médicale ».

La mesure 19 envisage pour cette convention unique, l'intégration « des surcoûts de l'essai, des honoraires d'investigateurs et le personnel ». Elle prévoit également, s'agissant des honoraires d'investigateurs « une sanctuarisation (par l'établissement via une fondation hospitalière ou tout autre moyen ...) avec un retour vers le centre réalisateur ». Ce à quoi correspond la structure tierce distincte.

Il est intéressant de rappeler ici cette proposition exprimée, en 1980, par le Conseil National de l'Ordre des Médecins, recommandant que les essais commandés par l'industrie pharmaceutique ne fassent pas l'objet d'une rémunération particulière, et soient inclus dans la mission de recherche attribuée au service public hospitalier. Une convention serait alors passée entre le centre hospitalier et le laboratoire pharmaceutique, fixant le montant de cette rémunération et son attribution à l'hôpital¹⁷⁹⁶, et les modalités de prise en charge des frais d'examens occasionnés par ces essais.

¹⁷⁹⁵ R&D : activités de Recherche et Développement.

¹⁷⁹⁶ J. CHEYMOL, Nécessité et limites des essais du médicament sur un sujet non directement bénéficiaire de l'expérience, Bulletin de l'ONM, mai 1980, 233 : 751-764.

Conclusion de la Sous-section 2

Dans un récent rapport, l'Académie de médecine¹⁷⁹⁷ constate, en parallèle avec la convention unique et « la disparition des contreparties destinées aux investigateurs », une forte démotivation de ceux-ci. « Les investigateurs ont été les grands perdants du contrat unique signé entre les promoteurs industriels et les DRCI. En effet, les investigateurs ont perdu les bénéfices qu'ils pouvaient avoir des essais cliniques à promotion industrielle, en termes de souplesse financière pour leurs services (équipements médicaux, informatique, bureautique, gestion de base de données...) ou leurs collaborateurs (inscription et prise en charge à des congrès, à des formations) », sans oublier la perte de leurs honoraires personnels qui, après tout, n'étaient pas illégitimes.

Les investigateurs exerçant en médecine libérale peuvent, en revanche, continuer à percevoir des honoraires pour leur participation aux recherches entreprises par les firmes pharmaceutiques.

¹⁷⁹⁷ Académie nationale de médecine, La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle, 12 juin 2018, p. 15.

CONCLUSION PARTIE 3

Ainsi la pratique a-t-elle pu permettre de pointer certaines difficultés ponctuelles d'application de la loi dite Huriet. Elles ont fait l'objet d'amendements ciblés ne remettant pas en cause l'apport majeur de ce texte, la séparation de l'activité de recherche biomédicale, mise en œuvre dans l'intérêt général sur des populations de la pratique de la médecine s'adressant à titre individuel à un malade donné.

Mais les conditions présidant à l'autorisation des recherches, organisant la protection des personnes participant contre les risques inhérents à la recherche vont apparaître fort contraignantes aux investigateurs. Ceci, dès lors qu'il s'agira des recherches qu'ils entreprennent dans le cadre de leurs activités institutionnelles, étant entendu que dans ce cas, l'investigateur se retrouve face à des obligations prises en charge par le promoteur industriel lorsque les essais cliniques s'inscrivent dans le cadre d'une AMM.

La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 va aboutir, nous l'avons vu, à une séparation caricaturale entre les recherches biomédicales portant sur le médicament, c'est-à-dire destinées à mettre en évidence les propriétés pharmacologiques d'un produit donné, et celles intitulées « relatives aux soins courants ». Cette séparation, mise en place consécutivement à l'intervention des représentants des promoteurs institutionnels, a pour conséquence de cantonner le droit commun des recherches biomédicales aux seules expérimentations à promotion industrielle, et d'en dispenser les essais institutionnels, sous le prétexte que ceux-ci sont dépourvus de préoccupations commerciales. Les modalités de protection des personnes, dans cette deuxième catégorie, sont celles du droit commun de la médecine, en fonction du statut de l'investigateur, tout particulièrement s'agissant de l'information, du consentement et de la responsabilité recherchée en cas de dommage résultant de la recherche.

Ce régime dérogatoire va paradoxalement manquer son but du fait de l'incompréhension par les investigateurs de ce qu'est susceptible de recouvrir le concept de soins courants.

De nouvelles interventions catégorielles vont conduire à une nouvelle loi, dont a été décrite la construction baroque, cadre juridique prétendument unique, contenant trois catégories de recherches « impliquant la personne humaine » ayant chacune leurs particularités. Avec de l'une à l'autre des obligations différentes, conformes à l'ancienne législation des recherches biomédicales résultant de la loi de décembre 1988 et des Bonnes Pratiques Cliniques pour les expérimentations à finalité commerciale, et des dérogations concernant tout à la fois l'expression du consentement, l'intervention de l'autorité compétente et l'application des Bonnes Pratiques Cliniques en faveur des recherches institutionnelles,

c'est-à-dire celles « ne présentant que des risques et des contraintes minimales », nouvelle façon de définir les anciennes évaluations des soins courants. Toutefois, il a pu être démontré que cette évocation du risque pour différencier les différentes catégories n'était pas pertinente, au regard du concept même de risque en médecine. Elle a l'inconvénient de faire réapparaître la confusion antérieure entre recherche et pratique des soins. La loi n'organise plus la protection des personnes, mais définit principalement des catégories de recherche, où la protection devient non plus une finalité mais une conséquence.

Quant à l'inclusion dans cette nouvelle loi des études dites non interventionnelles, il est constaté que la catégorie ainsi constituée ne vise pas l'utilisation d'organismes humains par des investigateurs, mais l'interprétation de données recueillies au cours de l'exercice médical. Il s'est agi là d'une pure mesure conjoncturelle, ayant pour seule finalité de permettre, par l'avis préalable d'un CPP, la publication des résultats de ce type d'étude dans les revues médico scientifiques internationale, et prise à la demande des chercheurs institutionnels.

Le cadre normatif des recherches biomédicales a donc évolué vers la création de deux régimes distincts. Cette évolution a entraîné un changement également dans la mission dévolue aux comités de protection, mission faisant l'objet de deux interprétations contradictoires, celle des praticiens, celles des juristes, et dans la définition des relations juridiques organisées dans le cadre de l'expérimentation humaine.

A vrai dire, la doctrine peine à définir la situation de la personne participant à une recherche, le concept de contrat de recherche n'emportant pas l'adhésion, mais l'évocation d'un contrat similaire au contrat de soins étant préféré par certains comme susceptible de mieux défendre les intérêts d'un participant. Cet argument est toutefois de peu de poids dès lors que la loi règle par un régime particulier les modalités de réparation d'éventuels dommages résultant de la recherche.

La situation juridique de l'investigateur a connu une évolution à vrai dire inattendue. L'expert clinicien devenu investigateur exerçait au sein de l'établissement public une activité privée justifiant des honoraires dès lors qu'il réalisait un essai clinique à promotion industrielle. Du fait de la mise en place d'une « convention unique » établie entre la firme pharmaceutique et l'établissement hospitalier, il n'est plus qu'un agent exerçant pour le compte de l'établissement devenant, lui, le prestataire de service de l'industriel, et ne percevra plus d'honoraires.

Toutefois, dans le cadre des essais institutionnels, il participe à cette activité de recherche qui incombe aux hôpitaux dans le cadre de son statut d'agent public. En échange de son traitement.

CONCLUSION GENERALE

Le présent travail visait à analyser la dynamique de construction et d'interprétation des règles applicables à l'expérimentation clinique des médicaments, que ce soit dans le cadre de leur commercialisation ou dans l'étude des stratégies thérapeutiques utilisant des spécialités présentes sur le marché. Ont été prises en compte les règles juridiques étatiques en vigueur, mais également d'autres règles auxquelles les professionnels des essais cliniques s'accordent à donner un caractère normatif.

Il s'agissait, de notre point de vue, du seul cheminement capable d'appréhender la complexité de l'objet de notre recherche, comportant trois dimensions : les conditions de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques, le développement des connaissances scientifiques en pharmacologie et en thérapeutique, et les dispositions relatives à la protection des personnes exposées à une situation d'expérimentation.

Dans cette triple perspective nous nous trouvions confronté à une pluralité de normes que l'adoption de règles de droit n'avait pas fait disparaître. Le but de notre recherche était alors de fournir une grille de lecture permettant de comprendre l'ordonnancement et les logiques des systèmes de régulation existants.

C'est dans ces directions que nous nous inscrivons en présentant, dans cette conclusion générale :

- Section 1 : une discussion utilisant la méthode de recherche retenue.
- Section 2 : des hypothèses d'évolution des règles de droit liées à l'évolution des pratiques en matière de recherche clinique.

Section 1. Pertinence et limites de la méthode utilisée

Cette analyse nécessite, tout d'abord, de valider la pertinence et les limites de la méthode employée (§1), puis d'identifier ses apports pour la compréhension du phénomène étudié, ici la régulation de l'expérimentation clinique (§2) pour enfin proposer un modèle restituant ses principales caractéristiques dans ses deux finalités principales, l'obtention de données fiables et robustes, le respect de la dignité, des droits et de la sécurité des personnes participant à une expérimentation clinique.

§1. Particularités de la méthode

La spécificité de cette recherche a été de compléter la méthode classique de l'analyse juridique par la prise en compte de créations normatives « extra-juridiques », définies antérieurement, énoncées de façon parallèle ou complémentaire aux dispositions législatives. Il est possible d'identifier, en matière de protection des personnes, des recommandations éthiques et, s'agissant de la qualité des données produites, des bonnes pratiques professionnelles. On ne peut, dans l'analyse de la dynamique de construction des normes, négliger l'impact des interprétations faites par les différents acteurs intervenant dans cette activité scientifique, qui ne vont pas manquer d'influer sur la mise en application des règles et sur leur évolution. On peut ainsi identifier différentes étapes qu'il importe de remettre en perspective, les intérêts et les enjeux en question variant d'une étape à l'autre.

A chaque fois, la compréhension des raisons de l'évolution est facilitée par l'identification des buts poursuivis, des forces en présence, l'analyse des pratiques et les conceptions dominantes.

L'étude approfondie de l'ensemble de ces éléments nécessite une approche contextualisée, montrant comment les textes applicables ont été produits et ont évolués. Ainsi apparaît cette dynamique de construction et d'interprétations, objet du présent travail. Ceci conduit à prendre en considération, à côté des règles appartenant à l'ordre juridique et de leur analyse, l'évolution de la déontologie médicale, les points de vue des experts en « droit médical », les prises de position des professionnels des différentes spécialités, voire à remonter à des publications émanant d'auteurs états-uniens, ou à la réglementation émanant de la *FDA*.

§2 Eléments pris en compte dans l'analyse

1. Les premières dispositions relatives à l'expérimentation clinique existant en droit français sont celles décrivant les conditions d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques¹⁷⁹⁸, transposant les directives¹⁷⁹⁹ organisant cette autorisation administrative dans la Communauté Européenne.

¹⁷⁹⁸ Arrêté du 16 mai 1972 fixant le protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

Le dossier constitué par la firme pharmaceutique demandant à l'autorité compétente (à cette époque, le ministre, par le truchement de la Direction de la Pharmacie et du Médicament) la possibilité de commercialiser un candidat médicament doit comporter une expertise clinique de celui-ci. Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent nécessairement s'effectuer sous forme « d'essais contrôlés ». « Il peut parfois s'avérer plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue plutôt qu'à l'effet placebo »¹⁷⁹⁸

L'arrêté retient que la manière dont ces essais sont réalisés « varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique ». Mais, « dans la mesure du possible, surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode du double insu ».

Dans sa partie « conduite des essais », l'arrêté précise : « Si, pour déterminer l'effet thérapeutique, des méthodes statistiques doivent être utilisées, les critères adoptés au cours des essais doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté ».

Les dispositions réglementaires rappelées ci-dessus traitant de la méthodologie de l'essai contrôlé emploient, d'un point de vue grammatical, la forme peu usitée du conditionnel. L'interprétation qui en sera faite par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché conduira rapidement à en considérer la prise en compte comme une obligation faite aux firmes pharmaceutiques conduisant un dossier de demande d'AMM. La partie clinique de celui-ci doit en effet permettre aux membres de la commission de se faire « une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable [de l'adéquation de] la spécialité aux critères de délivrance de l'AMM ». Les démonstrations « qui ne sont pas étayées scientifiquement ne peuvent être acceptées comme preuves valables »¹⁷⁹⁸.

L'application de la méthode de l'essai contrôlé en double insu deviendra alors une garantie de la bonne appréciation du rapport bénéfice/risque du produit concerné à partir de la population exposée à la thérapeutique expérimentale¹⁸⁰⁰.

¹⁷⁹⁹ Directives n° 65/65 CEE du 26 janvier 1965, n° 75/318 CEE du 20 mai 1975 et n° 75/319 CEE du 20 mai 1975.

¹⁸⁰⁰ Les tests statistiques utilisés vont devenir de plus en plus complexes, dépassant la compétence de la plupart des experts cliniciens, conduisant les firmes pharmaceutiques à prendre en charge la conception des protocoles d'essai, l'analyse et l'expression des résultats par la création en leur sein de services spécialisés.

L'arrêté du 16 mai 1972, s'il dispose que dans la réalisation de l'essai sur les populations concernées « peuvent intervenir des considérations d'ordre éthique », s'abstient d'en préciser la nature, et ne comporte aucune précision relative aux droits et à la sécurité des personnes. La situation expérimentale constitue pour l'ensemble des acteurs intervenant dans la réalisation et le contrôle des essais une modalité particulière de l'exercice de la médecine¹⁸⁰¹. Les règles s'appliquant sont celles de la médecine hospitalière, puisque « en principe, les essais doivent être effectués dans un établissement de soins »¹⁷⁹⁸ et que les experts cliniciens doivent faire l'objet d'un agrément, réservé en pratique aux médecins hospitaliers publics.

Si la jurisprudence relative à des décisions ayant trait à l'expérimentation clinique fait état d'une obligation d'information de la personne concernée, préalable à celle d'un consentement spécifique de participer à un essai dans le cadre d'un acte de soins, les usages des médecins hospitaliers, jusqu'en 1989, tiennent peu de compte d'une telle obligation, que ce soit pour un traitement expérimental ou pour une thérapeutique validée.

L'application des biostatistiques dans les protocoles de recherche n'est pas sans conséquences sur la relation du médecin avec le malade. Si le médecin est bien confronté à une personne, la finalité première de son intervention n'est pas de la soigner, mais de recueillir des données cliniques et paracliniques relatives aux conséquences sur son état de santé du traitement auquel elle aura été affectée, permettant ensuite des comparaisons entre les populations incluses dans l'essai. Le médecin expérimentateur voit ses conditions d'intervention modifiées par les dispositions du protocole de l'essai, et tout particulièrement sa liberté de prescription¹⁸⁰², du moins tant que la personne est exposée à la situation de recherche clinique.

Parallèlement aux essais mis en place dans le cadre de l'obtention de l'AMM d'une nouvelle spécialité pharmaceutique, existent, en nombre beaucoup plus restreint, des essais dits « académiques » ou « institutionnels » consacrés au progrès des connaissances en thérapeutique, et ne faisant l'objet d'aucune disposition législative ou réglementaire. Ils se confondent avec l'exercice médical, dont les règles s'appliquent, ce jusqu'à la loi du 20 décembre 1988¹⁸⁰³.

L'absence de certitude relative à l'existence d'une information et du consentement des personnes participant à un essai clinique de médicament visant sa commercialisation ne va pas manquer de constituer une difficulté pour les industriels français envisageant le marché

¹⁸⁰¹ Cf. Titre Préliminaire, Chapitre 2, Section 1, §2.

¹⁸⁰² Garantie dans l'intérêt des assurés sociaux par l'article L.162-2 CSS

¹⁸⁰³ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 1.

états-unien. La *Food and Drug Administration* prendra en référence, à partir de 1975¹⁸⁰⁴, pour les essais réalisés en dehors des *USA* et présentés sur leur territoire, les recommandations éthiques faites par l'Association médicale mondiale¹⁸⁰⁵ à la conscience des médecins chercheurs.

2. Même si l'habitude des médecins expérimentateurs a été de considérer l'expérimentation thérapeutique comme une forme de l'exercice de la médecine¹⁸⁰⁶, soumise par conséquent aux principes de la morale médicale, il est apparu nécessaire, à partir des procès médicaux de Nuremberg¹⁸⁰⁷, et surtout à la suite de débats inhérents à la communauté scientifique états-unienne¹⁸⁰⁸, de concevoir des dispositions spécifiques destinées à garantir l'information et le consentement des « sujets de recherche », c'est-à-dire des personnes exposées à une situation expérimentale.

L'Association médicale mondiale a, pour sa part, émis des recommandations s'adressant à la conscience des médecins chercheurs, lorsque leur intervention présente un caractère expérimental, voire lorsqu'elle est dépourvue de toute perspective thérapeutique, ne visant qu'un but purement cognitif¹⁸⁰⁹. Le respect de ces recommandations d'ordre éthique va, un temps, être imposé¹⁸¹⁰ aux firmes soumettant, dans le cadre d'une demande d'AMM faite à la *FDA*, des résultats d'essais cliniques réalisés en dehors du territoire des *USA*. Tout particulièrement lorsqu'il s'agit, d'une part, des garanties relatives à l'information et au consentement des personnes concernées, de l'autre de l'examen préalable du protocole expérimental par un comité indépendant, rapidement dénommé dans le monde des médecins chercheurs « comité d'éthique ».

Depuis sa version initiale, produite en 1966 à Helsinki, la Déclaration de l'Association médicale mondiale va connaître des versions successives, initialement centrées sur l'éthique collective, pour prendre de plus en plus le parti de l'éthique individuelle¹⁸¹¹. Dans cette dernière perspective, elle s'engagera dans des considérations méthodologiques liées aux conditions de l'AMM des médicaments, tout particulièrement relatives à l'usage du placebo dans certains essais comparatifs, conduisant les interprètes de ces recommandations à demander, soit au nom de l'éthique individuelle la restriction de son utilisation, soit au nom de l'éthique collective sa systématisation sous conditions. La comparaison à un placebo, dans

¹⁸⁰⁴ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 1, Section 3.

¹⁸⁰⁵ Cf. Partie 1, Titre 1, Sections 1 et 2.

¹⁸⁰⁶ Cf. Partie 2, Titre 1, Section 1.

¹⁸⁰⁷ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 1.

¹⁸⁰⁸ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 2.

¹⁸⁰⁹ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 2.

¹⁸¹⁰ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 2.

¹⁸¹¹ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 2, §2A.

un essai comparatif, même si elle présente des difficultés d'ordre éthique, sert l'intérêt général qu'il y a de pouvoir bénéficier, dans les recours thérapeutiques, de médicaments à l'efficacité bien établie.

Dans les années 1970, la Déclaration d'Helsinki, et notamment la version de Venise (1975), va constituer une référence, parallèlement au rapport Belmont¹⁸¹², pour la composition de la réglementation fédérale relative aux essais cliniques, dont les dispositions sont destinées à s'exporter en Europe sous la forme d'incitations faites par les maisons mères états-uniennes aux médecins expérimentateurs, notamment français, réalisant des essais cliniques sous le contrôle de leur filiale¹⁸¹³.

Peu connue, initialement, de ces médecins expérimentateurs¹⁸¹⁴, la Déclaration d'Helsinki va devenir la principale référence à l'origine d'une réflexion sur l'éthique de la recherche, en France, dans les années 1980¹⁸¹⁵.

3. Outre les difficultés fréquemment relevées concernant l'information et le consentement des personnes participant à un essai clinique en vue d'une AMM, que la production de recommandations éthiques ne suffit pas à résoudre, les pays industrialisés, qu'il s'agisse notamment des *USA* ou de la France¹⁸¹⁶, sont confrontés à la médiocre qualité des données cliniques produites pour la démonstration de l'intérêt thérapeutique des produits évalués.

Dans chaque Etat industrialisé, et particulièrement en France, cette question s'analyse en termes de santé publique et sa solution relève des autorités compétentes¹⁸¹⁷. Il en est d'ailleurs de même au niveau de l'Europe¹⁸¹⁸.

Du point de vue du marché du médicament, les firmes pharmaceutiques s'inscrivent dans une concurrence sur les différents champs thérapeutiques, et la mise en place d'une démarche d'assurance de qualité constitue un enjeu économique, tant pour l'autorisation de mise sur le marché d'une nouvelle spécialité, les conditions de sa prise en charge par la

¹⁸¹² Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 2, §3.

¹⁸¹³ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 2, §4.

¹⁸¹⁴ Cf. Partie 2, Titre 1, Section 2.

¹⁸¹⁵ Cf. Partie 2, Titre 1, Section 2.

¹⁸¹⁶ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 1, Section 1.

¹⁸¹⁷ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 1, Section 2.

¹⁸¹⁸ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1.

collectivité ou les assurances maladie, que pour son développement commercial, même si un tel système accroît les coûts de développement¹⁸¹⁹.

Il existe également une concurrence, au niveau européen, entre les Etats membres concernant l'organisation de leurs dispositifs de contrôle de qualité et d'enregistrement des médicaments, concurrence de nature réglementaire, conduisant les plus efficaces à être préférentiellement choisis pour devenir Etats membres rapporteurs dans la procédure d'AMM communautaire.

Mais il existe, parallèlement, une nécessité¹⁸²⁰ de concertation entre les représentants des firmes pharmaceutiques et les autorités compétentes de l'Europe, des *USA* et du Japon, afin d'établir une harmonisation des normes applicables. La finalité est ici de réduire les effectifs humains engagés dans les essais cliniques par une « mutualisation des ressources », la reconnaissance mutuelle des dossiers d'AMM d'un Etat à l'autre, et l'harmonisation des règles en usage s'agissant de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments.

La Conférence Internationale d'Harmonisation¹⁸²¹ devrait conduire à une diminution des coûts de développement des nouvelles spécialités, la réduction des délais de mise à disposition aux malades futurs, ceci permettant un progrès de l'arsenal thérapeutique et un retour sur investissement plus rapide pour les firmes.

Les dispositifs relatifs à l'assurance de qualité des essais cliniques (destinés à l'AMM) vont prendre, internationalement, l'appellation de « Bonnes Pratiques Cliniques »¹⁸²². Ils seront initialement conçus, en France, sous la forme de recommandations faites aux industriels, rédigées à l'initiative de la Direction de la Pharmacie et du Médicament par les acteurs concernés, agents de l'administration, experts de l'industrie pharmaceutique, pharmacologues cliniciens et thérapeutes hospitalo-universitaires¹⁸²³.

Les Bonnes Pratiques Cliniques constituent des recommandations d'ordre technique de nature procédurale, garantissant la bonne qualité des données recueillies lors des essais et l'analyse de leurs résultats. En l'absence de règles juridiques particulières assurant la protection des personnes exposées à des situations expérimentales en droit français, elles vont en ébaucher, relatives principalement à l'information et au consentement des personnes et à la

¹⁸¹⁹ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 2.

¹⁸²⁰ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1.

¹⁸²¹ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1.

¹⁸²² Ou plutôt Good Clinical Practices.

¹⁸²³ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 2.

consultation d'un « comité d'éthique », également de nature procédurale. Ce consentement fait ainsi l'objet d'un « recueil » et non pas d'un échange de volonté¹⁸²⁴.

Les Bonnes Pratiques Cliniques vont demeurer longtemps « infra juridiques » et, par conséquent, très peu prises en considération dans les publications doctrinales. Elles vont acquérir finalement une force réglementaire, prenant le caractère d'une obligation pour les essais cliniques de nature industrielle, mais restant une recommandation pour les investigateurs institutionnels. Cette différenciation constitue un élément clef de la loi du 5 mars 2012.

Au niveau européen, les Etats membres participeront à l'élaboration de règles de Bonnes Pratiques Cliniques, essentiellement destinées à constituer l'apport de l'Europe dans le processus *ICH*, les Bonnes Pratiques Cliniques issues d'*ICH* aboutissant tout d'abord à la directive n° 2001/20 du 4 avril 2001, puis au règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014¹⁸²⁵.

Comme l'ensemble des textes produits par la conférence *ICH*, les Bonnes Pratiques Cliniques sont rédigées de façon consensuelle entre les délégués des différentes autorités compétentes en matière de médicaments de l'Europe, des *USA* et du Japon et les représentants des firmes pharmaceutiques, avec la participation d'experts académiques et industriels. Elles se présentent comme des recommandations d'ordre technique, visant tout à la fois la qualité des données et les aspects éthiques de la recherche, destinées à être prises en considération par les autorités sous la forme qu'elles décideront.

Toutefois, compte-tenu de la concertation dont elles résultent, avant même cette prise en considération, elles vont être acceptées par les industriels ayant une activité internationale comme dotées d'un caractère obligatoire. Ceci en raison des réciprocités dont elles sont porteuses : les autorités compétentes y trouvent des garanties en termes de validité des études présentées et de prise en compte des considérations éthiques relatives à l'expérimentation clinique, les industriels peuvent espérer des AMM à moindre coût de développement, obtenues plus rapidement dans les territoires concernés¹⁸²⁶.

Ces BPC « conventionnelles », constituent un bon exemple de ces normes d'adhésion évoquées par Benoit Frydman¹⁸²⁷, qu'il définit comme « émergeant de la pratique comme une moyenne constatée par les experts sur lesquelles s'accordent les acteurs du domaine et les

¹⁸²⁴ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 2, §3.

¹⁸²⁵ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 1, Section 1.

¹⁸²⁶ Cf. Partie 1, Titre 2, Chapitre 2, Section 1.

¹⁸²⁷ B. FRYDMAN, *Comment penser le droit global*, in La science du droit dans la mondialisation, Rencontres d'Aix, 19 janvier 2010, p. 24.

porteurs d'enjeux ». Elles « ressemblent à des instruments juridiques, de par la fonction de régulation qui leur est assignée et qu'elles remplissent plus ou moins efficacement, mais en différent radicalement par les formes et les moyens qu'elles empruntent ».

4. Les auteurs analysant la construction du droit de la recherche biomédicale font généralement débiter leur analyse au moment des débats parlementaires relatifs à la loi du 20 décembre 1988¹⁸²⁸, dite « loi Huriet-Sérusclat ». Les plus avisés n'ont pas manqué de relever que cette loi n'a pas eu pour objet d'organiser les recherches, mais pour buts, d'une part, la « protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales », et de l'autre de fixer les conditions de leur autorisation. Les recherches biomédicales sont réalisées pour « le développement des connaissances biologiques et médicales », finalité renvoyant à l'application des méthodologies statistiques aux résultats obtenus sur les populations étudiées, comme aux Bonnes Pratiques Cliniques sur le recueil des données.

La loi retient deux catégories de recherches dont l'appellation est basée sur les modèles utilisés dans le développement des médicaments vers l'AMM¹⁸²⁹ : celles comportant une intention de traiter la personne à qui est proposé de participer à la recherche, dites « recherches à finalité thérapeutique directe »¹⁸³⁰, celles en étant dépourvues, catégorie désignant toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des malades ou des « volontaires sains »¹⁸³¹, dites par conséquent « recherches sans finalité thérapeutique ».

L'autorisation de cette seconde catégorie, et la définition des conditions spécifiques qui la permettent, mettent fin à une question récurrente mobilisant, depuis le début des années 1980, les industriels de la pharmacie, la Direction de la Pharmacie et du Médicament et les pharmacologues cliniciens confrontés, pour défendre une demande d'AMM, d'une part à l'obligation réglementaire d'avoir à réaliser des études « de phase 1 » étudiant le sort d'un médicament dans l'organisme humain¹⁸³², de l'autre aux dispositions du Code Pénal sanctionnant les atteintes au corps d'une personne n'étant pas justifiées par l'intérêt de celle-ci.

La loi va faire cesser cette difficulté, ce qui constituait sa raison d'être, en lui donnant le caractère de loi de justification pénale.

¹⁸²⁸ Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

¹⁸²⁹ Cf. Titre préliminaire, Chapitre 2, Section 2.

¹⁸³⁰ Deux interprétations vont être faites, l'une considérant cette finalité thérapeutique directe comme concernant la personne qui va être incluse dans la situation de recherche, l'autre visant les futurs malades qui bénéficieront des connaissances acquises par la recherche biomédicale.

¹⁸³¹ La catégorie dite « volontaire sain » est, en médecine, sous réserve d'examen paracliniques plus poussés, et, du point de vue du droit, non juridiquement définie.

¹⁸³² Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 1, §2.

La compréhension des intérêts, des enjeux et des rapports de force à l'origine de la loi du 20 décembre 1988, est facilitée par la prise en considération des deux avant-projets, préparés antérieurement par la Direction de la Pharmacie et du Médicament, en concertation avec le SNIP et les experts pharmacologues cliniciens hospitalo-universitaires ou industriels. Ainsi qu'en témoignent les différents rapports ou comptes-rendus¹⁸³³ émanant soit de l'administration, soit des représentants des firmes pharmaceutiques, le premier texte vise à mettre en place un dispositif relatif à la protection des personnes, voisin de celui qui sera envisagé dans les Bonnes Pratiques Cliniques, englobant l'ensemble des catégories d'essais cliniques de médicament.

Il comporte les conditions d'acceptabilité « éthiques » retenues, en Europe comme aux USA¹⁸³⁴, relatives à l'examen préalable conduisant à l'avis d'un comité, à l'information et au consentement des personnes sollicitées, et à l'acceptation des essais cognitifs sur « volontaires sains » ou sur malades.

L'avant-projet recueille l'approbation des industriels et des pharmacologues cliniciens¹⁸³⁵. Il soulève, en revanche, l'opposition du Comité National d'Ethique, de l'INSERM et des représentants des investigateurs¹⁸³⁶. Celle-ci est motivée par le constat que le texte ne se limite pas aux essais cognitifs, mais englobe également des essais réalisés avec une intention de traiter.

Pour les opposants, si la première catégorie justifie effectivement un texte de loi visant à combler un « vide juridique »¹⁸³⁷, la seconde s'intègre dans l'exercice de la médecine. La protection des personnes relève alors des principes de l'éthique¹⁸³⁸ de la recherche, de la déontologie médicale¹⁸³⁹ et des règles relatives à la pratique de la médecine. Les opposants reprennent la confusion entre les finalités de la recherche et celles des soins. L'avant-projet postérieur se limitera par conséquent aux conditions d'autorisation des essais purement cognitifs. La conjoncture électorale empêchera sa présentation au Parlement¹⁸⁴⁰.

L'idée d'une législation relative à la recherche biomédicale sera très rapidement défendue dans une initiative parlementaire¹⁸⁴¹, à l'origine de la loi du 20 décembre 1988. Les

¹⁸³³ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 3.

¹⁸³⁴ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 2, Section 2, §2.

¹⁸³⁵ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 3, Section 1.

¹⁸³⁶ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 3, Section 2.

¹⁸³⁷ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 3, §1.

¹⁸³⁸ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2.

¹⁸³⁹ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 1, §1.

¹⁸⁴⁰ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 3, §1.

¹⁸⁴¹ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 3, §2.

débats à l'Assemblée et au Sénat conduiront à donner à la « recherche biomédicale » la définition la plus large possible¹⁸⁴¹. La loi comportera les trois conditions indispensables à la prise en compte des essais cliniques réalisés dans le cadre d'une AMM multi Etats, évoqués *supra*.

Les commentaires publiés postérieurement à sa promulgation vont manifester l'existence de lignes de fracture. Si la doctrine s'avère globalement positive, si les industriels reprennent les dispositions de la loi dans leurs travaux, les publications émanant de spécialistes des principales disciplines médicales¹⁸⁴² démontrent que la loi est ressentie dans la communauté des médecins chercheurs devenus « investigateurs »¹⁸⁴³, comme de nature à compliquer leurs travaux et, par-là, nuire à leurs intérêts. Des interventions visant à faire modifier la loi sont, dès lors, prévisibles.

5. L'évolution dont les modifications de la législation relative aux recherches biomédicales marquent les étapes résulte de la prise de conscience par les acteurs sociaux concernés des intérêts qui sont les leurs, et des difficultés que la législation entraîne dans leur pratique. Ainsi l'INSERM intervient pour que les études épidémiologiques, constituant une part importante de ses activités de recherche, ne soient plus comprises dans le champ d'application de la loi. Il est vrai que ces dernières ne procèdent pas d'une intervention de nature expérimentale sur l'organisme des personnes concernées, mais utilisent des données obtenues au cours de situations de soins ou d'observations dites « non interventionnelles »¹⁸⁴⁴.

L'INSERM intervient également, conjointement avec le CNRS et l'INRA, pour obtenir que la direction d'une recherche concernant les sciences du comportement ne fasse pas l'objet d'un monopole médical, beaucoup de chercheurs de ces institutions n'étant pas médecins¹⁸⁴⁵.

Certaines associations représentatives de malades conduisent à la modification de la dénomination des deux catégories de recherches énoncées par la loi. « Les recherches dont on attend un bénéfice thérapeutique direct [dénommées] recherches à finalité thérapeutique directe » deviennent « les recherches dont on attend un bénéfice direct [appelées] recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct ». Toutes les autres recherches réalisées sur des personnes malades ou non, antérieurement dites « sans finalité thérapeutique directe », vont être « sans bénéfice individuel direct ». Ces changements visent à permettre d'échapper aux conditions restrictives pesant sur les recherches où la finalité thérapeutique n'est pas explicite,

¹⁸⁴² Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 3, Section 2.

¹⁸⁴³ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 2, Section 2.

¹⁸⁴⁴ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 1, §2.

¹⁸⁴⁵ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 1, §2.

et qui sont par conséquent considérées comme dépourvues de cette finalité. Au reste, le bénéfice attendu pouvait être autre que thérapeutique. Ces variations d'apparence synonymiques vont considérablement modifier les conditions d'application de la loi dans certaines circonstances ou certaines spécialités.

Paradoxalement, une information doit être donnée à la personne recrutée sur le bénéfice attendu, alors que, la plupart du temps, sa mise en évidence est le but même de la recherche¹⁸⁴⁶.

Il apparaît nécessaire de modifier les missions de l'investigateur, particulièrement dans le domaine de l'odontostomatologie ou de la maïeutique. Les représentants des industriels vont tenter de dispenser des conditions d'application de la loi les essais comparatifs où les produits soumis à la comparaison font l'objet d'une AMM.

L'argument mis en avant est alors que l'utilisation de spécialités autorisées est le propre de la prescription en exercice médical¹⁸⁴⁷.

Ces différentes modifications peuvent être considérées comme des amendements apportés à la loi ne remettant pas en cause son économie générale. Mais une contestation plus radicale va venir des investigateurs institutionnels, qui vont s'engager dans un mouvement visant à obtenir que leurs travaux soient dispensés¹⁸⁴⁸ de l'application des obligations légales.

Les sociétés savantes rendent publique une plate-forme de revendications synthétisant les principales critiques que leurs membres formulent vis-à-vis de la loi du 20 décembre 1988 dès lors que les activités de recherche qu'ils mettent en œuvre ne sont pas réalisées dans le cadre d'une AMM, mais s'effectuent sous promotion non commerciale. Il est à relever qu'à partir des années 1990, la recherche clinique hospitalière publique s'est développée, dans le but d'enrichir les connaissances diagnostiques et thérapeutiques autrement que dans l'intérêt des firmes pharmaceutiques¹⁸⁴⁹. Les modalités relatives à la protection des personnes, comme celles relevant des Bonnes Pratiques Cliniques, apparaissent alors, aux yeux des investigateurs institutionnels, comme lourdes, rigides et coûteuses. La plate-forme précise : « le champ d'application [de la loi] doit être clarifié et restreint, et certains aspects de la recherche clinique doivent impérativement bénéficier d'une gestion plus légère... Certes, le consentement des patients et le passage au CCPPRB sont nécessaires. Cependant, un système allégé devrait redonner à la recherche clinique simple (celle utilisant des méthodes

¹⁸⁴⁶ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 1, §2.

¹⁸⁴⁷ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 1, §3.

¹⁸⁴⁸ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 2.

¹⁸⁴⁹ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 1, §1.

diagnostiques ou thérapeutiques banales) une indispensable liberté... Finalement, la géométrie variable est la propriété manquante du système »¹⁸⁵⁰.

Un rapport¹⁸⁵¹ demandé par le ministre de la Santé va reprendre et développer les critiques émises par les investigateurs institutionnels et émettre des propositions, parfois fondées sur une interprétation erronée de la loi¹⁸⁵². Celles-ci sont reprises dans la loi n° 2004-806 du 9 août 2004¹⁸⁵³, censée, parallèlement, transposer dans le droit interne la directive du 4 avril 2001¹⁸⁵⁴.

La loi de 2004 est basée sur un raisonnement différent de celui conduisant à la loi de 1988. Cette dernière définissait des conditions générales de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, avec des modalités particulières dépendant soit du type de recherches (sans finalité thérapeutique, réputées plus risquées), soit de certaines catégories de personnes (réputées plus vulnérables), pour lesquelles la protection était renforcée. La loi de 2004, pour sa part, opère en définissant trois catégories de recherche : la première reprenant la plupart des conditions de protection des personnes prévues par la loi de décembre 1988, les deux autres comportant un régime de protection voisin de l'exercice médical, le passage d'une catégorie aux autres se traduisant par un amoindrissement de cette protection¹⁸⁵⁵ :

- la première est soumise à l'application des mesures de protection du droit commun de la recherche biomédicale reprenant les dispositions de la loi de 1988. Sont visées les études réalisées dans le cadre d'une AMM, pour lesquelles la différenciation avec ou sans bénéfice individuel direct disparaît ;

- les deux autres catégories ne relèvent pas du champ d'application de la loi : l'une regroupant les « recherches non interventionnelles » est dispensée de toute mesure particulière car ne comportant aucune intervention sur le corps de la personne ou sur la relation qu'elle a avec le professionnel de santé, la seconde, dénommée « recherche visant à évaluer les soins courants »¹⁸⁵⁶, est interventionnelle, mais répond à des modalités d'intervention et de surveillance s'intégrant à l'exercice médical. Elle n'est soumise qu'à l'examen préalable et à l'avis d'un Comité de Protection des Personnes. Les conditions de l'information et du

¹⁸⁵⁰ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 2, §1.

¹⁸⁵¹ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 2, §2.

¹⁸⁵² Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 2, §2.

¹⁸⁵³ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 3.

¹⁸⁵⁴ Directive n° 2001/20 du 4 avril 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁸⁵⁵ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 3, §1.

¹⁸⁵⁶ Expression définissant en fait les recherches institutionnelles menées en dehors d'une promotion commerciale.

consentement des personnes, dans ce cas, sont, selon le législateur, celles définies par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, c'est-à-dire non à une situation de recherche mais une situation de soins¹⁸⁵⁷.

Si le régime de réparation d'un éventuel dommage lié à la recherche est celui d'une responsabilité du promoteur pour faute présumée dans la première catégorie, il relève des règles de la responsabilité médicale selon le statut d'exercice de l'investigateur pour les deux autres catégories¹⁸⁵⁸.

En reprenant les différentes positions des investigateurs institutionnels, de même que les débats parlementaires relatifs à la loi de 2004¹⁸⁵⁹, il apparaît que la principale difficulté relevée par les acteurs réside dans l'information et le consentement des personnes. Des décisions de justice, anciennes, peu nombreuses¹⁸⁶⁰, avaient conduit à retenir les conditions de l'acceptabilité d'une recherche, notamment que le traitement nouveau devait être estimé par le praticien plus efficace et plus adapté que l'ancien, les risques connus ou prévisibles auxquels il exposait n'étant pas hors de proportion avec l'avantage qu'il présentait¹⁸⁶¹. Le médecin devait s'entourer de toutes les précautions requises et avant toute action informer la personne du caractère expérimental de ce qui lui était proposé afin qu'elle soit en mesure, éventuellement, de consentir. Cette dernière démarche avait été reprise notamment dans les Bonnes Pratiques Cliniques¹⁸⁶², dans un rapport émanant du Conseil d'Etat¹⁸⁶³, dans un avis du CCNE¹⁸⁶⁴, et consacrée par la loi du 20 décembre 1988. L'obligation faite ainsi aux investigateurs n'en avait pas moins constitué un bouleversement des pratiques, et rencontré une adhésion mitigée de ceux-ci. La loi de 2004 reprend la tradition du consentement oral propre à l'exercice médical, ce qui représente un allègement des contraintes souhaité par les investigateurs institutionnels, même si le principal texte de référence en matière d'éthique de la recherche¹⁸⁶⁵ préconise le recours à l'écrit.

La grande liberté accordée aux investigateurs institutionnels, la seule démarche à entreprendre par eux (avant la réalisation d'une recherche visant à évaluer les soins courants) étant l'obtention de l'avis favorable d'un CPP, va conduire l'administration compétente,

¹⁸⁵⁷ Art. L.1111-2 CSP.

¹⁸⁵⁸ Règles de droit civil pour les investigateurs exerçant en pratique libérale, règles de droit administratif pour les investigateurs exerçant à l'hôpital public.

¹⁸⁵⁹ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 3, et Chapitre 2, Section 2, §1.

¹⁸⁶⁰ In J.M. AUBY, *Droit de la Santé*, PUF 1985, p. 449-453.

¹⁸⁶¹ Les décisions définissent plutôt les conditions d'utilisation d'un traitement novateur déjà évalué que celle d'une expérimentation dont le but est de définir les risques et bénéfices d'une nouvelle molécule.

¹⁸⁶² Cf. Partie 1, Titre 2, Section 2.

¹⁸⁶³ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2.

¹⁸⁶⁴ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2.

¹⁸⁶⁵ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 1.

l'ANSM, à mettre en place des contraintes administratives complexes¹⁸⁶⁶ et à interpréter le concept de recherches visant à évaluer les soins courants par des définitions peu compréhensibles par la plupart des acteurs¹⁸⁶⁷. Tant et si bien qu'une nouvelle¹⁸⁶⁸ opposition des investigateurs institutionnels se manifeste, et leurs représentants interviennent pour obtenir une nouvelle modification de la législation afin qu'elle soit plus conforme à leurs intérêts. Cette démarche va aboutir au moyen de deux approximations réalisées par la loi du 5 mars 2012¹⁸⁶⁹.

Là encore, pour identifier ces deux approximations, il convient de reprendre des considérations propres à la pratique des essais et à la pharmacologie. Le « *monitoring* » tel qu'il est réalisé dans les essais a pour but principal l'assurance de qualité des données collectées¹⁸⁷⁰. Il a pour conséquence une meilleure surveillance clinique puisqu'il conduit les acteurs de la recherche à une surveillance plus attentive de l'évolution de la santé des personnes. Mais il a un coût. Une astuce conduit à mettre en adéquation la fréquence et l'étendue du *monitoring* avec le niveau de connaissances acquises sur le produit expérimental¹⁸⁷¹. Le *monitoring* sera allégé au fur et à mesure d'une meilleure connaissance du produit, celle-ci étant réputée optimale avec l'obtention de l'AMM. Mais le raisonnement détourne alors la finalité initiale « contrôle de la qualité des données » vers une finalité différente, « surveillance d'un risque lié à la situation expérimentale ».

Ce changement de sens étant effectué, un second peut s'opérer : puisque les produits comparés dans une étude institutionnelle font l'objet d'une AMM, le risque n'est pas différent de celui résultant de la pratique médicale, le *monitoring* peut par conséquent être notablement allégé. Ceci suppose que la pratique médicale ne comporte qu'un niveau de risque connu, maîtrisé, univoque et constant. Ce qui est une approximation pour le moins discutable, que contredit l'existence même de la pharmacovigilance¹⁸⁷² d'une part, et le concept de iatrogénie¹⁸⁷³ de l'autre.

Cette variation du niveau de risque, estimé majeur lorsque la connaissance du produit est débutante pour être réputé minime lorsque celui-ci est titulaire d'une AMM, va être reprise dans la proposition de loi Jardé, puis dans sa version adoptée par la loi du 5 mars 2012, pour

¹⁸⁶⁶ Arrêté du 9 mars 2017.

¹⁸⁶⁷ Cet arrêté va, dans le même temps, transformer le consentement oral prévu en un seul droit d'opposition.

¹⁸⁶⁸ Cf. Partie 3, Chapitre 1, Section 3.

¹⁸⁶⁹ Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹⁸⁷⁰ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁸⁷¹ Lettre de la délégation à la recherche clinique d'Ile-de-France AP-HP 2007, 2, 7 : 6-11.

¹⁸⁷² Pharmacovigilance : surveillance des effets secondaires nocifs d'un médicament [titulaire d'une AMM], Dictionnaire Robert 2004.

¹⁸⁷³ Iatrogène : qui est provoqué par le médecin ou le traitement médical, Dictionnaire Robert 2004.

se traduire non en termes de *monitoring* mais en niveau des contraintes organisant la protection des personnes.

La première catégorie « recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle », estimée la plus risquée, reprend le dispositif de la loi de 2004, lui-même conservant les grandes lignes de la loi du 20 décembre 1988. La deuxième catégorie « recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales », héritière de l'étude relative à l'évaluation des soins courants, fait l'objet d'un dispositif allégé, l'information et le consentement des personnes constituant la variable d'ajustement la plus évidente.

Quant aux recherches non interventionnelles, elles ne figurent dans le dispositif que pour permettre aux chercheurs en épidémiologie de publier leurs résultats dans la presse scientifique internationale. Ce n'est d'ailleurs pas la seule mesure prise en faveur des chercheurs institutionnels, la loi dite Jardé constituant la satisfaction de la plupart de leurs revendications, tels le renforcement du rôle des CPP¹⁸⁷⁴, la gratuité des produits expérimentaux pour le promoteur, la modification du rôle des promoteurs, plus propice à la promotion publique, la possibilité d'inclure des malades ne relevant pas d'un régime de protection sociale dans les recherches impliquant la personne humaine...¹⁸⁷⁵, et la réapparition de l'assimilation des recherches institutionnelles à la pratique médicale.

6. Dans la construction des règles applicables à l'expérimentation clinique du médicament, il est possible d'individualiser quatre étapes. La première vise à n'en pas douter les progrès de la connaissance. La protection des personnes relève des règles d'exercice de la médecine hospitalière, réduite, en matière de l'information et du consentement des malades, à l'idée que les médecins peuvent en avoir dans leur pratique, nonobstant les recommandations éthiques. L'expérimentation du médicament, dès lors qu'elle s'intègre dans la constitution d'un dossier de demande d'AMM, fait l'objet de dispositions réglementaires relatives en particulier à l'utilisation de la méthodologie statistique appropriée qui tend à devenir une obligation.

La deuxième étape se concrétise par les dispositions de la loi du 20 décembre 1988. Celle-ci autorise les recherches biomédicales, avec ou sans finalité thérapeutique, en fixe les conditions d'autorisation, lesquelles les autonomisent de l'exercice de la médecine. La loi organise un système de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, reprend les principales recommandations faites en matière d'éthique de la recherche,

¹⁸⁷⁴ La loi du 5 mars 2012 est présentée comme une simplification liée à l'avis d'un CPP pour les 3 catégories d'études. Elle n'en comporte pas moins des dispositions spécifiques pour chacune d'entre elles.

¹⁸⁷⁵ Cf. Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 1, Section 1.

information et consentement écrits, avis d'un Comité de Protection, qualification de l'investigateur, balance bénéfice/risque du projet au regard tant de l'intérêt général que de la sécurité du sujet exposé. L'expression « recherche biomédicale » est à entendre de la façon la plus large possible, des spécificités étant mises en place pour la protection des personnes exposées à des situations estimées très risquées (études sans finalité thérapeutique réalisées au début du développement d'un nouveau produit), ou estimées plus vulnérables (mineur, majeur protégé, femme enceinte ou allaitante, personne privée de liberté par une décision de justice). La situation prise comme modèle de construction est celle de l'essai comparatif de médicament, la plus fréquente.

Une troisième étape constituée par la loi du 9 août 2004 résulte, tout à la fois, du développement de la recherche clinique publique et du caractère jugé lourd et contraignant de la loi de décembre 1988 par les investigateurs, lorsqu'ils réalisent des recherches institutionnelles, c'est-à-dire ne résultant pas d'une promotion industrielle à visée commerciale. La nouvelle loi organise un système binaire, définissant des études dites « recherches biomédicales », soumises, en matière de protection des personnes à un dispositif semblable à celui défini par la loi du 20 décembre 1988, et deux catégories auxquelles ce dispositif ne s'applique pas, les recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, et celles visant à évaluer les soins courants. La première catégorie rassemble les essais cliniques réalisés dans le cadre d'une AMM, la deuxième les études dites institutionnelles, la troisième les études d'épidémiologie. Ces deux dernières catégories, s'agissant de la protection des personnes, reprennent les règles de l'exercice médical hospitalier ou libéral selon le statut de l'investigateur.

Paradoxalement, ce concept d'études d'évaluation des soins courants rencontre une difficulté de compréhension de la part des investigateurs d'où une quatrième étape s'organisant en fonction de leurs revendications. La loi se construit d'une part, par l'inventaire des souhaits de ceux-ci, puis, de l'autre, par la catégorisation de trois types de recherches impliquant la personne humaine, avec une évolution des contraintes et des obligations susceptibles de répondre à leurs attentes, se caractérisant par une évolution à la baisse de la protection des personnes d'une catégorie à l'autre. Les conditions du consentement constituent la principale variable, consentement exprès manifesté par écrit, consentement exprès (sans autre précision), absence d'opposition.

§3. Apports de la méthode pour la compréhension de l'encadrement normatif de l'expérimentation clinique du médicament

1. Le premier constat est celui de la pluralité des rationalités conduisant à la construction des règles applicables à l'expérimentation clinique du médicament visant à la protection des « sujets de recherche ». Celles issues de l'éthique de la recherche, telle que l'exprime la Déclaration d'Helsinki, ont pu être considérées soit comme un complément spécifique aux règles encadrant l'exercice de la médecine dès lors qu'il présente un caractère expérimental, soit comme un système propre à une activité autonome¹⁸⁷⁶.

La loi du 20 décembre 1988 incline vers cette seconde lecture. Elle consacre l'existence d'une activité consistant en des « essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales », désignée par les termes « recherche biomédicale ».

Cette activité (dont les résultats peuvent être utilisés dans un intérêt industriel et commercial) ne saurait être confondue avec l'exercice de la médecine, ou pratiquée dans le cadre de celui-ci, puisqu'à la différence de la pratique des soins, centrée sur l'intérêt individuel, celle-ci poursuit un intérêt général, visant la production des connaissances nouvelles. Les mesures de protection des personnes, énoncées par la loi du 20 décembre 1988, reprennent à leur compte la plupart des dispositions sans caractère normatif de nature juridique l'ayant précédé.

Il est possible de constater que ces différents dispositifs normatifs ne se sont pas succédé mais interpénétrés.

Il est toutefois apparent que, dans la façon dont la plupart des médecins investigateurs ont reçu et interprété ces règles, de même que beaucoup de membres de CPP appartenant aux professions de santé, le passage de l'éthique au droit ne s'est pas totalement accompli, en particulier en raison des différences existant en termes de force normative, entre les règles de droit et les recommandations éthiques¹⁸⁷⁷.

¹⁸⁷⁶ Cf. Partie 1, Titre 1, Chapitre 1, Section 1, §1.

¹⁸⁷⁷ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 2, §1 et §2.

2. Les expérimentations cliniques de médicament soulèvent deux questions :

- le progrès de la connaissance biologique et médicale, finalité de la recherche dépend de l'utilisation du corps de personnes à d'autres fins que leur propre intérêt, ce qui renvoie à des sanctions pénales ;

- si le droit pénal sanctionne les atteintes au corps de la personne dans un autre intérêt que le sien, l'objectif de la loi du 20 décembre 1988 est d'apporter une solution à cette difficulté en définissant des conditions selon lesquelles cette atteinte ne sera pas sanctionnée, différentes de celles relatives à l'exercice de la médecine, dont la justification réside précisément dans la poursuite de l'intérêt de la personne.

La loi du 20 décembre 1988 est donc une loi de justification pénale déterminant les obligations que le promoteur et l'investigateur, acteurs de la recherche, vont devoir respecter, parmi lesquelles, tout particulièrement, l'information des personnes sollicitées et le recueil de leur consentement.

Le règlement européen du 27 mai 2014¹⁸⁷⁸ reprend en un même texte la séparation antérieurement effectuée entre ce qui relève de la qualité des données recueillies pour le progrès des connaissances (orienté sur celles relatives aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur AMM), afin qu'elles soient fiables et robustes, et ce qui garantit la protection des personnes, déclinée en quatre composantes : respect de leur dignité, de leurs droits, de leur sécurité et de leur bien-être.

Le Code de la Santé Publique comporte par conséquent deux systèmes parallèles et complémentaires : l'un¹⁸⁷⁹ a trait à des considérations techniques relatives à la qualité des données exprimées en référence aux Bonnes Pratiques Cliniques, n'ayant un caractère obligatoire que pour les essais cliniques de médicaments entrepris pour leur AMM, et constituant des recommandations pour les études institutionnelles, l'autre¹⁸⁸⁰ définit les conditions de la protection des personnes concernant tout type d'expérimentation clinique, centrées sur les trois points essentiels (l'information et le consentement des personnes, l'avis préalable d'un comité indépendant, et le pouvoir de police de l'administration compétente).

D. MEMMI, *Les gardiens du corps, dix ans de magistère bioéthique*, Editions de l'Ecole des hautes études en sciences sociales, Paris 1996 ; D. THOUVENIN, Les règles éthico-juridiques, une nouvelle catégorie de règles ?, *Gestion hosp.* 1984, 241 : 787-790.

¹⁸⁷⁸ Règlement n° 536/2014 du 27 mai 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments.

¹⁸⁷⁹ Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

¹⁸⁸⁰ En référence à la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

La loi du 5 mars 2012, toutefois, module cette protection en fonction du risque prétendu affectant telle ou telle des catégories de recherches qu'elle définit.

3. Les règles de droit relatives à l'expérimentation clinique ont évolué en fonction de deux objectifs distincts : la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques s'appuyant sur la méthode de l'essai comparatif, et les progrès de la connaissance biologique et médicale. Principalement centrés sur le premier objectif, sous promotion industrielle, les essais cliniques se sont développés vers l'acquisition de connaissances non immédiatement utilisées à des fins industrielles ou commerciales. Les deux objectifs ont entraîné des évolutions marquées par l'influence de deux forces opposées, s'étant exercées successivement, au service d'intérêts différents, donnant naissance à deux dispositifs successifs.

3.1 Le premier dispositif, constitué par la loi du 20 décembre 1988, résulte de la concordance de vue existant entre les représentants des industriels de la pharmacie, de certains pharmacologues et thérapeutes, et de la Direction de la Pharmacie et du Médicament. Il s'agit de mettre en place des règles permettant aux spécialités pharmaceutiques développées en France de répondre aux conditions de l'AMM telles qu'elles résultent de la réglementation européenne, et de pouvoir faire l'objet d'enregistrements dans les pays industriellement développés, notamment aux *USA*.

La loi va cependant dépasser ces motifs, intégrer dans son champ d'application l'ensemble de ce qu'elle dénomme « recherches biomédicales », et constituer un droit commun de celles-ci, comportant toutefois à côté de la catégorie principale, poursuivant une finalité thérapeutique directe, une catégorie dépourvue de cette finalité, et, par conséquent, deux modalités différentes de réparation des éventuels dommages susceptibles d'en résulter, l'une s'appliquant aux recherches à finalité thérapeutique sous un régime de présomption de faute du promoteur, l'autre, concernant les études sans finalité thérapeutique réputées plus risquées, sous la forme d'une responsabilité objective.

La loi réalise une autonomisation de la recherche vis-à-vis de l'exercice de la médecine, basée sur le fait qu'à la différence de ce dernier, les intérêts poursuivis ne sont pas ceux de la personne exposée à la situation expérimentale. Parmi les conditions autorisant la pratique de la recherche, et par conséquent l'accès au corps de la personne, la principale est l'obligation faite aux investigateurs, sous la garantie du promoteur, d'informer les personnes et de recueillir leur consentement, s'il est donné, par une procédure écrite.

La loi définit les acteurs de la recherche sous l'appellation de promoteur et investigateur, l'un prenant l'initiative de sa mise en place, l'autre en assurant la direction de la

surveillance, à charge pour ceux-ci de concrétiser leurs relations de droit. Celles-ci vont faire l'objet d'interprétations variables en fonction de la nature prêtée par différents auteurs à la situation de recherche biomédicale¹⁸⁸¹.

3.2 Le second dispositif associe la loi du 5 mars 2012 et le règlement européen du 27 mai 2014, par le truchement de l'ordonnance du 16 juin 2014¹⁸⁸². La loi du 5 mars 2012 a organisé un système rappelant les règles de protection déterminée par le droit commun de la recherche, puis des conditions dispensant les investigateurs réalisant des recherches institutionnelles de ses obligations principales. Ceci par la définition de trois catégories de « recherche impliquant la personne humaine ». La première de ces catégories reprend l'ensemble des règles de protection établies par la loi Huriet-Sérusclat, à l'intention des promoteurs industriels et des investigateurs qu'ils ont recrutés. Les deux autres constituent une dualité hétérogène dont le point commun est un allègement des contraintes liées, d'une part à l'information et au consentement des personnes, de l'autre aux modalités d'intervention de l'autorité administrative compétente, enfin à la disparition de l'assurance de qualité présidant au recueil de données, les Bonnes Pratiques Cliniques devenant alors une simple recommandation.

Cet allègement des contraintes est la conséquence directe de l'intervention de l'autre force mentionnée *supra*, s'exerçant sous la forme de deux interventions successives¹⁸⁸³ des investigateurs réalisant des études institutionnelles, au motif que l'application des règles de protection des personnes prévues par le droit commun de la recherche biomédicale, par la lourdeur et le coût des obligations qu'elles leur paraissaient entraîner nuisait de façon très importante au progrès de la recherche médicale publique, mais également à leurs modalités d'exercice de la recherche.

On peut constater à la lecture de la construction de la loi du 5 mars 2012 que l'allègement des contraintes accordées aux investigateurs institutionnels s'effectue au détriment de la protection des personnes, et que les arguments mis en avant pour en justifier l'existence, le faible risque prétendu lié aux essais institutionnels, au regard du risque éventuel allégué pour une situation de soins similaire, s'avèrent des plus contestables¹⁸⁸⁴.

La façon dont la loi du 5 mars 2012 mêle des études interventionnelles et non interventionnelles, ayant des modalités de réalisation et des finalités différentes, définie de

¹⁸⁸¹ Cf. Partie 3, Chapitre 3, Sous-chapitre 2, Section 2, Sous-section 2.

¹⁸⁸² Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹⁸⁸³ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la santé publique.

Loi n° 2002-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

¹⁸⁸⁴ Cf. Partie 3, Chapitre 2, Section 1, §2.

façon ambiguë les catégories sur lesquelles elle construit différents régimes de protection des personnes. Elle prétend à la simplification sous le prétexte que chacune des catégories est soumise à l'avis d'un CPP, et organise une sorte d'opacité dans laquelle la personne à qui l'on propose de consentir à participer ou de manifester son opposition aura bien du mal à percevoir ce dans quoi on va l'entraîner.

§4. Proposition d'un modèle¹⁸⁸⁵

1. Nous rechercherons ici sous le terme de modèle une représentation simplifiée, identifiant les règles principales inhérentes aux deux éléments, caractérisant une expérimentation clinique du médicament, telle qu'elle apparaît aujourd'hui, d'une part la production de données fiables et robustes, de l'autre la justification pénale de l'atteinte au corps des personnes participant dans une recherche impliquant la personne humaine.

Le modèle reprend les éléments principaux de trois dispositifs figurant dans le Code de la Santé Publique, d'une part la loi du 5 mars 2012 et le règlement européen du 27 mai 2014, intégré par l'ordonnance du 17 juin 2016, de l'autre la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

Il comporte par conséquent deux parties : l'une concerne la protection des personnes impliquées dans une situation de recherche, l'autre la qualité des données produites. Pour la construction de ce modèle, nous prendrons quelques distances avec la logique ayant conduit à la construction de la loi du 5 mars 2012.

Nous écarterons tout d'abord la troisième catégorie de recherches impliquant la personne décrite à l'article L.1121-1 CSP. N'utilisant que des données issues d'actes pratiqués ou de produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance, elle ne procède pas de l'utilisation du corps d'une personne dans un autre intérêt que le sien, et ne relève par conséquent pas d'une loi de justification pénale.

C'est en revanche le cas des deux autres catégories, constituées d'études dites interventionnelles. Elles poursuivent un but d'intérêt général, « le développement des connaissances biologiques ou médicales », mais ne doivent pas aller à l'encontre de l'intérêt

¹⁸⁸⁵ « modèle : qui sert ou doit servir d'imitation pour faire ou reproduire quelque chose », Dictionnaire Robert 2004.

des personnes qui participent à une recherche. L'intérêt de ces personnes est de bénéficier de la meilleure protection possible. A cet égard, l'article L.1121-2 CSP dispose¹⁸⁸⁶ : « L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société ». Or, nous pensons avoir démontré que les concepts de « recherches visant à évaluer les soins courants » figurant dans la loi du 9 août 2004, ou de « recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales » résultant de celle du 5 mars 2012, n'ont été construits par le législateur que pour alléger les contraintes résultant de la loi du 20 décembre 1988. Dans certaines situations, à la demande et dans l'intérêt des investigateurs institutionnels, l'allègement s'effectue, pour une notable part, au détriment de la protection des personnes.

La justification de cet allègement par la baisse du niveau de risque entre la première et la deuxième catégorie est une construction trop artificielle pour être sérieusement retenue. Imaginons une personne participant à une recherche considérée comme ne comportant que des risques et des contraintes minimales victime d'un accident lié à cette recherche. Elle pourra facilement prétendre que le risque auquel elle a été exposée a été mal évalué et que la recherche à laquelle elle participait aurait mérité le niveau de protection maximum ménagé à la catégorie 1.

Selon l'article L.1110-5 CSP : « Toute personne a le droit de recevoir les soins les plus appropriés, et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ». Dès lors qu'il lui ait été proposé de participer à un essai clinique, quelle qu'en soit la catégorie, elle n'est plus dans cette situation puisque l'essai est précisément entrepris pour parfaire les connaissances relatives à l'efficacité et à la sécurité d'un produit. Les soins ne sont pas « les plus appropriés » mais sont soumis aux aléas de la méthodologie de l'essai comparatif en double insu.

L'idée que la situation ne comporterait que des risques et des contraintes minimales est alors une vue de l'esprit.

Il importe, dans la construction du modèle envisagé, de revenir au but premier de la protection des personnes, les conditions d'autorisation de l'atteinte à leur corps dans un autre intérêt que le leur, ce qui suppose une égalité de protection dès lors qu'elles acceptent de se prêter à une expérimentation clinique.

¹⁸⁸⁶ Il reprend ainsi un principe de l'éthique de la recherche recommandé par la Déclaration d'Helsinki.

2. Le modèle va donc reprendre des dispositions voisines de la plupart de celles déjà présentes dans la loi du 20 décembre 1988 :

- des dispositions générales comportant :

a) la nécessité de prérequis en préalable à la réalisation de la recherche, celle-ci visant à « mettre en évidence ou à vérifier les propriétés cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments » ;

b) celle du recours à une personne qualifiée, pour exercer la mission de l'investigateur ;

c) l'existence d'un rapport bénéfice/risque favorable ;

d) la poursuite d'une finalité scientifique ;

e) des conditions de réalisation compatibles avec la rigueur scientifique et la sécurité des personnes participantes ;

f) la mise en place de précautions particulières pour certaines catégories de personnes réputées vulnérables ;

g) un régime particulier de réparation des éventuels dommages liés à la recherche ;

h) l'absence de contrepartie financière à la participation de la personne, mais une éventuelle indemnisation des contraintes liées à la recherche ;

- l'obligation de l'information et du recueil du consentement de la personne par l'investigateur ou un médecin qui le représente, consentement « libre, éclairé, exprès, écrit » ;

- des dispositions administratives comportant l'avis préalable d'un comité de protection et l'autorisation de l'administration compétente, dotée d'un pouvoir de police spécial, chargée de l'évaluation de la partie scientifique et technique du protocole, et de la centralisation des effets indésirables ou des faits nouveaux survenant en cours de recherche.

La recherche est mise en place à l'initiative d'un promoteur, sous la direction et la surveillance d'investigateurs. Le promoteur prend en charge la fourniture du matériel et des produits nécessaires. Le règlement laisse à l'initiative des Etats membres les modalités de représentation des mineurs et des personnes incapables ... la définition des personnes vulnérables et les moyens de leur protection, les régimes de responsabilités civile et pénale,

les pouvoirs de l'autorité compétente, l'organisation des Comités de Protection et la définition de leur mission.

Tout ceci concerne la protection de la dignité, des droits, de la sécurité et du bien-être des personnes participantes, cette notion de « bien-être » entrant ainsi dans le Code de la Santé Publique.

Les dispositions relatives à l'assurance de qualité des données issues de l'essai, destinées à les rendre fiables et robustes résident dans l'obligation du respect des Bonnes Pratiques Cliniques par le promoteur et les investigateurs, le règlement renvoyant à celles issues de l'*International Conference on Harmonisation*, le Code de la Santé Publique visant, quant à lui, la décision du directeur général de l'ANSM.

L'ensemble de ce droit commun de la recherche s'applique aux « études commerciales » ainsi que le précise le règlement.

Une nuance doit être relevée. La première catégorie de recherches impliquant la personne humaine est définie comme regroupant « les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ». Cette prise en charge est une prise en charge médicale, et cette définition a pour but de différencier la situation de recherche de la situation de soins.

Le règlement européen entend sous le terme « intervention » tout écart fait à la pratique courante de la médecine par le protocole expérimental, autre façon d'exprimer la même différence.

Toutes les autres variations apportées par la loi du 5 mars 2012 doivent être considérées à l'aune de ce qu'elles représentent, soit pour la protection des personnes, soit dans l'intérêt des investigateurs institutionnels, ces deux préoccupations ayant la particularité de se contrarier mutuellement.

Mais apparaissent de nouvelles façons de développer les connaissances dans le champ biomédical, cadrant mal avec les définitions classiques et, par conséquent, avec le dispositif juridique actuel relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

Section 2. Hypothèses d'évolution des règles de droit liées à l'évolution des pratiques en matière de recherches cliniques

Les cheminements conduisant aux lois de 1988, 2004 et 2012, tels qu'ils apparaissent dans ce travail, permettent de constater qu'elles résultent toutes les trois des pratiques et des besoins des différents professionnels concernés.

A l'origine de la loi du 20 décembre 1988, existent des obstacles affectant les industriels du médicament :

- un obstacle technique, la difficulté de réaliser des essais ne présentant aucun intérêt pour les personnes y participant ;

- un obstacle éthique, la négligence chronique des médecins relative à l'information et au consentement des malades inclus dans une expérimentation se confondant avec un acte de soins.

L'un et l'autre de ces obstacles rendaient leurs dossiers de demande d'AMM impropres à un développement international.

Celles de 2004 et de 2012 se situent en opposition avec la précédente, les investisseurs institutionnels estimant que la loi de 1988 contrariait leurs projets de recherche et leurs intérêts.

D'autres modes d'évaluation scientifique se développent présentant d'autres caractéristiques, l'équilibre actuellement constitué entre la protection des personnes et la liberté du chercheur est sans doute appelé à se modifier.

1. Une nouvelle phase d'évaluation est apparue dans la catégorisation précédemment exposée déjà identifiée comportant les phases 1, 2, 3 et 4¹⁸⁸⁷. Celle-ci est dénommée par beaucoup phase 0. Les raisons de son existence sont essentiellement économiques. En règle générale, le « passage à l'homme » dans le développement d'un médicament vers l'AMM est précédé de travaux réalisés chez l'animal, dont certains résultats font partie des

¹⁸⁸⁷ A. FRANCILLON – G. PICKERING – C. BELORGEY, Essais cliniques exploratoires : quelles modalités de mise en œuvre, recommandations, champ d'application, cadre réglementaire, *Thérapie* 2009, 64, 3 : 149-153. Et réf. 159, Titre préliminaire, Chapitre 2, Section 1B.

« prérequis »¹⁸⁸⁸ indispensables à la décision de mettre en œuvre les expérimentations chez l'homme. Ces travaux représentent une part non négligeable du coût de développement d'un candidat médicament.

Il est apparu intéressant, à cet égard, afin de n'investir, en termes de développement industriel, qu'avec des arguments susceptibles d'emporter l'adhésion d'une Direction générale, de procéder à des essais chez l'homme (des « touches ») sans disposer de la plupart des résultats des études animales. Ces essais cliniques précoces ont pour but de répondre à une question en apparence simple, mais fondamentale : la nouvelle molécule a-t-elle une perspective d'avoir une activité pharmacodynamique chez l'être humain ?

Ces études dites de « preuve de concept », ou « essais exploratoires » sont évidemment réalisées avec une connaissance modeste des risques inhérents au produit, que les essais chez l'animal (dont les résultats sont en attente) ont pour but de mettre en évidence. Certes, ces essais cliniques ne sont pas entrepris sans précautions. Ils ne sont pas *stricto sensu* contraires à la réglementation européenne de l'AMM, ils ne sont mis en œuvre qu'après un avis favorable du CPP concerné et l'autorisation de l'ANSM.

Le CPP et l'ANSM prennent en compte ici l'intérêt général, et font preuve de compréhension des intérêts industriels. Car les essais de « preuves de concept » permettent à la firme de décider ou non de la poursuite d'un développement, tout d'abord chez l'animal, et, en cas de résultats favorables, par la mise en place des essais cliniques pré AMM. Une réponse négative correspond à une économie considérable, une réponse positive ouvre sur une perspective de bénéfices, liée à la commercialisation d'une nouvelle spécialité, ou à la vente de la molécule à une entreprise plus importante, apte à la conduire vers son autorisation.

Toutefois, du point de vue de leur protection et du respect de leurs droits, l'exposition des personnes souffrant souvent de maladies graves à un produit pour lequel on ne dispose ni d'une connaissance approfondie de sa toxicité chez l'animal, ni d'une appréciation des risques qu'il est susceptible d'entraîner n'est pas sans poser des questions. Il n'est pas certain que les exigences en matière d'information des personnes soient remplies. C'est toutefois ce qu'il est courant d'observer lors des phases 1 de cancérologie, où l'information est tronquée, car « inaudible » par la personne concernée dès lors qu'elle serait complète. Ces omissions seront motivées par l'intérêt de la recherche¹⁸⁸⁹.

¹⁸⁸⁸ Notamment des études de toxicologie aiguë ou chronique, des études concernant l'impact sur la fertilité et la gestation, des études de mutagenèse, de génotoxicité et de cancérogenèse.

¹⁸⁸⁹ Ce qui, dans les faits, conduit à informer la personne que la pathologie dont elle souffre est parvenue à un stade ultime, que son pronostic vital est sombre, et qu'il lui est proposé de participer à des tests d'évaluation de toxicité.

2. L'évolution de la recherche médicale, pour des raisons liées tout à la fois à l'accroissement des moyens nécessaires et à la mise à disposition plus précoce aux malades des innovations thérapeutiques, conduit au regroupement des moyens disponibles, tant publics que privés. Les différents acteurs, firmes pharmaceutiques, institutions hospitalières publiques, structures académiques s'organisent par des conventions mettant en commun leurs données scientifiques et leurs perspectives d'exploitation. C'est une tendance générale en recherche, quel qu'en soit le domaine.

Les investigateurs cliniciens interviennent en identifiant, à partir de leurs observations cliniques et de ce qu'ils pensent être les besoins des malades, des pistes étudiées ensuite dans une collaboration intitulée « recherche translationnelle ». Celle-ci est censée « assurer un *continuum* et constituer une passerelle directe et bidirectionnelle entre recherche exploratoire et recherche clinique », dans le but « d'accélérer les échanges entre chercheurs fondamentalistes et chercheurs cliniciens »¹⁸⁹⁰.

Là encore, on peut craindre que, dans le but de favoriser cette accélération, les acteurs de la recherche se dispensent des précautions relevant de la législation, considérées comme des contraintes paralysantes, au risque d'affecter la sécurité et les droits des malades sollicités pour prendre part à de telles recherches.

Les frontières à la fois floues et poreuses pouvant exister entre les catégories 1 et 2, mises en place par la loi du 5 mars 2012, risquent de disparaître, là encore dans l'intérêt de la recherche, avec, le cas échéant, la restauration de la confusion entre traitement expérimental et exercice d'une « médecine de pointe », celle-ci redevenant une modalité novatrice de la pratique médicale.

3. Ayant constaté le succès de la démarche catégorielle entreprise deux fois de suite par les représentants des investigateurs institutionnels, certains promoteurs d'essais cliniques à visée commerciale tentent un exercice similaire¹⁸⁹¹.

Le but est d'obtenir un allègement des obligations résultant pour leurs activités de « la mise en œuvre de la loi Jardé ». Ces entreprises revendiquent une simplification « des procédures d'évaluation et d'autorisation complexes, opaques et particulièrement lentes » relatives à la mise en place des essais cliniques de biotechnologie, « contraintes particulièrement pénalisantes pour les *start-ups* françaises de la *Health Tech.* ».

Partie 3, Chapitre 2, Section 2, §3.

¹⁸⁹⁰ ANR, *programme de recherche translationnelle en santé*, OES Projets pour la science, Ed. 2013.

¹⁸⁹¹ Lettre ouverte à la ministre de la Santé, rédigée par des entreprises de biotechnologie dans le domaine de la santé, 13 décembre 2017. www.france-biotech.fr 2017/12.

A leurs yeux, « la chute de la recherche clinique en France, qui en découle, n'est pas seulement préjudiciable pour les entreprises innovantes de la santé, elle l'est tout autant pour les patients français, les essais cliniques étant l'un des moyens de bénéficier de traitements prometteurs plusieurs années avant leur mise sur le marché ».

4. L'utilisation des données cliniques collectées dans le cadre des recherches biomédicales, ou « impliquant la personne humaine », considérées protocole par protocole, ou développement par développement, ne soulève pas de difficultés particulières. Elle s'inscrit dans la méthodologie de l'essai comparatif, voire, par extension, dans la réalisation de méta-analyses¹⁸⁹².

Le traitement automatisé de ces données est organisé par le règlement général sur la protection des données (RGPD), la loi n° 2018-493 du 20 juillet 2018 modifiant la loi Informatique et Libertés, ainsi que par les méthodologies de référence mises en place par la CNIL¹⁸⁹³.

Est apparue la question de l'utilisation de ces données dans une autre finalité que celle à laquelle avait initialement consenti la personne concernée. Cette question est également rencontrée s'agissant de l'utilisation des collections d'échantillons biologiques constituées dans un projet donné, qu'on envisage d'utiliser à d'autres fins que celui-ci :

- selon la loi du 20 décembre 1988, à toute nouvelle utilisation non prévue, initialement, de données cliniques (ou d'échantillons biologiques), devait correspondre une nouvelle information et un consentement spécifique de la personne dont étaient issus les éléments identifiants. Il en résultait des difficultés pour les investigateurs, dans l'incapacité de retrouver ou de joindre la plupart des personnes concernées, et la frustration résultant de l'impossibilité de faire progresser la connaissance, selon eux « pour de simples questions de formalités » ;

- les médecins chercheurs ayant fait valoir qu'il y avait là une obligation de nature à nuire au développement de la recherche¹⁸⁹⁴, la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 a donné aux Comités de Protection des Personnes la mission d'émettre un avis¹⁸⁹⁵ sur les « utilisations

¹⁸⁹² Démarche scientifique systématique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes, justifiée par l'augmentation du nombre de cas étudiés, permettant d'envisager une conclusion globale.

¹⁸⁹³ MR-001 relative aux recherches de catégorie 1.

MR-002 relative aux études non interventionnelles de performance de dispositifs médicaux.

MR-003 concernant les recherches impliquant la personne humaine.

MR-004 relative à la dérogation au principe du consentement écrit.

¹⁸⁹⁴ Partie 3, Chapitre 1, Section 2, §1.

¹⁸⁹⁵ Art. L.1123-7 CSP, disposition conservée dans la loi du 5 mars 2012.

d'éléments ou de produits du corps humain à des fins scientifiques relevant d'un changement substantiel de finalité par rapport au consentement initialement donné ». L'avis favorable dispense le chercheur d'avoir à recueillir le consentement des personnes en cette circonstance.

Le comité émet, à l'occasion, « un avis sur l'intérêt scientifique de la recherche »¹⁸⁹⁶. Le moyen employé consiste à utiliser les données issues de la personne sans avoir à revenir vers elle pour lui demander son accord, dans l'intérêt de la recherche. Un autre moyen peut être mis en œuvre dans ce même intérêt, consistant, lors de la réalisation chez une personne consultant d'un examen paraclinique, de placer au bas du document lui expliquant la méthode, la finalité et les inconvénients dudit examen un encadré par lequel elle est engagée à consentir à ce que les résultats de cet examen soient utilisés dans l'intérêt de la science, de même que soient utilisés tous les autres résultats des autres examens cliniques ou paracliniques qu'elle serait appelée à subir dans le futur au cours de son suivi dans le service¹⁸⁹⁷.

L'utilisation de ces données peut, par exemple, conduire à des modèles de simulation alimentés par les données médicales renseignées par les médecins au cours du traitement des patients qui les consultent, permettant de tester des stratégies thérapeutiques sur des cohortes de patients virtuels, pour ensuite organiser des essais cliniques de confirmation sur de vrais malades.

S'agit-il ici d'une recherche de 3^{ème} catégorie selon la loi Jardé, bien qu'elle ne se présente pas comme telle ? Quelle peut être la validité d'une telle acceptation s'apparentant à un consentement sans objet défini ? S'agit-il d'un exercice de la médecine à des fins de recherche ?

L'actuelle législation concernant les « recherches impliquant la personne humaine », incluant la loi du 5 mars 2012 modifiée par l'ordonnance du 17 juin 2017, résulte de deux visions différentes de l'expérimentation clinique du médicament.

La première concerne les essais à visée commerciale. Son origine réside davantage dans le premier avant le projet de loi rédigé par la DPhM¹⁸⁹⁸, en concertation avec les représentants des firmes pharmaceutiques et les pharmacologues cliniciens industriels et

¹⁸⁹⁶ Art. L.1131-1-1 CSP.

¹⁸⁹⁷ Type de document utilisé, par exemple, à l'Institut de cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris, ou à l'Institut Curie.

¹⁸⁹⁸ Cf. Partie 2, Section 3, §1.

académiques. Elle reprend des principes énoncés plus dans le rapport Belmont¹⁸⁹⁹ que dans la Déclaration d'Helsinki.

La loi du 20 décembre 1988 s'en inspire, mais aura pour effet d'élargir considérablement le champ d'application prévu initialement pour le cadre de l'AMM à l'ensemble des évaluations scientifiques réalisées sur, voire même avec, l'être humain. Elle crée un droit commun de la recherche biomédicale, dont les investigateurs pratiquant des essais institutionnels vont s'efforcer d'être dispensés au moins en partie, cette partie concernant la protection des personnes.

A leur instigation, et avec le soutien de certains parlementaires professionnels de santé, sont successivement construites les lois du 9 août 2004 et du 5 mars 2012. Ces deux dispositifs réintroduisent la proximité recherche/soins, issue du modèle médical, écartée par la loi du 20 décembre 1988, à l'intention des investigateurs soumis à des obligations beaucoup plus légères que celles s'imposant aux investigateurs et aux promoteurs industriels.

La loi du 5 mars 2012 marque la frontière, avec la force normative des BPC, obligatoire pour les études industrielles, optionnelles pour les études institutionnelles. L'ordonnance du 17 juin 2017 fait coexister dans un même texte deux normativités concurrentes, l'une et l'autre d'origine « extra juridique ».

Un autre concept est apparu, qui aura nécessairement un impact sur ce qui a constitué l'objet de cette recherche : le développement de ce qu'il est usuel de dénommer « *big data* » s'enrichit par différents procédés mis en place, le cas échéant, par des institutions publiques¹⁹⁰⁰, par l'Etat¹⁹⁰¹, comme par des structures privées¹⁹⁰². Il s'agit de dispositifs permettant de collecter des informations diverses concernant les patients à toutes les sources possibles, de toutes les natures possibles pour les utiliser dans la réalisation d'études épidémiologiques ou autres, pour conduire à orienter les médecins traitants dans la prise en charge des patients, ou mettre au point des stratégies thérapeutiques. Mais le volume et la vélocité des informations collectées, stockées et utilisées, conduisent à s'interroger sur leur fiabilité et leur crédibilité. La logique du *big data* est inverse de celle présidant jusqu'alors au

¹⁸⁹⁹ Cf. Partie 1, Section 2, §3.

¹⁹⁰⁰ Ainsi la plateforme ComPaRe mise en place à l'AP-HP se proposant d'inclure 100.000 questionnaires documentés par des patients souffrant de maladie chronique.

¹⁹⁰¹ Tel le projet « *Health Data Hub* » annoncé par le Président de la République, 4 avril 2018. « Visant à suivre, en vie réelle et dans la durée, les impacts des innovations diagnostiques ou thérapeutiques » mises en œuvre dans les établissements de soins.

¹⁹⁰² T. DOUVILLE, Les dangers de la collecte des données de santé par les tiers intéressés (GAFAM, assureurs, etc...), *Journal Droit de la santé et de l'Assurance maladie* 2018, 20 : 12-16.

N. BENYAHIA, Etablissements de Santé et start-up face à la régulation des innovations par la protection des données de santé, *Journal Droit de la Santé et de l'Assurance maladie* 2018, 20 : 21-24.

recueil de données dans les essais cliniques, on recueille le maximum de données individuelles à de nombreuses sources mais ce n'est qu'ensuite que vont être définis les usages qui en seront faits.

Ce système a vocation à réutiliser plusieurs fois des données recueillies initialement dans un autre but que la recherche, ou dans une autre finalité de recherche.

L'actuel droit français relatif à la protection des données individuelles est-il adapté pour répondre aux risques nouveaux résultant de ces changements d'échelle et de nature dans l'exploitation de ces données ? La question est d'importance d'autant que la valeur marchande des gisements ainsi constitués, leurs intérêts, tant pour la santé publique que pour l'économie privée, laissent présager des pressions visant à en faciliter l'accès et l'utilisation, comme toujours en pareil cas au détriment de la protection des droits des personnes concernées. Mais ceci est un autre sujet de recherche. Toutefois, quelles que soient les évolutions des pratiques et des méthodes de recherche, se posera toujours, dans la dynamique de construction des règles, la question de l'équilibre entre la liberté du chercheur et le respect de la dignité et des droits de la personne exposée à la situation expérimentale.

Les règles applicables à l'expérimentation clinique du médicament présentent la particularité d'être centrées sur trois finalités : le développement de la connaissance biologique et médicale, la commercialisation des spécialités pharmaceutiques, ces deux finalités n'étant socialement acceptables qu'à la condition qu'une troisième soit organisée, la protection des personnes impliquées dans les essais entrepris soit pour satisfaire le progrès scientifique, soit pour permettre la croissance économique des firmes.

Ces règles sont issues de deux constructions normatives initialement indépendantes, la réglementation de la mise sur le marché des médicaments, d'une part, les règles relatives à l'exercice de la médecine hospitalière, de l'autre, ces dernières étant complétées, dès lors que le traitement mis en œuvre prend un caractère novateur ou expérimental, par des recommandations d'ordre éthique.

Il eût été possible de concevoir deux dispositifs différents, s'appliquant de façon distincte soit au développement des médicaments, s'intégrant dans le droit pharmaceutique, soit aux essais institutionnels, appartenant à un droit de la recherche, l'un et l'autre intégrant une même construction relative à la protection des personnes. Un autre chemin a été parcouru.

La loi du 20 décembre 1988 a englobé l'ensemble des activités d'évaluation touchant à l'être humain, par un texte d'application relativement simple, que l'administration a su rendre complexe par ses dispositions réglementaires.

Le droit commun de la recherche biomédicale ainsi constitué a, postérieurement, fait l'objet d'une déconstruction destinée à alléger les obligations relatives aux recherches réalisées dans le seul but du progrès de la connaissance, dès lors qu'elles sont dépourvues de toute finalité commerciale (c'est-à-dire vertueuses, pourrait-il être sous-entendu). Poursuivant l'intérêt général, elles ne doivent pas être freinées par (soi-disant) de pesantes contraintes administratives.

Il est regrettable que cet allègement s'effectue principalement aux dépens des droits, de la sécurité et de la dignité des personnes. La loi du 5 mars 2012, répondant à cette préoccupation des investigateurs institutionnels, a été fondée sur des appréciations techniques, basées sur leur pratique, et sur des interprétations qu'ils font du niveau des contraintes acceptables. L'information et le consentement des personnes sont considérés par eux comme des contraintes, et l'on sait qu'en la matière, les juristes et les médecins n'ont pas les mêmes considérations¹⁹⁰³.

¹⁹⁰³ Cf. Partie 2, Titre 1, Chapitre 1, Section 1, §1.

PRINCIPAUX TEXTES DE REFERENCE

A/ FRANCE

1. Déclaration

Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789.

2. Lois

Loi du 14 juin 1934 relative aux essais en vue de l'application usuelle à la thérapeutique de produits pharmaceutiques nouveaux.

Décret-loi du 29 octobre 1936 relatif aux cumuls de retraites, de rémunérations et de fonctions.

Loi n° 3890 du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie.

Loi du 21 décembre 1941 sur l'organisation des hôpitaux.

Ordonnance n° 45-1014 du 23 mai 1945 modifiant l'article 44 de la loi du 11 septembre 1941.

Loi n° 46-1154 du 22 mai 1946 modifiant les articles 16, 18, 44 de la loi du 11 septembre 1941.

Ordonnance n° 58-1373 du 30 décembre 1958 relative à la création de CHU, à la réforme de l'enseignement médical et au développement de la recherche médicale.

Ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du Code de la Santé Publique.

Ordonnance n° 67-827 du 23 septembre 1967 modifiant certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une Communauté Economique Européenne.

Loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970 portant réforme hospitalière.

Loi n° 75-604 du 10 juillet 1975 modifiant le livre V du Code de la Santé Publique

Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004.

Loi n° 87-588 du 30 juillet 1987 portant diverses mesures d'ordre social.

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 portant diverses dispositions relatives à la Sécurité sociale et à la Santé.

Loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant diverses mesures relatives à la santé publique et aux assurances sociales.

Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière.

Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du CSP relative à la pharmacie et au médicament.

Loi n° 93-121 du 30 janvier 1993 prohibant les avantages délivrés aux médecins par les entreprises commercialisant des produits remboursés par l'Assurance maladie.

Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale.

Loi n° 94-665 du 4 avril 1994 relative à l'emploi de la langue française.

Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 modifiant le livre II bis du Code de la Santé Publique relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

Loi n° 98-389 du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.

Loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche.

Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Ordonnance n° 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine.

Loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 de programme pour la recherche.

Loi n° 2009-403 du 15 avril 2009 relative à l'application des articles 34-1, 39 et 44 de la Constitution.

Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

Ordonnance n° 2010-177 du 23 février 2010 portant réforme de l'hôpital.

Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

Loi n° 2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014.

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

3. Décrets et arrêtés

Arrêté du 13 juin 1937 en application de la loi du 14 juin 1934 sur les sérums thérapeutiques.

Décret n° 1896 du 24 juin 1942 portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi du 11 septembre 1941.

Arrêté du 22 janvier 1945 relatif aux experts cliniciens.

Arrêté du 28 mai 1956 fixant les conditions dans lesquelles il doit être procédé aux prélèvements de sang.

Décret n° 64-627 du 18 juillet 1964, relatif à l'Institut National de la Santé et de la Recherche.

Décret n° 68-139 du 9 février 1968, pris en application de la loi n° 63-1143 du 19 novembre 1963.

Arrêté du 16 mai 1972 relatif au protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

Décret n° 72-852 du 12 septembre 1972 modifiant certaines dispositions du Code de procédure pénale.

Décret n° 72-1062 du 21 novembre 1972 précisant les conditions d'application de l'article L.601 du Code de la Santé Publique relatif aux médicaments spécialisés et modifiant, en conséquence, les articles R.5117 à R.5144 dudit Code.

Décret n° 74-27 du 14 janvier 1974 relatif aux règles de fonctionnement des centres hospitaliers et des hôpitaux locaux.

Décret n° 74-230 du 7 mars 1974 relatif à la communication du dossier des malades hospitalisés ou consultants des établissements hospitaliers publics.

Arrêté du 16 décembre 1975 relatif au protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

Arrêté du 26 mai 1976 portant création de la commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités Pharmaceutiques.

Arrêté du 10 août 1976 relatif aux études toxicologiques et pharmacologiques.

Décret n° 77-1070 du 22 septembre 1977 relatif à l'organisation de l'administration centrale du ministère de la Santé.

Décret n° 78-181 du 9 février 1978 remplaçant les articles R.5140 et R.5141 du Code de la Santé Publique.

Décret n° 78-988 du 20 septembre 1978 modifiant certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique.

Arrêté du 20 octobre 1980 relatif à la demande d'autorisation d'ouverture des établissements de préparation, de vente en gros ou de distribution en gros de produits.

Arrêté du 26 novembre 1982 relatif aux essais réalisés chez l'animal.

Décret n° 82-1149 du 29 décembre 1982 portant diverses mesures statutaires en faveur des praticiens à temps plein des établissements hospitaliers publics.

Décret n° 88-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé.

Décret n° 84-135 du 24 février 1984 portant statut des praticiens hospitaliers.

Arrêté du 20 janvier 1986 relatif aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Décret n° 87-788 du 28 septembre 1987 relatif aux assistants des hôpitaux

Décret n° 88-661 du 6 mai 1988 modifiant certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique.

Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Arrêté du 20 janvier 1992 relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Décret n° 93-982 du 5 août 1993 pris en application de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de médicament, modifiant le livre V du Code de la Santé Publique.

Arrêté du 9 décembre 1996 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, aux essais toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments et produits mentionnés à l'article L.601 CSP.

Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques, ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique.

Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre I du titre II du livre 1^{er} de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.

Arrêté du 9 mars 2007 fixant la liste des produits mentionnés à l'article L.112-1 (2) du Code de la Santé Publique.

Arrêté du 9 mars 2007 concernant le document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche.

Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé.

Arrêté du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique.

Arrêté du 5 mai 2017 mettant fin aux missions du CCTIRS.

Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique.

Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de BPC pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

4. Notes et Recommandations

PALLEZ G., Lettre d'information n° 5, Direction Générale AP-HP, 27 janvier 1976

Bonnes Pratiques de Fabrication, Instruction du 30 octobre 1978, Bull. Ordre Pharma. 1979, puis octobre 1985 et arrêté du 1^{er} octobre 1985.

Circulaire du 8 août 1980 relative aux demandes d'autorisation d'emploi de substances destinées à être introduites intentionnellement dans les aliments (additifs et auxiliaires technologiques).

Note relative à la convention-type concernant l'indemnisation des frais entraînés par les expertises médicales, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 14 février 1983.

Bonnes Pratiques de Laboratoire, Instruction du 31 mai 1983, BO SNS 83/25 du 16 juillet 1983.

PALLEZ G., Lettre d'information n° 38, Direction Générale de l'AP-HP, 26 août 1985.

Ministère des Affaires sociales et de l'Emploi, Ministère chargé de la Santé et de la Famille, Bonnes Pratiques Cliniques, avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments, 1987.

Direction des affaires médicales AP-HP, Modalités d'application de la loi du 20 décembre 1988, 5 avril 1989.

Ministère des Affaires sociales et de l'Intégration, La protection des personnes dans la recherche biomédicale, Guide des textes législatifs et réglementaires, mai 1991.

Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, Agence du médicament, Ed. 1994/12.

Circulaire du 7 octobre 1999 relative à la mise en œuvre de la loi n° 99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche concernant les coopérations des personnels de recherche avec les entreprises.

Circulaire DHOS/OPRC n° 2005-252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique.

Instruction DGOS/PF 4/2014/195 du 17 juin 2014 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements publics de santé.

B/ UNION EUROPEENNE

1. Traité

Traité instituant la Communauté Economique Européenne, Rome 25 mars 1957.

2. Règlements

Règlement n° 2309/93 CEE du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain.

Règlement n° 726/2004 CE du 31 mars 2004 instituant une agence européenne du médicament.

Règlement n° 536/2014 du Parlement et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, et abrogeant la directive n° 2001/20 CE.

3. Directives

Directive n° 65/65 CEE du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Directive n° 75/318 CEE du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

Directive n° 86/609 CEE du 24 novembre 1986 relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins.

Directive n° 87/18 CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes BPL.

Directive n° 87/19 CEE du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la directive 75/318 CEE relative aux rapprochements des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

Directive n° 88/320 CEE du Conseil du 9 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des BPL.

Directive n° 89/341 CEE du 3 mai 1989 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Directive n° 91/356 CEE du 13 juin 1991, établissant les principes et lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain.

Directive n° 91/507 CEE du 19 juillet 1991 modifiant l'annexe de la directive n° 75-318 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments.

Directive n° 93/39 CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives n° 65/65 CEE, n° 75/318 CEE, n° 75/319 CEE concernant les médicaments.

Directive n° 95/46 CE du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement de données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. (Remplacée postérieurement par le règlement n° 2016/679 du 27 avril 2016).

Directive n° 2001/20 CE du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Directive n° 2001/83 CE du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, regroupant en un acte unique les actes suivants : directives n° 65/65 CEE, n° 75/318, CEE n° 75/319 CEE, n° 89/932 CEE, n° 89/343 CEE et n° 92/72 CEE.

Directive n° 2003/63 CE du 25 juin 2003 modifiant la directive n° 2001/83 CE du Parlement et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive n° 2004/27 CE du 31 mars 2004 modifiant la directive n° 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive n° 2005/28 CE de la commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques.

4. Notes et recommandations

Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community, 29 décembre 1988.

Recommandation n° R (90) 3 du comité des ministres aux Etats membres sur la recherche médicale sur l'être humain adoptée par le comité le 6 février 1990.

Réglementation des médicaments dans la communauté européenne. Addendum juillet 1990. « Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain ».

Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki, EMEA/CPMP 28 June 2001.

European medicine Agency, « Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available », 31 March 2011.

Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory authorities, EMA 16 April 2012.

European Medicines Agency, Reflection paper on risk based quality, Management in clinical trial, EMA/269011/2013.

EPhMRA, Code of conduct, October 2017.

C/ ALLEMAGNE

Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polykliniken auf sonstigen Krankenanstalten ... vom 29. Dezember 1900, Zentralblatt für die gesamte Unterrichts-Verwaltung in Preußen 1901.

Richtlinien für neuartige Heilbehandlungen und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen, Rindschreiben des Reichministers des Innern, 28. Februar 1931.

D/ USA

Surgeon general's directives on human experimentation, 1st July 1966.

US Department of Health, Education and Welfare, The institutional Guide to the DHEW policy on protection of human subject, Washington DC, GPO, 1971.

Federal Register 1975 40 FR 16053.

Clinical data generated outside the United States and not subject to a « notice of claimed investigational exemption for a new drug », Federal Register 1975, 40, 69 : 16056-16057.

Federal Register, *Protection of human subjects*, 1975, 46-17: 8942-8969.

General consideration for the clinical evaluation of drugs, US Government printing office, Washington DC 1977.

Obligations of sponsors and monitors of clinical investigations, Federal Register 1977 September 27, vol 42, n° 187: 49612-49629.

Obligations of clinical investigators, Federal Register 1978 August 8 vol. 43, n° 153: 35210-35236.

Recommandations relatives aux normes de publication dans les revues scientifiques. Committee of Medical Journal editors, dit « groupe de Vancouver », 1978.

Protection of human subjects, informed consent, standards for institutional review boards for clinical Investigations, Federal Register 1981 January 27, vol. 46, n° 17: 8942-8981.

Human subject protection. foreign clinical studies not conducted under investigational new drug application, Federal Register 2004, 69, 112: 32467-32475.

Human subject protection: foreign clinical studies not conducted under an investigational new drug application, Federal Register 2008, 73, 82: 22800-22816.

Guidance for industry, Oversight of clinical investigation, A risk-based approach to monitoring, FDA August 2013.

Governance of clinical trials », OECD 2013.

E/ Textes internationaux

Constitution de l'OMS 19-22 juin 1946.

Charte des Nations-Unies, 26 juin 1946.

Déclaration universelle des Droits de l'homme, Assemblée générale des Nations-Unies, 10 décembre 1948.

Pacte international relatif aux droits économiques sociaux et culturels 16 décembre 1966.

Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, 4 avril 1997.

Déclaration universelle sur le génome humain et les Droits de l'homme 11 novembre 1997.

Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne 7 décembre 2000.

Protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine relatif à la recherche biomédicale, 25 janvier 2005.

Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme 19 octobre 2005.

F/ DECISIONS

1. Arrêt de la Cour de Parlement

Arrêt de la Cour de Parlement du 8 juin 1763 sur le fait de l'inoculation, Extrait des registres du Parlement, A Paris, chez P.G. Simon, Imprimeur du Parlement, 1763, p. 3-8.

2. Conseil Constitutionnel

Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994, loi relative au respect du corps humain.

Décision n° 94-345 DC du 29 juillet 1994, loi relative à l'emploi de la langue française.

Décision n° 2001-446 DC du 27 juin 2001, loi relative à l'interruption de grossesse et à la contraception.

3. Conseil d'Etat

Conseil d'Etat n° 07134, Arrêt Notre-Dame de Kreisker 29 janvier 1954.

Conseil d'Etat n° 98917, Arrêt Sieur X... Jean, Expérimentation de produits cosmétiques sur mineurs, 4 février 1976.

Conseil d'Etat n° 79027, Arrêt Epoux V..., Responsabilité hôpital public 10 avril 1992.

Conseil d'Etat n° 136727, Arrêt Commune de Morsang-sur-Orge 27 octobre 1995.

Conseil d'Etat n° 233618, Arrêt Dame D..., Actes administratifs 18 décembre 2002.

Tribunal des conflits, Arrêt Blanco 8 février 1873, n° 00012.

Tribunal des conflits, Arrêt Pelletier 30 juillet 1873, n° 00035.

Tribunal des conflits, Arrêt Chilloux et arrêt Isaad Slimane, 25 mars 1957.

4. Cour de Cassation

Cour de Cassation. Civ. 18 décembre 1912, Arrêt Brochet et Deschamps.

Cour de Cassation Civ. 27 mars 1928, Veuve Grasse DP 1928/145).

Cour de Cassation Civ, 20 mai 1936, Dame Mercier, Responsabilité médicale.

Cour de Cassation chambre des requêtes 28 janvier 1942, Teyssier, Information du patient.

Cour de Cassation Civ. 1^{er} juillet 1958.

Cour de Cassation Civ. 21 février 1961, Dame X..., Information du patient.

Cour de Cassation chambre sociale 27 février 1986, Laboratoire Diamant.

Cour de Cassation chambre sociale 16 janvier 1992, Statut de l'investigateur.

Cour de Cassation Crim. n° 08-84436 24 février 2009, Mise en danger de la personne.

Cour de Cassation Civ. 4 novembre 2010, n° 03-65947.

5. Juridictions civiles et pénales

Trib. Corr. Lyon 15 décembre 1859, DF 1859, 3, 88.

Trib. Seine 31 mars 1936, Gaz. Trib. 8 septembre 1936.

TGI Douai 16 mai 1936, DH, 1936,435.

TGI Montpellier 14 décembre 1954, DI 955,74

TGI Paris 4 octobre 1995, JCP1996, II, 22615.

TGI Ajaccio 8 septembre 2002.

6. Cour de Justice des Communautés Européennes (CJCE)

CJCE 5^{ème} ch. 30 novembre 1983, Van Bennekom 1983-03883.

CJCE 5^{ème} ch. 21 mars 1991, JM Delattre 1991.1 – 01487.

7. Juridictions états-uniennes

Arrêt Schloendorff v/ Society of New-York hospital, 4 April 1914.

Arrêt Canterbury v/ Spence, 20 juillet 1972.

US court of appeals, Abdullahi v/ Pfizer, 2d Cir. 2009 US App. Lexis 1768 30 January 2009.

BIBLIOGRAPHIE

I. FRANCE

A. REFERENCES JURIDIQUES

1. Ouvrages

AUBY J.-M., *Le droit de la santé*, PUF 1981, p. 449-453.

BINET J-R. *Droit médical*, Montchrestien 2010, p. 13-14.

BINET J-R, *Droit de la bioéthique*, LGDJ 2017, p. 565-69.

BOITARD M., *Les contrats de service gratuit*, Sirey, Paris 1941.

BUFFELAN-LANORE Y., *Droit civil*, Masson, 1986, p. 74.

CARBONNIER J., *Existence de la personne physique*, PUF Droit civil 1967, p. 167-184.

CASTELLETTA A., *Responsabilité médicale*, Dalloz 2002, p. 30.

CHAPUIS R., *Droit administratif général*, Montchrestien 2001, 699, p. 526.

CORNU G., *Vocabulaire juridique*, PUF 1982.

DEROBERT L., *Droit médical et déontologie médicale*, Flammarion Médecine-sciences 1974, p. 139.

Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie, *Responsabilité médicale*, 1988, feuillet 18, p. 2158-2162.

Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologies, *Recherche sur la personne humaine, La loi Jardé du 5 mars 2012*, avril 2012 n° 225-1.

DUPRAT J-P., *Jeux de normes dans la recherche biomédicale*, Publications de la Sorbonne 2002, p. 152.

EWALD F., GOLLIER C., DE SABER N., *Le principe de précaution*, Que sais-je ? PUF 2008, p. 38.

- FOUASSIER E., La responsabilité juridique du pharmacien, Masson 2002, p. 57-64.
- FULLER L-L., *The morality of law*, Yale University Press 1964.
- GARAPON A. ; PAPADOPOULOS I., Juger en Amérique et en France, Odile Jacob 2003.
- GROMB S., Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, Dictionnaire permanent de bioéthique et biotechnologie 1992 : 402-409.
- GUILLIEN R. – VINCENT J. – GUINCHARD S., Lexique des termes juridiques, Paris, Dalloz 2003.
- ISAMBERT F.A., Expérimentation sur l’homme comme pratique et comme représentation, Actes de la recherche en sciences sociales n° 68, juin 1987.
- LONG M. – WEIL P. – BRAIBANT G. – DELVOLVE P. – GENEVOIS B., Grands arrêts de la jurisprudence Administrative, Sirey 1990, p. 513-523.
- MAZEAUD H. ET L. – TUNC A., Traité théorique et pratique de la responsabilité civile, Montchrestien 1965, p. 54.
- MEMETEAU G., *Le droit médical*, Litec 1985, p. 307.
- MEMMI D., *Les gardiens du corps, dix ans de magistère bioéthique*, Paris Editions de l’Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales 1996, p. 234.
- MOINE I., Les choses hors commerce, une approche de la personne humaine juridique, LGDJ 1997, p. 16.
- MONNIER S., Les comités d’éthique et le droit, L’Harmattan 2005 pp 93-95.
- PENNEAU J., *Médecine*, Répertoire Dalloz civil 1982, p. 41-48
- THOUVENIN D., *Secret médical et information du malade*, Presses Universitaires de Lyon 1982, p. 51.
- THOUVENIN D., *Droit pénal et sociologie criminelle*, Tome 1, p. 16-17, Université Jean Moulin, Faculté de droit 1991.

THOUVENIN D., La responsabilité médicale, analyse des données statistiques disponibles et des arrêts rendus par la Cour de Cassation et le Conseil d'Etat de 1984 à 1992, Méd. Sciences Flammarion, 1995, p. 38.

2. Thèses de droit

DUCLAUX J., L'expérimentation du médicament sur l'homme : étude de droit comparé, Thèse de droit Clermont-Ferrand I, 1985.

GINON A.S., La recherche biomédicale en quête de principes, Thèse de droit Paris X, 14 décembre 2002.

GROMB S., La recherche biomédicale sur l'être humain face au droit français, Thèse de droit Bordeaux I, 17 janvier 1992.

PENNEAU A., *Règles de l'art et normes techniques*, Thèse de droit Paris 1, mars 1988.

TERRIER E., *Déontologie médicale et droit*, Université de Montpellier I, Thèse de droit, 25 octobre 2002.

3. Articles

ARNOUX I., La fonction éthique des comités d'éthique hospitaliers : la situation française, *Revue Gén. Droit Méd.* 2000, 5 : 9-34.

ATIAS C. – LINOTTE D., Le mythe de l'adaptation du droit aux faits, *Dalloz* 1977, p. 251-258.

AUBY J.M., Les essais du médicament sur l'homme : aspects éthiques et juridiques, *Bull. soc. Pharma Bordeaux* 1980, 119 : 183-195.

AUBY J.M., Les essais de médicaments sur l'homme sain : l'état actuel du problème, *RDSS* 1985 : 316.

AUBY J.M., Colloque « l'expérimentation thérapeutique » Poitiers, 6 décembre 1986.

AUBY J.M., La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, *Sem. Jurid.* 1989, 12, I, 3384 : 1-20.

AUBY J.M., La loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, *JCP* 1989 : 3384.

BENYAHIA N., Etablissements de Santé et start-up face à la régulation des innovations par la protection des données de santé, *Journal Droit de la Santé et de l'Assurance maladie* 2018, 20 : 21-24.

BORRICAND J., Commentaires de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, *Recueil Dalloz Sir.* 1989, 26^{ème} cahier : 167-178.

BOYL L., *Normes techniques et normes juridiques*, Dossier : la normativité, *Cahiers du Conseil Constit.* janvier 2007.

BRUN-WAUTHIER A.S. – VERGES E. – VIAL G., Les comités d'éthique pour les recherches non interventionnelles : méthodologie et enjeux du contrôle a priori des recherches, *Fac droit upmf-grenoble.fr*.

CHABERT-PELTANT C., La recherche biomédicale et la protection des personnes, *Gazette du Palais* 1992, 31 janvier, 22-29

CHEMTOB-CONCE M.C., Un cadre juridique unique pour les recherches non interventionnelles : méthodologie et enjeux du contrôle a priori des recherches, *Fac droit upmf-grenoble.fr*

CHEVALLIER J., *Dossier : la normativité*, *Cahiers du Conseil Constitutionnel*, janvier 2007 n° 21.

CHRISTIANSON W. – SHERMAN M., The history of patient consent in the United States, *Regulatory affairs* 1990, 2 : 399-408.

CLAVIER J.P., *L'accès au médicament breveté*, *Cahiers Droit, sciences et technologie*, 2010, 3 : 179-191.

COURCY (de) A., *La philosophie de l'assurance*, Texte de 1884 publié in *Risques*, 1990, 61.

COUSTOU F., Les essais pré cliniques. Problèmes juridiques : évolution des idées, *Sce Techn. Ph.* 1983, T12, n° 2 : 47-55.

CRISTOL D., Le régime des recherches biomédicales à l'aune du décret du 26 avril 2006, *RDSS* 2006 4 : 672-685.

DEUTSCH E., The protection of the person in medical research in Germany, *Med. Law* 1999, 18: 77-92.

DIONISI-PEYRUSSE A., La loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, *Revue Jur. Personnes et Famille* 2012, 7-8 : 1-23.

DOUVILLE T., Les dangers de la collecte des données de santé par les tiers intéressés (GAFAM, assureurs, etc...), *Journal Droit de la santé et de l'Assurance maladie* 2018, 20 : 12-16.

DUBOUIS L., La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Commentaires de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales), *RDSS* 1989, 25, 2 : 115-172.

EDELMAN B., *La recherche biomédicale dans l'économie de marché*, Recueil Dalloz Sir. 1991, 30^{ème} cahier : 203-208.

EDELMAN B., La dignité de la personne humaine, un concept nouveau, Recueil Dalloz 1997.

FAGOT-LARGEAULT A., *La protection du sujet humain : des déclarations aux directives* : 97-118, Médecine et expérimentation, Cahiers de bioéthique, Université Laval, Québec 1982.

FERON C. – COLTIER D., Etude sémantique des unités censé/réputé/supposé + infinitif : les limites de la synonymie, *URL Pratiques*, 2009, 141-142.

FEUILLET-LE MINTIER B., Normativité et biomédecine, *Economica* 2003, p. 5.

FRAISSEIX P., La protection de la dignité de la personne et de l'espèce humaine dans le domaine de la biomédecine : l'exemple de la Convention d'Oviedo, *Rev. Internationale de droit comparé* 2000, 52, 2 : 371-413.

FRYDMAN B., *Comment penser le droit global*, La science du droit dans la mondialisation, Rencontres d'Aix 19 janvier 2010, p. 1-25.

GASSIN R., *La structure juridique de l'opération de recherche biomédicale*, In Journée d'études sur la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, Aix-en-Provence 22 septembre 1989.

GAUDEMET Y., Les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) – Le bilan juridique, *La Semaine Juridique (JCP)* 1993 : 3653-3654.

GINON A.S., La recherche sur les soins courants : une qualification hybride, *RDSS* 2006, 6 : 1029-1040.

GUIGNARD L., Les ambiguïtés du consentement à l'acte médical en droit civil, *Revue de la recherche juridique* 2000, 25, 1, 82 : 45-65.

HAURAY B. – URFALINO P., Expertise scientifique et intérêts nationaux : l'évaluation européenne des médicaments 1965-2000, *Annales, Histoire, Sciences sociales* 2007, 12 (62) : 273-298.

HERMITTE M.A., *Le droit civil du contrat d'expérimentation*, Expérimentation biomédicale et droits de l'homme, PUF 1988, p. 34-57.

JACQUINOT C., La première loi relative à l'expérimentation humaine, *Gazette du Pal.* 4 mars 1989 : 107-108.

KOUCHNER C., Les arrêtés du 9 mars 2007 relatifs à la recherche portant sur les soins courants, *Gazette du Palais* 2007, 6-7 juin : 30-32.

KOURI R.P. – PHILIPS-NOOTENS S., L'article 21 du Code du Québec et les affres de l'imprécision, *RDVS* 1996-1997, 27 : 89-110.

KRAPP M.B., Developing and implementing an informed consent jurisprudence : lessons from United States, *Int. J. of Risk and Safety in Med* : 1998, 11 : 251-258.

LABRUSSE-RIOU C., Aux frontières du contrat : l'expérimentation biomédicale sur des sujets humains, *Recherches et travaux du RED&S* 1998, 5 : 335-339.

LADIMER I., Human experimentation, medico-legal aspects, *NEJM* 1957, 257 : 18-24.

LADIMER I. – NEWMAN R.W., Clinical investigation in medicine: legal, ethical and moral aspects, *Boston University Law and Med. Inst.* 1963.

MAILLOLS-PERROY A.C. – TILLET Y., L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France, *Thérapie* 2012, 67, (2) : 77-87.

MARGEAT H., Expérimentations de nouveaux médicaments sur l'homme sain : aspects juridiques et possibilité d'assurance, *L'Argus* 1985 : 2971-2979.

MARGEAT H., *Expérimentations et assurance*, Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament, Masson 1986, p. 133-149.

MARIMBERT J., Préoccupation de l'opinion publique face aux risques : quelles réponses apportées par les décideurs publics ou privés, Colloque « Risque, opinion publique » Paris Dauphine 23 mars 2006.

MAURAIN C. – VIALA G., Les bonnes pratiques dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, In Droit Pharmaceutique, Litec 1992, 7, p. 1-14.

MEKKI M., Influence normative des groupes d'intérêts : force vive ou force subversive, La Sem. Jur. 2009, 43, 370 : 1-17.

MEMETEAU G., *Les comités régulateurs de pratique*, In Le droit des comités d'éthique, Ed. Alexandre Lacassagne 1996.

MICHAUD J., *Aspects déontologiques, éthiques et Juridiques des essais de médicaments chez le volontaire sain*. Table ronde in Première journée d'étude de l'association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique, La lettre du Pharmacologue 1988, 2, suppl. 1 : 13.

MIRKOVIC A., La ratification (enfin !) de la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, Dalloz 2012, 2 : 110-111.

MORET-BAILLY J., Les avis des Comités de Protection des Personnes, Lettre du Pharmac. 2005, 3 : 95-97.

PIERRU F., Un mythe bien-fondé : le lobby des professions de santé à l'Assemblée Nationale, Tribune de la santé 2007/1, 14 : 73-83.

ROCHE T., La nouvelle définition des recherches non interventionnelles ne respecte pas le droit européen. www.delsolavocats.fr 28 novembre 2018.

RONDEAU-RIVIER M.C., *L'alibi du vide juridique*, Economie et humanisme 1991, 318 : 22-26.

ROSNER F., Hospital Medical Ethics Committees : a review of their development, JAMA 1985, 253, 18 : 2693-2697.

SAINT-JAMES V., Réflexions sur la dignité de l'être humain en tant que concept juridique du droit français, Recueil Dalloz 1997, 10 : 61-66.

SAUZE L., La transition thérapeutique, une révolution culturelle, Les Tribunes de la Santé 2010, 1, (26) : 152.

SAVATIER R., La responsabilité médicale en France (aspects de droit privé), Rev. Int. de droit comparé 1976, 28, 3 : 493-510.

THOUVENIN D., Les expérimentations sur l'homme : sur le sens du consentement éclairé, Culture technique 1982, n° 15, p. 114-115.

THOUVENIN D., Les règles éthico-juridiques, une nouvelle catégorie de règles ?, Gestions Hospit. 1984, 241 : 787-790.

THOUVENIN D., *Ethique et droit en matière biomédicale*, Recueil Dalloz Sirey 1985, 4^{ème} Cahier : 21-26.

THOUVENIN D., La référence au contrat de soins dans les expérimentations sur l'homme, Ethique médicale et droits de l'homme, Actes Sud 1988, p. 123-146.

THOUVENIN D., La loi du 20 décembre 1988 : loi visant à protéger les individus ou loi organisant les expérimentations sur l'homme, Act. Législ. Dalloz 1989, 10^{ème} cahier : 89-116, 12^{ème} cahier : 117-128.

THOUVENIN D., *Les comités d'éthique dans le cadre du droit français*, Actes du colloque « bioéthique et droits de l'homme », Sarrebruck 2-3 février 1990, p. 1-14.

THOUVENIN D., A propos de quelques métaphores et expressions : vide juridique, bornes, garde-fou, consensus, etc... Anesthésiologie 1990 : 53.

THOUVENIN D., *Les règles juridiques de la responsabilité médicale*, Journée d'enseignement post universitaire, Anesthésie réanimation Mars 1991.

THOUVENIN D., Les règles applicables aux recherches biomédicales sur l'être humain, Répertoire des essais thérapeutiques, Arcat-Sida 1992, p. 42.

THOUVENIN D., Les lois n° 94-548 du 12 juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994, ou comment construire un droit de la bioéthique, Dalloz actualité législative 1995, 18^{ème} cahier : 149-216.

THOUVENIN D., *Droit et médecine, un conflit de normativité*, Dictionnaire de la pensée médicale, PUF 2004, p. 581-585.

THOUVENIN D., La loi du 5 mars 2012, Des recherches pratiquées sur la personne aux recherches avec la personne, RDSS 2012, 5 : 787-799.

THOUVENIN D., Les conflits d'intérêts du médecin hospitalier public, investigateur en France, Les conflits d'intérêts à l'hôpital public : le débat, Presses de l'EHESP 2015, p. 137-159.

TISSEYRE-BERRY M., A propos de l'étude des médicaments sur l'homme sain dans le droit français, Bull. Ordre Ph. septembre 1981, 247 : 1172-1177.

VERON M., *L'expérimentation au regard du droit pénal*, Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament, Masson 1986, p. 107-112.

VERSPIEREN P., L'expérimentation sur l'homme : analyse d'une loi, Etudes 1989, 370/6 : 763-775.

WIGGERS C.J., *Human experimentation*, School Med. West reserve Univ. Alumni full 1950 : 60-65.

4. Divers

ECO-ACTION, faculté de droit Saint-Etienne, *Enquête d'opinion publique à propos des essais cliniques sans but thérapeutique*, Lettre du Pharmac. 1988, vol. 2, supp. 1 : 11-12.

B. REFERENCES EN DEONTOLOGIE MEDICALE

ADER H. – DAMIEN A., Règles de la profession d'avocat, Dalloz 2016, n° 06-42.

ALMERAS J.P. – PEQUIGNOT H., La déontologie médicale, Litec 1996, p. 7-62.

DEBRE R., Lettre liminaire, 2^{ème} congrès international de morale médicale, Versailles 21 mai 1966.

MORET-BAILLY J., Règles déontologiques et fautes civiles, Dalloz 2002 : 2820.

MORET-BAILLY J., Les rapports entre la loi et les déontologies des professions de santé après le 4 mars 2002, RDSS 2003, 4 : 581-589.

MORET-BAILLY J – TRUCHET D., *Droit des déontologies*, PUF, Themis droit 2016, p. 175.

MOURGEON J., *La déontologie de l'université*, Déontologie et droit, Presse de l'institut d'études politiques de Toulouse 1994, p. 177.

L'Ordre des médecins contre l'expérimentation humaine, Communiqué de Presse, Paris 25 janvier 1974.

Ordre national des médecins 1979, bulletin n° 5.

Ordre national des médecins, lettre du 2 février 1987.

Ordre national des médecins, bulletin national octobre 1994.

Ordre national des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale 1987.

Ordre national des médecins, Commentaires du Code de déontologie médicale 1996, p. 150.

Ordres des médecins, Conférence internationale du 6 janvier 1987, « Principes d'éthique médicale européenne ».

ROBERT A., Un manquement déontologique constitue nécessairement une faute civile, D.2011, 40 : 2782-2783.

SAVATIER R., *Déontologie*, Encyclopedia Universalis tome 7 2002, p. 110-113.

TERRIER E., *Déontologie médicale et droit*, Thèse de droit privé, Montpellier I, 25 octobre 2002, p. 401-402.

VILLEY R., *Déontologie des essais thérapeutiques*, Editorial, Bulletin de l'Ordre des Médecins n° 5, 1979.

VILLEY R., *Déontologie des essais thérapeutiques*, Bulletin de l'Ordre des médecins juillet 1990.

C. CODES DE DEONTOLOGIE MEDICALE

Code de déontologie et statuts de la profession médicale 1941.

Décret n° 47-1169 du 27 juin 1947.

Décret n° 55-1591 du 28 novembre 1955.

Décret n° 79-506 du 28 juin 1979.

Décret n° 95-1000 du 6 septembre 1995.

Décret n° 2012-694 du 7 mai 2012.

Commentaires du Code de déontologie médicale, *Consentir aux soins*, Art. 36, 3 octobre 2012.

D. REFERENCES EN ETHIQUE MEDICALE (France et international)

AMBROSELLI C., *L'éthique médicale*, PUF 1988, p. 117.

AMIEL P. – VIALLA F., La vérité perdue du « Code de Nuremberg » : réception et déformations du Code de Nuremberg en France, RDSS 2009, 4 : 673-687.

ARIES Ph., Essais sur l'histoire de la mort en Occident, Seuil 1975, p. 209.

AUREY X., Déclaration d'Helsinki et révisions successives, Fondamentaux.org 2013.

AZIZ P., *Karl Brandt, l'homme en blanc du IIIème Reich*, Les médecins de la mort, Tome 1, Farnot 1975, p. 187.

BALINT M., Le médecin, son malade et la maladie, PUF 1960, p. 227.

BARROUX G., Philosophie, maladie et médecine au XVIIIème siècle, Champion Ed. 2008, p. 220.

BAYLE F., Croix gammée contre caducée : les expériences humaines en Allemagne pendant la 2^{ème} guerre mondiale, Neustadt Imprimerie Nationale 1950, p. 1421-1422.

BEAUCHAMP T.L. – CHILDRESS J.F., *Les principes de l'éthique biomédicale*, Med. et Sc. hum., Les Belles Lettres 2008, p. 14, 19, 22, 38.

BEECHER H.K., *Ethics and clinical research*, NEJM 1966, 274, 24: 1354-1360.

BEESON P. – BOUDEZ P.K. – DONNELLY R.C. – SMITH J.E., *Moral issues in clinical research*, Yale J. Biol. Med. 1964, 36: 455-476.

BERGER R.L., Nazi science: the Dachau hypothermia experiments, NEJM 1990, 322, 20: 1435-1440.

BERNADAC C., *Les médecins maudits*, France Empire 1967.

BERNARD J., Rapport du CCNE, La Documentation Française 1983.

BERNARD J., *Ethique des essais thérapeutiques*, Revue du Prat. 1985, 35, 16 : 919-920.

BERNARD J., Entretien, Le Monde 25 décembre 1988.

BERNARD J., *Morale médicale et bioéthique*, Encyclopaedia Universalis, p. 153.

BOUYALA J.M., *De la recherche à l'éthique*, « Ethique médicale et morale de la santé », Avenir de la santé 1989, t.2 p. 812 à 817.

CANGUILHEM G., *Statistique, moyenne, norme et anormalité*, Le normal et le pathologique, PUF 1979, n° 2, p. 98, 9 octobre 1984.

CCNE :

- Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, Réflexions et propositions, n° 2, 9 octobre 1984.

- Avis sur les expérimentations sur les malades en état végétatif chronique, n° 7, 24 février 1986.

- Avis sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale, n° 12, 7 novembre 1988.

- Recommandations sur les comités d'éthique locaux, avis n° 13, 7 novembre 1988.

- Avis sur l'utilisation de placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs, n° 34, 9 février 1993.

- Avis sur la coopération dans le domaine de la recherche biomédicale, n° 41, 17 décembre 1993.

- Avis sur les essais de phase 1 en cancérologie, 73, 26 septembre 2002 ;

CIOMS/OMS, *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects* », 1993.

CIOMS, *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, 2002.

Conseil d'Etat Section sociale, Avis n° 284-581 du 10 avril 1962, *Sciences de la vie, de l'éthique au droit*, Doc. Française 1988, n° 4855, p. 190-192.

DUMAS M., Recherche médicale en Afrique subsaharienne : ses contraintes et ses potentialités, Afr. Journal of Neurol. Sciences 2008, 27, 2.

DURAND G., Introduction générale à la bioéthique : histoire, concepts, outils, Fides 2005.

FADEN R.F. – LEDERER S.E. – MORENO J.O., US medical researchers, the Nuremberg doctor trials and the Nuremberg Code, JAMA 1996, 276, 29: 1667-1671.

FAGOT-LARGEAULT A., Colloque « Médicament et éthique », Paris, 6 juin 1985.

FOUCAULT M., Naissance de la clinique, PUF 1963, p. 44.

FREEDMAN B., Equipoise and the ethics of clinical research, NEJM 1987, 317 : 141-145.

FREEDMAN B. – GLASS K.C. – WEIJER C., Placebo orthodoxy in clinical research: ethical, legal and regulatory myths, J. Law Med. Ethics 1996, 24: 252-259.

FREEDMAN B. – WEIJER C. – GLASS K.C., Placebo orthodoxy in clinical research: empirical and methodological myths, J. Law Med. Ethics 1996, 24 : 243-251.

GOODYEAR M. – LEMMENS T. – SPRUMONT D. – TANGWA G., The FDA and the declaration of Helsinki: a new rule seems to be more about imperialism than harmonisation, BMJ 2009, 338: 1557-1559.

GRODIN M.A. – ANNAS G.J., The nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights and human experimentation, OUP USA 1955.

HARKNESS J.M., Nuremberg and the issue of wartime experiments on US prisoners, the Green Committee, JAMA 1996, 278, 20: 1672-1675.

Health Policy Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare, Implementation of ethical guidelines for clinical research, Notif 07 30 009, 30 july 2003.

HOERNI B., L'éthique médicale, Principales évolutions au fil des siècles, Histoire des sciences méd. 2003, 37, 3, 331-338.

HUBER G., *La bioéthique à l'épreuve de la condition post moderne* : 9-26, In *La bioéthique au pluriel : l'homme et le risque biomédical*, John Libbey Association Descartes 1996.

IJSSEL MUIDEN C.B. – FADEN R.R., Research and informed consent in Africa : another 100 k, NEJM 1992, 326, 12 : 830-834.

Institutional Review Board,, Source Book in Bioethics, Georgetown Univ. Press, Washington D.C. 1998, p. 54-61.

ISEMBERT F.A., L'expérimentation sur l'homme comme pratique et comme représentation, Actes de la recherche en sciences sociales 1987, 68 : 15-30.

IVY A.C., The history and ethics of the use of human subjects in medical experiments, Science 1948, 108 : 1-5.

IVY A.C., Nazi war crimes of a medical nature, JAMA 1949, 139, 131-135.

JONAS H., Philosophical reflections on experimenting with human subjects, Deedalus 1969, 98 : 219-247.

JONAS H., *Réflexions philosophiques sur l'expérimentation humaine*, Cahiers de bioéthique n° 4, Médecine et Expérimentation, Presse de l'Université Laval Québec 1982.

JONSEN A.R., *The ethics of research with human subjects: a short history*, In Source book in bioethics : a documentary history, Georgetown Univ. Press WDC 1998.

KANT E., *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Traduction V. Delbos p. 148, Delagrave 1987.

KANT E., Ecrits sur le corps et l'esprit. Réflexions sur l'inoculation, 1800 – Traduction par G. CHAMAYOU, GF Flammarion 2007.

KATZ J., The Nuremberg Code and the Nuremberg trial – A reappraisal, JAMA 1996, 276, 20: 1662-1666.

KEATING B., L'éthique de la recherche et l'usage du placebo : un état de la question au Canada, Médecine-Science 2004, 1, 28 : 118-125.

KERRIDGE I. – LOWE M. – HENRY D., Ethics and evidence based medicine, BMJ 1998, 316: 1151-1153.

LANGLOIS-LAFFITTE A., La régulation de l'expérimentation sur l'homme : du comité d'éthique de l'Assistance Publique de Paris aux comités de protection des personnes, Thèse de doctorat en philosophie, Paris X, 1992.

LECHOPIER N., Mémoire en vue de l'obtention du DEA d'histoire et de philosophie des sciences, Université Paris I, Panthéon-Sorbonne 2001-2002, p. 32-33.

- LEVINE J., The need to revise the declaration of Helsinki, NEJM 1999, 341, 7: 531-534.
- LIE R.K. – EMANUEL E. – GRADY D. – WENDLER C., The standard of care debate: the declaration of Helsinki versus the international consensus opinion, J. Med. Ethics 2004, 30: 190-193.
- LIFTON R.J, The nazis doctors: medical killing and the psychology of genocide, Basic Books library of Congress 1986.
- MALHERBE J.F, Pour une éthique de la médecine, Larousse 1987, p. 73-74.
- MARCIA A., The nazi hypothermia experiments and unethical research today, NEJM Medicine 1990, 322, 20: 1462-146.
- MARKETOS S.G. – DIAMANDOPOULOS A.A. – BARTSOCAS C. – PARLAKOU-REBELAKOU E. – KOUTRAS D.E., *The Hippocratic Oath*, Lancet 1996, 347: 101-10.
- MEMMI D., Les postures du censeur ou comment faire de l'éthique sans perdre son âme.
- MEMMI D., *Les gardiens du corps, dix ans de magistère bioéthique*, Paris Editions de l'Ecole des Hautes études en sciences sociales 1996, p. 229-236.
- MOLL A., *Arztliche Ethik* Enked, Stuttgart 1924.
- MONOD J., Leçon inaugurale, Collège de France 3 novembre 1967, Prospective et Santé 1984, 31 : 81-114.
- NERSON R., *Le respect par le médecin de la volonté du malade*, Revue de l'Univ. des sciences sociales de Toulouse 1978, 31 : 853-880.
- NUNDY S. - GULHATI C.M., A new colonialism ? Conducting clinical trials in India, NEJM 2005, 352 : 1633-1636.
- NYE R.A., Médecins, éthique médicale et Etat en France 1789-1947, Le mouvement social 2006, 1, 214 : 19-36.
- PAPPWORTH M.H., Human Guinea pigs: experimentation on man, Pelican Book 1967.
- PASTEUR-VALERY-RADOT L., 1^{er} congrès international de morale médicale, Paris 1955 : 124-125.

PERCIVAL T., Medical ethics or a code of institutes and precepts, adapted to the professional conduct of physicians and surgeons, 1803, cité in JAMA, 1965, 194 (12): 1319-1320.

PETER J.P., Les médecins français face au problème de l'inoculation variolique et de sa diffusion (1750-1790), Annales de Bretagne et des pays de l'ouest 1979, 86, 2 : 251-264.

Pape Pie XII, Présentation au 1^{er} congrès international d'histopathologie du système nerveux, Rome 14 septembre 1952.

PIERRE G., *L'expérimentation humaine en Allemagne nazie de 1940 à 1945*, L'expérimentation humaine en médecine, Cahiers Laennec 1952, n° 2 : 40-64.

POISSON D., Déclaration d'Helsinki : Quelles nouveautés, Cahiers Laennec 2002, 1, 50 : 1-9.

PORTES L., *Discours à l'Académie des sciences morales et politiques* 1950. A la recherche d'une éthique médicale, Masson 1954, p. 155.

POTTER P.V.R., *Bioethics, the science of survival*, In Bioethics : bridge to the future, Prentice-Hall inc. 1971.

POZOS R., Nazi hypothermia research: should the data be used, Dep. of US Army 9 Juin 2004.

PREZIOSI M.C. – YAM A. – NDIAYE M. – SIMAGA A. – SIMONDON F., Practical experiences in obtaining consent for a vaccine trial in rural Africa, NEJM, 1997, 336, 5: 370-372.

REGNIER F., Image et structure d'un échange sur l'éthique, Ethique et innovation biomédicale.

ROELCKE V., *Expérimentations humaines sous le nazisme*, Nazisme science et médecine, Glyphe 2006, p. 58.

ROTHMAN K.J. – MICHELS K.B., The continuing unethical use of placebo controls, NEJM 1994, 331, 6: 394-398.

ROUZIOUX J.M., The ethical problems of human therapeutic trials, INSERM 1977 vol. 76: 253-264.

SAINT-SERNIN B., *Ethique de la décision*, Prospective et Santé 1984, n° 31 : 15-28.

SEIDELMAN W.E., Whither Nuremberg ? Medicine's continuing nazi heritage, Med and global survival 1995, 2 (3): 148-157.

SHUSTER E., Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code, NEJM 1997, 337, 20: 1436-1440.

SOKOLOWSKI L., *L'éthique médicale*, Revue de médecine du sud-est 1989, 17 : 12609-12614.

TERNON Y., *Genèse et sens du Code de Nuremberg*, In De Nuremberg à la loi Huriet : essais thérapeutiques et recherche médicale, Ellipses 2001, p. 91-117.

VERGES E., Ethique et déontologie de la recherche scientifique : un système normatif communautaire, in Qu'en est-il du droit de la recherche ?, LGDJ 2009, p. 131.

VOLLMAN J. – WIMAN R., Informed consent in human experimentation before the Nuremberg Code, BMJ 1996, 313: 1445-1447.

VOLTAIRE, *Lettres philosophiques*, Amsterdam, Lucas 1734.

WEINDING P., Human guinea pigs and the ethics of experimentation: the BMJ's correspondent at the Nuremberg medical trial, BMJ 1996, 313: 1467-1470.

WEINDING P., The origins of informed consent: the international scientific commission on medical war crimes and the Nuremberg Code, Bull. Of. the His. of Med. 2001, 75, 1:37, 71.

World Medical Association, Serment de Genève, septembre 1948.

World Medical Association, Recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme, adoptées par la 18^{ème} assemblée médicale mondiale, Helsinki, Finlande, Septembre 1964.

Révisions : 1975 Tokyo, 1983 Venise, 1989 Hong-Kong, 1996 Somerset west, 2000 Edimbourg, 2008 Séoul, 2012 Fortaleza.

Note explicative concernant le paragraphe 29, 53^{ème} assemblée générale de l'AMM Washington octobre 2002.

E. RAPPORTS

Académie nationale de médecine, Réflexions sur la recherche clinique en France et recommandations, Bull. Acad. Nle Méd. 2008, 192 n° 4 : 795-803.

Académie nationale de médecine, La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle, 12 juin 2018.

CANIARD E., Les recommandations de bonnes pratiques : un outil de dialogue, de responsabilité et de diffusion de l'innovation, Rapport au au ministre de la Santé, avril 2002.

CHARLES B., Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles familiales et sociales sur la proposition de loi adoptée par le Sénat relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, Assemblée Nationale 16 novembre 1988.

DANGOUMAU J., Expérimentation clinique, essais thérapeutiques, pharmacovigilance, pharmacologie clinique, Rapport au ministre de la santé, février 1982.

DARNIS J.P. – LALANDE F., Rapport d'étape sur le bilan de l'application de la loi Huriet, IGAS Juillet 1992, SA 91 92104.

DUBERNARD J.M., Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales, Assemblée Nationale 10 mars 2004 n° 1473.

FLAMENT R., Rapport sur l'évaluation du médicament, INSERM 7 mars 1983.

GALLET M., Rapport sur les comités d'éthique régionaux, Journée annuelle d'éthique, Sorbonne 15 décembre 1988.

Report of a Committee appointed by Governor of Illinois, Dwight H. GREEN, *Ethics governing the service of prisoners as subjects in medical experiments*, JAMA 1948, 136, 7: 457-458.

HERMANGE M.T., Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi adoptée par l'Assemblée Nationale relative aux recherches sur la personne, Sénat 14 octobre 2009.

HURIET C., Proposition de loi relative aux essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, enregistrée à la présidence du Sénat le 2 juin 1988, p. 2-8.

HURIET C., Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales du Sénat 13 décembre 1988.

HURIET C., Rapport sur la proposition de loi tendant à réformer la loi n° 88-1138, Sénat 6 avril 1994.

HURIET C., Rapport d'information fait au nom de la Commission des affaires sociales du Sénat sur le fonctionnement des CCPPRB, 6 avril 2001.

ICH, Proceedings of the third International Conference on Harmonisation, Yokohama 1995.

IGAS, Rapport SA/AE/Ep. 91,93121, L'expérimentation sur l'homme : la loi du 20 décembre 1988 modifiée dite loi Huriet : bilan d'application et perspectives.

IGAS, Rapport 2013-103 R, Janvier 2014, *Evolution des CPP après la loi « Jardé »*, 5 mars 2012.

ISAAC-SIBILLE C., Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi relative à l'expertise des Comités de Protection des Personnes, 9 mai 2018.

JARDE O., Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi modifiée par le Sénat relative aux recherches cliniques ou non interventionnelles impliquant la personne humaine, Assemblée Nationale 13 janvier 2009.

LALANDE F. – DARNIS J.P., L'expérimentation sur l'homme, La loi du 20 décembre 1988 modifiée, Bilan d'application et perspectives, IGAS SA/AC/EQ/91 93121, 1991.

LEMAIRE F., La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales : de la loi Huriet à la directive européenne, Rapport au ministre de la santé 2002.

LEONETTI J., Rapport fait au nom de la Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi adopté avec modification par le Sénat en deuxième lecture relatif à la bioéthique, Assemblée Nationale 11 mai 2011.

LIVINGSTONE R.B., Memorandum to director NIH: Progress report on survey of moral and ethical aspects of clinical investigations, November 4, 1964.

MARESCAUX J., Rapport de la Commission sur l'avenir des CHU, Mai 2009.

MATTEÏ J.F., Rapport à Monsieur le Premier Ministre sur l'éthique biomédicale, 15 novembre 1993.

MATTEÏ J.F., Rapport fait au nom de la commission des affaires culturelles familiales et sociales sur la proposition de loi adoptée par le Sénat tendant à modifier le livre II du CSP, AN 8 juin 1994.

Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale, *Enquête sur les comités d'éthique*, DPhM mars 1985.

OMS, Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments, rapport n° 403 p. 5, Genève 1968.

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

ROCHE T., *Rapport sur la proposition de loi n° 1372 relative aux recherches sur la personne*, LVI Congrès de la fédération nationale des unions de jeunes avocats, 20-24 mai 2009.

ROUESSE J., Rapport sur l'encadrement législatif des recherches biomédicales chez l'homme à l'occasion de la transposition dans le droit français de la directive européenne, Bull. Acad. Nale Méd. 2003, 187.

SNIP, Guide pratique des contrats de recherche médecins, industrie pharmaceutique, Associations 7 mai 1999.

UNESCO, Rapport du Comité International de Bioéthique sur le consentement, Nairobi 2007.

UNESCO, Rapport du Comité International de Bioéthique 2015.

F. REFERENCES MEDICO-SCIENTIFIQUES

1. Ouvrages

AP-HP, Accueillir et soigner, 150 ans d'histoire, Doin 1999.

BARIETY M. – COURRY C., Histoire de la médecine, Arthème Fayard 1963.

BECK UK., La société du risque : sur la voie d'une autre modernité, Champs essais 2008.

BEGAUD B., Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie, ARME 1998.

BERNARD C., Introduction à la médecine expérimentale, Pierre Belfond 1966.

BERNOULLI D., Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation, Publié en 1766.

BONNAH C., Histoire de l'expérimentation humaine en France, Les Belles Lettres 2007, p. 289-352.

BOUVENOT G. – VRAY M., Essais cliniques : Théorie, pratique et critique, Médecine Sciences Flammarion 1999.

BOVET D., Une chimie qui guérit, Payot 1988.

BRIAND J. – CHAUDE E., Manuel complet de médecine légale, Baillière 1874.

BRUCKER G. – FASSIN D., *Santé publique*, Ellipses 1989.

CHAMAYOU G., Les corps vils, expérimenter sur les êtres humains aux XVIIIème et XIXème siècles, La Découverte Les empêcheurs de penser en rond 2008.

COUSTOU F., Le visa des spécialités pharmaceutiques, Librairie Technique 1963, Fasc. 23.

CUCHERAT M. – LIEVRE M. – LEIZOROVICZ A. – BOISSEL J.P., Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale, Médecine-Sciences Flammarion 2004.

DARMON P., La vie quotidienne du médecin parisien en 1900, Hachette 1988.

DELFOSE M.L., L'expérimentation médicale sur l'être humain, De Boeck Univ. 1993.

DIAMANT-BERGER O. – DEMAREZ J.P. – PENNEAU J. – DOROT M.B., *Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*, Masson 1986, Collection de médecine légale n° 133 200p.

ESCANDE J.P., *Les médecins*, Grasset 1975.

FISCHER R.A., The design of experiments, Oliver and Boyd 1935.

FUNCK-BRENTANO J.L., Le paradoxe du médecin, Gallimard 1976.

GAUDILLIERE J.P., La médecine et les sciences XIX-XXème siècle, La découverte 2006.

GAUDILLIERE J.P., L'industrialisation du médicament : une histoire de pratiques entre sciences, techniques, droit et médecine, Gesnerus 2007.

GAVARRET J., Principes généraux de statistique médicale ou développement des règles qui doivent présider à son emploi, Béchét Jeune et Labbé, Paris, 1840.

GEHAU E.A. – LEMAK N.A., Statistics in medical research, Plenum 1999.

GRMEK M.D., Histoire de la pensée médicale en occident, Tome 3, Seuil 1999.

HAMBURGER J., La puissance et la fragilité, Flammarion 1972.

HILL A.B., Principles of medical statistics, Londres The Lancet 1942.

INSERM, Essais contrôlés multicentriques : principes et problèmes, Ministère de la Santé, 1979.

INSERM-DPhM, Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, 2^{ème} colloque 1983.

JENNER E., An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccine, Communication à la Royal Society 1798.

JOUANNA J., *Hippocrate*, Fayard 1992.

KLOTZ H.P., *Du bon usage de la médecine*, Presse de la Renaissance 1983.

LACHAUX B. – LEMOINE P., Placebo : un médicament qui cherche sa vérité, Mc Graw-Hill 1988.

LACHENAL G., Compte-rendu de l'ouvrage de Christian BONAHE et Etienne LEPICARD : *La médecine expérimentale au tribunal : implications éthiques de quelques procès médicaux au XXème siècle européen*, Paris Edition des archives contemporaines 2003.

LACHENAL G., Le médicament qui devait sauver l'Afrique, un scandale pharmaceutique aux colonies, La Découverte Les Empêcheurs de penser en rond 2014.

LA FONTAINE (de) P. – TROCME S., *Histoire des maladies infectieuses*, p. 119, In Histoire générale de la médecine, Albin Michel 1949.

LASSERRE P., *Le risque*, Recueil Dalloz 2011, 24.

LECLERC A. – PAPOZ L. – BREART G. – LELLOUCH J., Dictionnaire d'épidémiologie, Ed. Frison-Roche 1990.

LEGRAIN M., Préface de *Méthodologie des essais cliniques des médicaments*, A. SPRIET – P. SIMON, Perspective Médicale 1981.

LEONARD J., La vie quotidienne du médecin de province au XIX siècle, Hachette 1977.

LEONARD J., La médecine entre les pouvoirs et les savoirs, Aubier 1981.

LE ROND D'ALEMBERT J., Mémoire sur l'application du calcul des probabilités à l'inoculation de la petite vérole, Paris David, 1761.

LEVY E. – BUNGNER M. – DUMEUIL G. – LAFARGE H., Introduction à la gestion hospitalière, Dunod 1977.

LIND J., A treatise on the prevention of the scurvy, C. Rowder Ed. London 1753.

LOUIS P.C.A., Recherches sur les effets de la saignée dans plusieurs maladies inflammatoires, Arch. Générales de médecine 1828, 18 novembre.

LOUIS P.C.A., Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie, Librairie de l'Académie royale de médecine 1835.

MISSE C. – DIEBOLT V., Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital : enjeux, réglementation, organisation, financement, Dunod 2014.

Lady MONTAIGU, *Letters of the Right Honourable Lady M...y, W...y, M...e* (dites Turkish letters) publiées en 1763 après sa mort.

SCHILLER F., Paul Broca, explorateur du cerveau, Odile Jacob 1990.

SCHWARTZ D. – LAZAR P., Eléments de statistiques médicales et biologiques à l'usage des étudiants en pépédeutique médicale, Flammarion 1964.

SCHWARTZ D. – FLAMANT F. – LELLOUCH J., L'essai thérapeutique chez l'homme, Flammarion 1970.

SCHWARTZ D., Le jeu de la science et du hasard, la statistique et le vivant, Flammarion 1994.

SPRIET A. – SIMON P., Méthodologie des essais cliniques de médicaments, Prospective Médicale 1982.

TABUTEAU D., *La sécurité sanitaire*, Berger-Levrault 2002.

VALERY-RADOT P., Pasteur, images de sa vie, Hachette 1967.

VERGEZ-CHAIGNON B., Les internes des Hôpitaux de Paris.

2. Articles en français

ALBIN H. – DEMAREZ J.P., *Guide pratique du volontaire sain*, In Pharmacologie clinique, Actualités et perspectives, INSERM 1987, 156 : 167-180.

ALMERAS J.P., La recherche biomédicale à finalité thérapeutique, C. Méd. 1989, 111, 05 : 363-364.

ARME.P, Etudes de cohortes en pharmacovigilance, Lexique, Edition 1993.

Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique, Enquête d'opinion publique à propos des essais cliniques sans but thérapeutique, 1^{ère} journée d'étude, 1987.

Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique sur « le volontaire sain », 28 octobre 1987, Lettre du Pharmacologue 1988, vol. 2, supp. 1.

AUJARD Y. et la société française de pédiatrie, *Loi Huriet et Pédiatrie*, Revue du Prat. 1994, 44 : 1855-1856.

AVOUAC B. – LIM C. – BROUTIN E., Bonnes Pratiques Cliniques : principes généraux, expérience d'une firme pharmaceutique, Thérapie 1988, 43 : 457-460.

AZRIA E. – DEFFIEUX X. – LEVY G., Loi Jardé : les recherches non interventionnelles dans l'impasse, Journ. Gyn. Obst. 2012, 41 : 207-208.

BEAULIEU J., Une formule étrange : guerres + négligence = pénicilline, Médecine 2013 : 329-330.

BERTOYE P.H. – COURCIER-DUPLANTIER S. – BEST N., Adaptation de la mise en œuvre des bonnes pratiques cliniques en fonction des caractéristiques de certaines recherches, Thérapie 2006, 61, 4 : 271-277.

BEST N., L'adaptation du promoteur AP-HP aux nouvelles dispositions législatives et réglementaires régissant la recherche sur l'être humain, Lettre de la délégation à la recherche clinique d'Ile de France, AP-HP 2007, 2, 7 : 6-11.

BLANCHARD J., *Coût de la mauvaise qualité d'un essai clinique évalué par l'industriel*, In contrôle de qualité des essais cliniques, Droit et Pharmacie, Paris 1985, 19-20-21 mars, p. 1-5.

BOISSEL J.P. – KLIMT C.R., Essais contrôlés multicentriques : principes et problèmes, INSERM 1977, p. 274.

BOISSEL J.P. – LEIZOROVICZ A., *Contrôle de qualité des essais thérapeutiques*, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM – INSERM 15-19 décembre 1980, p. 507-524.

BOISSEL J.P. – LEIZOROVICZ A., *Contrôle de qualité des essais thérapeutiques*, INSERM 1983 vol. 96, 507-524.

BOISSEL J.P. ., *Le nouvel environnement des essais thérapeutiques en France*, Gestions hospitalières 1992, 320 : 704-709.

BOISSEL J.P. ., *L'aliénation de la recherche clinique ou les effets pervers d'une loi nécessaire*, Lettre du Pharmacologue 1992, 6, 5 : 99.

BOISSEL J.P. ., *La collaboration Cochrane et l'information thérapeutique en France*, La Lettre du Pharmacologue 1997, 11, 2 : 33-36.

BONAH C., *L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires*, La Revue du Praticien 2007, 57 : 1501-1505.

BONFILS S., *Entrée de la loi Huriet dans les mœurs médicales : le parcours du combattant*, La Presse Méd. 1991, 20, 10 : 441-442.

BOUCKAERT A., *Le docteur John Arbuthnot, inventeur des tests statistiques*, Histoire des sciences médicales 1996, 30, 4 : 459-466.

BOUVENOT G. – ESCHWEGE E., *Effet placebo, définition, conditions d'observation*, Rev. Prat. 1991, 41, 12 : 1133-1135.

BRION N. – DEMAREZ J.P. – BELORGEY C., *Comité de Protection des Personnes*, Thérapie 2005, 60 (4) : 319-328.

BURNAND B. – EGGER M., *Médecine fondée sur des preuves : un impératif pour la qualité et les coûts*, Méd. et Hyg. 1996, 59 : 311-313.

CHAMPEY Y. – LEIZOROVICZ A. – BOISSEL J.P. – ANKRI J., *Contrôle de qualité des essais cliniques chez le praticien : justification, réalisation*, In Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, INSERM-DPhM 2^{ème} colloque 1983, p. 347-354.

CHAMPEY Y., *Mise en œuvre du contrôle de qualité des essais cliniques par l'industriel*, Droit et Pharmacie, Paris 1985, 19-20-21 mars, p. 1-5.

CHASSANY O., La recherche sur les soins courants : l'histoire d'un échec annoncé, Presse Méd. 2008, 37, 2, 1 : 246-248.

CHEMTOB-CONCE M.C., Un cadre juridique unique pour les recherches impliquant la personne humaine, Les Petites Affiches 22 août 2012, 168 : 6-9.

CHEYMOL J., Comités d'éthique et de coordination des essais réalisés sur l'homme, Bull. Acad. Nat. Méd. 1977, 161 : 22-28.

CHEYMOL J., *L'essai des médicaments sur l'homme sain*, Bull. Acad. nat. méd. 1978, 162, 9 : 854-871.

CHEYMOL J., Nécessité et limites des essais du médicament sur un sujet non directement bénéficiaire de l'expérience, Bulletin de l'ONM, mai 1980, 233 : 751-764.

CLAUDOT F. – FRESSON J. – COUDANE H. – GUILLEMIN F. – DEMORE B. – ALLA F., Recherche en épidémiologie clinique : quelles règles appliquer ?, Revue d'épid. et de santé publique 2008, 56 : 63-70.

DANGOUMAU J., Etude chez l'homme des médicaments ou substances destinées à le devenir. Garanties protégeant ceux qui acceptent d'y participer, DPhM 19 juin 1983.

DANGOUMAU J., La politique de réglementation du médicament, INSERM 1983, vol 112 : 21-26.

DANGOUMAU J., Allocution au 3^{ème} colloque INSERM/DPhM, INSERM 1987, 157 : 513-522.

DANGOUMAU J., *Développement et évaluation du médicament*, 3^{ème} colloque INSERM/DPhM, INSERM 1987, vol 157 : 19-24.

DANGOUMAU J., Origines de la pharmacologie clinique en France, Thérapie 2002, 57, 1 : 6-26.

DEMAREZ J.P. – PLAT Y. – LABORDE P. – ALBIN H., Essai clinique et consentement éclairé, acceptabilité chez le malade français hospitalisé, Thérapie 1988, 43 : 1-4.

DEMAREZ J.P., *Recherches cliniques à Dachau*, La Lettre du Pharmacologue 2005, 19, 1 : 23-30.

DEMAREZ J.P., Variations culturelles autour des Bonnes Pratiques Cliniques, Lettre du Pharmacologue 2007, 21, 1-2: 11-16.

DEMAREZ J.P., *Liens et conflits d'intérêts*, Lettre du Pharmacologue 2011, 28,1 : 28-30 ; 2014, 28,4 : 140-143.

DOMENIGHETTI G., *Médecine fondée sur des preuves et société*, Méd. et Hyg. 1997, 10 septembre : 1610-1617.

DOYON F. – LAPLANCHE A. – PEJOVIC M.H., *Bilan critique des essais cliniques français soumis à l'avis de la commission d'autorisation en vue d'une mise sur le marché*, In Voies nouvelles de l'évaluation scientifique et réglementaire du médicament, INSERM-DPhM 2^{ème} colloque 1983, p. 335-346.

DUCHÊNE-MARULLAZ P., *Le placebo*, Thérapie 1979, 34 : 411-421.

ESCHWEGE E., Les essais thérapeutiques contrôlés des médicaments à usage prolongé. Evaluation des difficultés et approche des solutions, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM-INSERM 15-19 décembre 1980, p. 547-560.

ETCHEGOYEN A., Eléments de réflexion pour une mise en perspective du débat sur le bénéfice/risque du médicament, Débat organisé au MEDEC 12 mars 2003.

FAGNIEZ P.L., La recherche portant sur les soins courants, Presse Méd. 2007, 36, 9, 1 :1164-1165.

FEDERSPIL G. – BERTI T., *Les stratégies thérapeutiques*, Histoire de la pensée médicale en occident, Persée 1999, p. 199.

FLAMMANT R., - LAPLANCHE A. – L'HERITIER C., *Bilan critique d'une série de dossiers cliniques adressés à la commission d'AMM*, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM-INSERM 15-19 décembre 1980, p. 497-505.

FRANCILLON A. – PICKERING G. – BELORGEY C., Essais cliniques exploratoires : quelles modalités de mise en œuvre, recommandations, champ d'application, cadre réglementaire, Thérapie 2009, 64, 3 : 149-153.

FUNCK-BRENTANO C. – BROUARD R., Comment les structures institutionnelles peuvent-elles rendre plus opérationnelle la recherche clinique en France, Thérapie 1999, 54 : 479-48.

GALLERT M. – LOPEZ M. – MANCHON J. – BOISSEL J.P., La signature d'un consentement informé avant l'essai thérapeutique est-elle réalisable en France ?, Presse Méd. 1983, 12, 4 : 204-205.

- GIRAudeau B., L'essai clinique randomisé par grappes, *Med. et Science* 2004, 20 : 633-636.
- GOLINELLI D. – RAVOIRE S. – LEMAIRE F., Essais non interventionnels et soins courants : définition, aspects réglementaires et éthiques, *Thérapie* 2008, 63, 2, 97-101.
- GUERIN C. – HAZEBROUCQ G., *Essais cliniques des médicaments : loi Huriet*, Encyclopédie Méd. Chir. Thérapie 1995, Fa 21-850 D-10 : 1-3.
- HENRY J.F. – ROUZIOUX J.M., *Bases de décision d'un comité d'éthique : portée des avis*, Pharmacologie clinique, actualité et perspectives, Colloque INSERM 1989, 195 : 145-156.
- HOERNI B., Le consentement éclairé en cancérologie, *Bull. Cancer* 1989, 76 : 1055-1061.
- HOERNI B. – BOUSCHARAIN J.P., Arrêt Teyssier de la Cour de Cassation 28 janvier 1942 : quelques remarques sur une décision oubliée, *Histoire des Sc. Méd.* 2001, XXXV, 3 : 299-304.
- HOMBOURGER R., *Claude Bernard : la profession de foi*, Presse Médicale 1992, 21, 17 : 789-790.
- HOUDART R., *La loi Huriet n'est pas applicable en chirurgie*, *Quotidien du Méd.* 15 mars 1991, 4709 : 31, Séance à l'Académie de médecine 12 mars 1991.
- JAILLON P. – THIERCELIN J.F. – DEMAREZ J.P., Organisation d'une unité pour les phases I, J. Pharmacol. 1986, 17, 1 : 4-11.
- JAILLON P. – FUNCK-BRENTANO C., *Phase I des essais de médicaments*, Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scient. Française 2^{ème} édition 1988, p. 77-78.
- JAILLON P., La loi de 1988 sur la recherche biomédicale : docteur qu'en pensez-vous ?, *La Lettre du Cardiologue* 1992, 180 : 3-4.
- JAILLON P., Les essais de phase 4 : comment distinguer le vrai du faux, *Lettre du Pharmacologue* 1992, 6, 6-10.
- JASMIN C., Bioéthique et recherches thérapeutiques : éclairage d'un consentement, *Méd./Science* 1991, 7 : 473-477.
- JOURNOT V. – PIGNON J.P. – GAULTIER C., Validation of a risk assessment scale and risk adapted monitoring plan for academic clinical research studies. The pre-optimon study, *Contemporary clinical trials* 2011, 32 : 16-24.

KABA M., La diphtérie à Genève à la fin du XIXème siècle : l'entrée en scène de la bactériologie et l'emploi de la sérothérapie, Gesnerus 2004, 61 : 37-56.

KISSEL P. – BARRUCAND P., *Le placebo et la pratique médicale*, Cahiers du Coll. de Med. 1966, 7, 9 : 545-551.

LACOMBE F., *Le point de la situation administrative*, Développement et évaluation du médicament, INSERM 1987, 157 : 217-220.

LAROCHE C. – DETILLEUX M., *Introduction d'un médicament en thérapeutique*, Pharmacologie générale, Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scientifique 1982, p. 2-19.

LAUTURE D. (de) – BOUVIER D'YVOIRE M., Méthodologie des essais de phase I, INSERM 1988, 168 : 129-150.

LECA A., *Recherche biomédicale*, Actes du colloque organisé à la faculté de médecine de Marseille 12 novembre 2004, p. 11.

LEJEUNE J., Statistique inférentielle au fil de l'ouvrage de Jules Gavarret : Histoire et proposition d'activité, IREM de Basse-Normandie, 28 janvier 2012, 1-39. math.unicaen.fr

LEMAIRE F. – LANGLOIS A. – OUTIN H. – RAMEIX S., Recherche clinique en réanimation – Problèmes liés à l'application de la loi du 20 décembre 1988, Réanim. Urg. 2000, 9 : 215-223.

LEMAIRE F., Recherche avec bénéfice individuel direct ou bénéfice individuel de la recherche, Thérapie 2004, 59 (4) : 379-383.

LEMAIRE F., La mission des Comités de Protection des Personnes en France : ni éthique, ni scientifique ?, Méd. Sc. 2005, 21 : 10.

LEMAIRE F. – SCHORTGEN F. – CHASTRE J. – FAGON J.V. – BROCHARD L. – LACHERADE J.C. – BECQUEMIN J.P. – BRUN-BUISSON C., Nouvelle législation portant sur les soins courants : rappel des difficultés passées, Presse Méd. 2007, 36, 9, 1 : 1167-1173.

LEMAIRE F., La recherche portant sur les soins courants : une nouvelle catégorie de recherches autorisées par la loi, Presse Méd. 2007, 36, 9, 2 : 1262-1266.

LEMAIRE F. – RAVOIRE S. – GOLINELLI D., Recherche non interventionnelle et soins courants : définition, aspects réglementaires, difficultés et propositions, Thérapie 2008, 63 : 97-101.

LEMAIRE F., Faut-il réviser à nouveau la législation sur la recherche biomédicale ?, Gaz. du Palais 2009, 142, 143 : 4-7.

LEMAIRE F., Pourquoi faut-il encore réformer la législation de la recherche biomédicale ?, Méd. et Droit 2011 (2011) : 28-33.

LEMAIRE F. – MATEI M., *La loi Jardé*, Lettre du DRCD, 4 juin 2012.

LE TOURNEAU C. – FAIVRE S. – RAYMOND E. – DIERAS V. Méthodologie des essais de phase 1 en cancérologie, Bull. Cancer 2007, 94 (11) : 943-951.

MAC CARTHY C.R., Le développement de la politique américaine de protection du sujet humain en recherches biomédicales et comportementales, In médecine et expérimentation, Cahiers de bioéthique n° 4, Presses de l'Université Laval 1982, p. 121-138.

MAILLOLS-PERROY A.C. – TILLET Y., L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France, Thérapie 2012, 67, (2) : 77-87.

MARKS H.M., L'irruption de la preuve statistique en médecine, La Recherche 1999, 316 : 76-81.

MARTIN E., Comment Lind n'a pas découvert le traitement contre le scorbut, Histoire des sciences médicales 2005, 39, 1 : 79-92.

MARTIN-ACHARD P., Consentement au traitement et incapacité de discernement, Méd. et Hyg. 1996, 4 décembre : 2271-2273.

MARTY M. – CALVO F. – ESPIE M. – EXTRA J.M. – GISSELBRECHT C. – LAGIER G., *Anticancéreux*, Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, Expansion scientifique française, 2^{ème} édition 1988, p. 1910.

MARTY J. – PIETTE J.C., La loi Huriet et la recherche clinique : du bon et du moins bon, Rev. Prat. 1992, 42, 19 : 2477-2479.

MATEI M. – THALABARD J.C. – LAUDE A. – MISSE C. – CHASSANY O., Recherche portant sur les soins courants : évaluation des critères de qualification proposés par le dispositif législatif et réglementaire en vigueur, Presse Méd. 2011, 40, 4 : 189-196.

MENARD J., La politique de l'innovation en santé, ADSP 2002, 39 : 33-37.

MONTEL G., La protection des personnes dans la recherche biomédicale : fondements éthiques et grands principes, Société française de cardiologie 2006.

MORIN M.P., *Inspection et règles de bonnes pratiques : l'exemple des BPL*, In l'Europe du médicament : Réalités et Ambitions, 4^{ème} colloque INSERM-DPHM 1990, p. 59-66.

OLIE J.P. – POIRIER M.F. - LEVY-SOUSSAN P. – MERCUEL A. – CAROLI F., Application de la loi du 20 décembre 1988 à la recherche en psychiatrie, Presse Méd. 1992, 21, 29 : 1357-1358.

PERRIN L.F. – HOCH D. – THOLOT M. – HUGUET P., La responsabilité de l'expert clinicien dans les essais thérapeutiques, Med. et Hyg. 1984, 42 : 2083-2091.

PIGUET H., La loi Huriet en cancérologie : problèmes psychologiques et relationnels vus par le médecin oncologue, Bull. Cancer 1993, 80 : 894-896.

PLAT-BERRY M., *Aspects légaux de l'expérimentation des médicaments sur l'homme*, Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique, Expansion scientifique 1982

REBEL A., *A propos de la loi Huriet*, Conférence des doyens des facultés de médecine, Angers 4 mars 1991.

ROCHEGONDE (de) T., Point de vue critique sur la proposition de loi « Recherches impliquant la personne humaine, Revue Gén. de Méd. 2011, 38 : 341-357.

ROHR BASSER J.M., Les hasards de la variole, Asterion 9/2011. <https://asterion.revues.org/2143> (mis en ligne le 1^{er} décembre 2011).

ROUESSE J., Recherche biomédicale : la loi Huriet menace les études randomisées en cancérologie, Quotidien du Méd. 14 janvier 1991, 4664 : 13.

ROUZIOUX J.M., *Les risques prévisibles et l'information à donner au patient*, De l'information au consentement éclairé dans les essais cliniques, Séminaire du SNIP, Paris 1^{er} février 1990.

SANCHO-GARNIER H., *Principaux problèmes posés lors de l'analyse des essais thérapeutiques comparatifs*, In Bases scientifiques et réglementaires de l'évaluation des médicaments, DPhM – INSERM 15-19 décembre 1980, p. 525-535.

SINGH S. – ERNST E., La naissance de la médecine scientifique, SPS 2011, 295 : 1-17.

SPRIET A., Essais thérapeutiques en ville : le point de vue d'un industriel du médicament, MCV 22-10-1987: 2-5.

STRAUCH G., Le point sur l'expérimentation sur l'homme sain, API 23 juin 1987.

THEVOZ J.M., Recherche biomédicale : distinguons entre consentement, assentiment et autorisation, Méd. et Hyg. 1994, 2 novembre : 8339.

VAILLE C., *Textes administratifs et expérimentation humaine*, L'expérimentation humaine en médecine, Cahiers Laennec 1952, 2 : 2.

WOLF M. – HERVE C. – CAMI M. – GUEVELER C., Limites d'application de la loi Huriet : l'exemple du consentement éclairé lors des essais thérapeutiques d'aide médicale urgente, Réan. Urg. 1994, 3 : 425-428.

3. Articles en langue anglaise

ALLEN M.E. – VANDENBURG M.J., Good clinical Practice : rules, regulations and their impact on the investigator, Br. J. Clin. Pharmac. 1991, 32 : 463-465.

AMBERSON J.B. – MAC MAHON B. – PINNE M., A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis, Am. Rev. Tuberc. 1931, 24 : 401.

ARMITAGE P., Trials and errors: the emergence of clinical statistics, Royal stat. Society 1983, 146, 4: 321-334.

BARTON B.L., FDA's inspections of US and non US clinical studies, DIJ A1990, 24: 463-468.

BEAUMONT W., Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion, 1833 reed. Kessinger Pub. 2003.

BEECHER H.K., Experimental pharmacology and measurement of the subjective response, Science. 1952, 116: 157.

BEECHER H.K., *The powerful placebo*, JAMA 1955, 159, 17: 1602-1606.

BEECHER H.K., *Experimentation in man*, JAMA 1959, 169 : 461-478.

BRODY H. – FRANKLIN G.M., Lessons from recent research about the placebo effect: from art to science, JAMA 2011, 306, 23: 2612-2613.

BROSTEANU O. – HOUBEN P. – THRIG K., Risk analysis and risk adapted on site monitoring in non commercial clinical trials, Clin. Trials 2009, 6 : 585-596.

CORNFIELD J., The university Group Diabetes Program: a further statistical analysis of the mortality findings, JAMA 1971, 217, 12: 1676-1687.

CROWE MC CANN C. – GOLDFARB B. – FRISK M.A. – MEYER P., The role of personality factors and suggestion in placebo effect during mental stress test, B. J. Clin. Pharmac. 1992, 33 : 107-110.

DE DEYN P.P. – D’HOOGHE R., *Placebo in clinical practice and research*, Journ. of Med. Ethics 1996, 22: 140-14.

DIEHL H.S. – BAKER A.B. – CORWAN D.W., Cold vaccines an evaluation based on controlled study, JAMA 1938, 111 (I3): 1168-1173.

EVANS J.G. – BECK P., Informed consent in medical research, Clin. Med. 2002, 23 :267-272.

GOTZSCHE P.C., Is there logic in the placebo ?, Lancet 1994, 34: 925-926.

HUTH E., Jules Gavarret’s principes généraux de statistique médicale, J.R. Soc. Med. 2008, 101 (4) : 205-212.

HVIDBERG E.F., *Good Clinical Practice : The EC document 1990* in l’Europe du médicament : réalités et ambitions, INSERM 1990, 213 : 201-205.

HVIDBERG E.F., An historical overview and actual status of clinical practices, Drug Inf. Journal 1994, 28 : 1089-1092,

ICH, The first International Conference on Harmonisation, Press release, 5-7 novembre 1991, Palais des Congrès, Brussels.

ICH, Note for guidance on choice of control group in clinical trials, Topic E10 July 2000, p. 13-14.

KAPTCHUCK T.J., Powerful placebo: The dark side of the randomised controlled trial, Lancet 1998, 351: 1722-1725.

KAYNE G.G., The use of sanocrysin in the treatment of pulmonary tuberculosis, Proc. R. Soc. Med 1935, (11) : 1463-1468.

KELSEY O.F., *Biomedical monitoring*, 1st annual meeting of the associates of clinical pharmacology, Washington DC April 30 1977.

KING L.S., The road to scientific therapy, « signatures », « sympathy », and controlled experiment, JAMA 1966, 197, 4: 92-98.

KLIMT C.R., Legal and ethical problems inherent in clinical trials particularly in the United States, In multicenter controlled trials, INSERM 1977, 76: 247-251.

LISOOK A., *The history of FDA's bioresearch monitoring program*, 15th Annual meeting of associates of clinical pharmacology, San Diego California April 29 – May 1st 1991.

MORABICA A., P.C.A. Louis and the birth of clinical epidemiology - J. Clin Epidemiol. 1996, 49, 12 : 1327-1333.

OKEN B.S., Placebo effects : clinical aspects and neurobiology, Brain 2008, 131 : 2812-2823.

SHAPIRO M.F. – CHARROW R.P., Scientific misconduct in investigational drug trials, NEJM 1985, 312, 11: 731-736.

SINGER E.A. – MULLNER M., Implications of the EU directive on clinical trials for emergency medicine : many trials in emergency medicine will not be possible, BMJ 2002, 324 : 1169-1170.

TOMINAGA T., Current status of clinical trials and good clinical practice in Japan, Drug Inf. J. 1997, 31 : 1071-1078.

WEINTRAUB M., *The french drug approval process*, J. Clin. Pharmacol. 1982, 22: 213-222. Report of a WHO scientific group, *Principles for the clinical evaluation of drugs WHO technical report*, Série 1968 n° 403, Série 1975 n° 563.

4. Thèse de médecine

FAURIEL I., Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés, Thèse de doctorat en médecine, Faculté de médecine Paris 5, 15 décembre 2004.

MENARD G., *Essais cliniques et personnes privées de liberté*, Thèse de doctorat en médecine, Univ. Droit et Santé, Lille 2, 2013.

5. Divers

BADOU G., *Cobayes humains derrière le mur*, L'Express 1991, 21 février : 89-91.

BLOOR D., *Knowledge and social imagery* 1976, 2^{ème} édition University of Chic., Press 1991.
The Consumer Affairs letters 1991, vol. II, 9: 8.

DECORNOY J., *Cobayes humains pour l'unité 731*, Le Monde Diplomatique, Août 1991, p. 27.

FUNCK-BRENTANO C., *L'essai clinique, une chance pour les patients*, Le Monde, Sciences et médecine 4 décembre 2013.

FURETIERE A., *Dictionnaire universel*, Amont et Reinierleers La Haye 1690.

HINEY A., *Le puritanisme*, Paris PUF Que sais-je ? 1987.

LITRE E., *Dictionnaire de la langue française*, Hachette Edition de 1883

RICHELET P. *Dictionnaire Français contenant les mots et les choses*, Herman Widerhold, Genève 1680.

ROBERT P., *Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*, Edition 2004.

ROMAIN J., *Knock ou le triomphe de la médecine*, Gallimard 1924, acte 1, scène unique.

Table des matières

RESUME	4
SOMMAIRE	1
PRINCIPALES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	7
I. L'expérimentation clinique, nécessité et acceptation contemporaine	7
II. L'expérimentation clinique dans sa complexité	9
III. Méthode, matériaux et objet	11
IV. Plan	13
TITRE PRELIMINAIRE – MEDECINE ET EXPERIMENTATION CLINIQUE, DEUX	
LOGIQUES INCONCILIABLES	17
Chapitre premier. L'évolution normative du fait expérimental	21
Section 1. Du particulier au collectif par les lois des probabilités	21
§1. A l'origine des biostatistiques	21
I. Les précurseurs	21
A. Expérience et expérimentation, de faux synonymes	21
B. Un biais d'analyse, l'effet placebo	22
II. De l'expérience à l'expérimentation	24
A) L'inoculation variolique	24
B) La dispute de l'inoculation	25
C) L'inoculation en termes de probabilités	27
III. Une transgression : la vaccination	29
A) De l'intérêt des vaches malades	29
B) Le concept d'essai comparatif	30
IV. L'émergence du nombre en médecine	31
A) Hasard et probabilités	31
B) La médecine par l'épreuve numérique	32
C) Méthode numérique et morale médicale	34
§2. Naissance de l'expérimentation clinique	36
I. Théorisation de la médecine expérimentale	36
A) La démarche « hypothético-déductive »	36
B) Expérimentation et morale hippocratique	38
C) La médecine expérimentale, dernière étape du progrès	39
D) Claude Bernard se heurte à l'hostilité des médecins de son temps	40
II. La médecine expérimentale appliquée à la thérapeutique	42
A) La première norme en matière d'expérimentation humaine sera méthodologique	42
B) Le placebo n'est pas une absence de traitement	43
III. La démonstration statistique supprime l'appréciation clinique individuelle	46
A) Comment apprivoiser le hasard	46
B) Quelques rudiments de statistiques	48
C) Hasard et thérapeutique	49
D) Statistiques médicales et médecins : une relation difficile	51

Chapitre II. Le médicament, un objet réglementé	53
Section 1. L'essai clinique, une obligation imposée par l'Etat aux firmes pharmaceutiques	53
§1. Le visa et l'Autorisation de Mise sur le Marché, mesures de santé publique.....	53
I. L'évaluation quantifiée des traitements, une contrainte réglementaire	53
A) L'essai clinique et le visa d'exploitation	53
B) Le rapport innocuité/intérêt thérapeutique	56
C) Du visa à l'AMM	56
II. Une réglementation de plus en plus précise	59
A) Conditions de réalisation des essais de médicaments nouveaux.....	59
B) L'intervention de la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché.....	61
III. La méthodologie statistique, un processus inévitable	62
A) Où l'on retrouve les règles des statistiques	62
B) Conditions préalables à l'essai contrôlé	63
§2. Une contradiction d'intérêts occultée	66
I. De certains devoirs du médecin	66
II. Incompatibilités entre essais cliniques et médecine.....	68
III. Comment concilier l'inconciliable	69
Section 2. Le but des essais cliniques industriels, enregistrer et vendre un médicament. 70	
§1. L'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments.....	70
I. Les conditions	70
A) Qu'est-ce qu'un médicament ?	70
B) Le monopole pharmaceutique	70
C) La spécialité pharmaceutique	72
II. Les conséquences.....	74
A) L'Autorisation de Mise sur le Marché, un acte administratif	74
B) L'Autorisation de Mise sur le Marché, les obligations faites au demandeur. 76	
§2. La spécialité pharmaceutique dans la Communauté Européenne.....	77
I. L'Autorisation de Mise sur le Marché européenne, une limitation à la libre concurrence	77
A) Règles communes et particularités	77
B) L'Autorisation de Mise sur le Marché, protection des consommateurs	79
C) Les essais cliniques participent à cette protection	81
II. L'industriel, seul interlocuteur des autorités en matière d'essais de médicaments	81
A) Un encadrement administratif de plus en plus étroit	81
B) Le consensus, source d'obligations.....	83

CONCLUSION 85

PARTIE 1 - LA CONSTRUCTION DU DROIT DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE, CONSEQUENCE DE LA REGLEMENTATION DU MARCHE DU MEDICAMENT 87

Titre 1. Une première forme de régulation, l'éthique de la recherche..... 89

Chapitre 1. La Déclaration d'Helsinki, un dispositif normatif ? 91

Section 1. La Déclaration initiale (1964) : origine et finalités 92

§1. La médecine expérimentale, forme particulière de l'exercice médical 92

I. Médecine et recherche, une confusion récurrente..... 92

II. L'expérimentation purement cognitive 92

III. L'expérimentation sur l'homme, une nécessité.....	93
§2. Le cas particulier des recherches « sans finalité thérapeutique »	94
I. Les principes éthiques guidant la recherche	94
II. Les devoirs du chercheur dans les recherches cognitives.....	95
III. Comment rendre compatibles des exigences qui ne le sont pas ?	95
Section 2. Des recommandations de plus en plus détaillées	96
§1. L'intervention d'un comité indépendant (Tokyo 1975)	96
I. Des modifications importantes.....	96
II. Enoncé de « Principes de base ».....	97
§2. L'extension des éléments à prendre en considération	98
I. Les éléments relatifs à la protection des personnes.....	98
A) « Clinical research combined with professional care »	98
B) Intérêt de la science versus bien-être du sujet.....	99
C) En 1983 et 1989, des modifications très modestes.....	99
D) L'évolution postérieure	99
E) Evolution du comité indépendant.....	102
II. Un élément de nature méthodologique : la querelle du placebo	103
A) Les meilleurs moyens disponibles?.....	103
B) L'intérêt méthodologique du placebo est certain	104
C) Un effet pervers de la restriction de l'utilisation du placebo	110
D) L'Association médicale mondiale consent à une nuance relative au placebo	110
E) Une tentative de conciliation des contraires	111
F) <i>In fine</i> , l'éthique utilitariste va l'emporter	114
Section 3. La Déclaration d'Helsinki, un dispositif à la normativité transitoire, pour des	
raisons de santé publique.....	117
§1. Aux USA, une portée normative momentanée.....	117
I. La Déclaration d'Helsinki est prise en compte par la FDA.....	117
II. La Déclaration d'Helsinki, une référence encombrante	119
§2. En Europe, une référence parmi d'autres.....	122
Chapitre 2. L'éthique de l'expérimentation humaine, une construction états-unienne	
.....	125
Section 1. Les procès médicaux de Nuremberg : la morale hippocratique, une protection	
insuffisante contre la barbarie	126
§1. Comment définir une expérimentation criminelle ?.....	126
I. Les arguments avancés par la défense	126
II. La « pensée biologique ».....	128
III. Le jugement rendu	132
§2. Le « Code de Nuremberg », de la différence entre droit et éthique.....	136
Section 2. « L'informed consent », une obligation inconnue.....	138
§1. Les manquements à l'éthique dans les essais cliniques, un comportement banal	
dans les années d'après-guerre	138
I. Des recherches contestables aux USA.....	138
II. Un débat s'ouvre chez certains chercheurs.....	140
III. Les essais critiquables, un phénomène courant	142
§2. La protection des « sujets humains dans la recherche », une escalade normative	
I. Vers un corps de règles administratives.....	144
II. L'intervention de l'Administration fédérale	146

III. Un moment déterminant, la révélation de l'étude de Tuskegee	147
IV. L'intervention du Sénat	149
§3. Le rapport Belmont, socle de l'éthique de la recherche clinique ?	150
I. La définition des critères éthiques à respecter dans une recherche.....	150
II. Le rapport Belmont.....	151
III. Les conséquences du « National Research Act ».....	153
§4. L'influence de l'éthique de la recherche « à l'américaine » sur les pratiques des investigateurs français.....	155
I. La réglementation fédérale va franchir l'Atlantique	155
II. Malade « cobaye » à l'hôpital	157
III. Les comités d'éthique, comités de pairs	160
IV. Vers les Bonnes Pratiques Cliniques.....	161
CONCLUSION de la Partie 1, Titre 1.....	163
Titre 2. Deuxième forme de régulation, des normes consensuelles devenant opposables.....	165
Chapitre 1. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), un référentiel devenant un règlement.....	167
Section 1. Les mauvaises pratiques, un fait d'observation dans les essais cliniques pré AMM	168
§1. Un constat de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPhM)	168
I. Les dossiers d'AMM : une grande médiocrité.....	168
II. Cette médiocrité va se confirmer	169
III. Une référence, les règles en usage aux USA	171
§2. Un constat similaire aux USA et ses conséquences.....	172
I. Aux USA, mise en place d'un contrôle de qualité	172
II. Une réglementation contraignante	173
III. Un système d'inspection en découle	173
IV. Mauvaise réception de la notion des Bonnes Pratiques Cliniques	175
§3. Le premier essai conduit en France avec un contrôle de qualité systématique : plus de questions que de réponses.....	175
I. Les éléments du contrôle de qualité	175
II. Un révélateur, l'UGDP study	177
III. Comment réaliser un essai de qualité.....	178
Section 2. L'élaboration des Bonnes Pratiques Cliniques : un partenariat Administration- Industrie pharmaceutique	181
§1. Une initiative positive de certaines firmes françaises.....	181
I. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un intérêt bien compris	181
II. La qualité, une préoccupation de l'Administration	183
III. Les Bonnes Pratiques Cliniques : une concertation Administration-Industrie pharmaceutique	185
IV. Une concertation très large.....	186
§2. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un guide technique	188
I. Le contenu des BPC	188
II. Prise en compte des essais purement cognitifs.....	190
§3. Les règles applicables à la recherche biomédicale en France, au moment de la parution des Bonnes Pratiques Cliniques	192
I. Seuls les essais préalables à l'AMM sont pris en considération	192
A) La situation des médecins investigateurs.....	192

B) Le promoteur d'essais cliniques	193
C) La relation entre promoteur et investigateur	193
II. Une réticence de l'Ordre des médecins vis-à-vis des honoraires d'investigateurs 194	
III. Compatibilité entre les rôles d'agent public et d'expert ?	194
IV. Les produits expérimentaux.....	195
V. L'essai « sans objectif thérapeutique ».....	195
VI. Bonnes Pratiques Cliniques et secret médical.....	196
VII. Consentement du « sujet »	200
VIII. Réparation d'éventuels dommages résultant de l'essai.....	200
Chapitre 2. La reconnaissance progressive du caractère normatif des Bonnes Pratiques Cliniques	203
Section 1. Un processus normatif supra national : la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (<i>ICH</i>)	203
§1. Des dispositions partagées : une nécessité commerciale <i>USA-Europe-Japon</i>	203
I. Le souhait d'une unification réglementaire en matière d'AMM.....	203
II. Autorités et industriels : une perspective commune	204
§2. La Conférence Internationale sur l'Harmonisation et ses objectifs	206
I. Un consensus portant sur l'ensemble d'un dossier de demande d'AMM.....	206
II. La mise en place d'éléments annexes communs.....	208
Section 2. Un processus normatif interne : de la recommandation de la Direction de la Pharmacie et du Médicament à la décision du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé	208
§1. Les Bonnes Pratiques Cliniques, complément des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Laboratoire	208
I. Les Bonnes Pratiques de Fabrication, premier élément d'un triptyque.....	208
II. Des Bonnes Pratiques de Laboratoire viennent ensuite	211
III. La recommandation, un caractère trop incertain pour l'Administration	212
§2. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un avis à destination des promoteurs industriels et des investigateurs	215
I. Les Bonnes Pratiques Cliniques, fruit d'une concertation entre industriels et administration du médicament.....	215
II. Une concurrence de textes.....	217
III. Les BPC françaises vont devenir officielles.....	217
§3. Les Bonnes Pratiques Cliniques, une décision du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.....	219
I. Un changement de caractère : de la recommandation à la décision	219
II. Avantage des recommandations sur les règlements : la souplesse.....	221
III. Le mot « clinique », facteur de confusions.....	221
IV. Les Bonnes Pratiques Cliniques, normes consensuelles.....	223
V. Un caractère international variable	224
VI. A partir de 1988, une redondance certaine entre la loi et les Bonnes Pratiques Cliniques	226
§4. Place des Bonnes Pratiques Cliniques dans l'ordonnancement juridique	229
I. Normes techniques, normes juridiques	229
II. Nature des Bonnes Pratiques Cliniques.....	230
III. Les Bonnes Pratiques Cliniques, un référentiel de nature réglementaire.....	232
CONCLUSION de la Partie 1, Titre 2.....	235

CONCLUSION PARTIE 1	237
PARTIE 2 - LA CRISTALLISATION ETATIQUE DU DROIT DES RECHERCHES BIOMEDICALES, ENTRE NECESSITE D'OBTENTION DE DONNEES ROBUSTES ET PROTECTION DES PERSONNES.....	239
INTRODUCTION TITRE 1	241
Titre 1. LA CONSTRUCTION DU DISPOSITIF FRANCAIS	243
Chapitre 1. Une législation des essais cliniques, demande des industriels.....	243
Section 1. Les difficultés à résoudre	244
§1. Information, consentement et pratique de la médecine au XXème siècle.....	244
I. La responsabilité civile du médecin jusqu'à l'arrêt Mercier	244
II. L'arrêt Mercier du 20 mai 1936	247
III. Les conséquences de l'arrêt Mercier.....	248
IV. Information, consentement et Code de déontologie médicale.....	251
V. Consentement, information et hôpital public	256
VI. Information, consentement et expérimentation clinique jusqu'aux années 1980	259
§2. La conduite d'essais sur « volontaires sains » : une absence de justification liée à l'absence d'intérêt pour ces personnes	269
I. Aspects techniques des essais précoces	269
II. Dispositions réglementaires relatives à ces essais précoces.....	272
III. Les essais purement cognitifs : une situation juridiquement incertaine.....	274
IV. Les essais sans intention de traiter, objet de tolérances administratives.....	281
Section 2. Des solutions palliatives.....	287
§1. En attente d'une législation, des règles éthiques ?	287
I. Ethique médicale et bioéthique, deux concepts différents.....	287
II. Une éthique de l'expérimentation humaine.....	293
§2. Une éthique institutionnelle : l'avis du Comité Consultatif National d'Ethique.....	302
I. Un devoir d'essai	302
II. Les conditions d'un essai « clinique »	303
§3. De « l'éthique au droit »	305
I. Vers une législation.....	305
II. Ethique collective, éthique individuelle.....	308
III. Quelques éléments critiques troublant le consensus	313
IV. Les conditions permettant la transgression inhérente à l'expérimentation clinique	317
Section 3. La nécessité d'une loi	322
§1. Une législation de la recherche biomédicale ? Deux tentatives demeurées inabouties	322
I. Le premier projet de la Direction de la Pharmacie et du Médicament sur les essais cliniques	322
II. Le deuxième projet de la Direction de la Pharmacie et du Médicament ne portant que sur les essais cognitifs	326
§2. Une proposition de loi très attendue, celle des sénateurs Huriet et Sérusclat.....	330
I. La proposition Huriet.....	330
II. La question du champ d'application.....	333

III. De l'importance de l'information donnée à la personne et du recueil de son consentement.....	337
IV. Des protections particulières pour certaines catégories de participants	340
V. Contrôles et sanctions	342
Chapitre 2. La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales	349
Section 1. Trois points essentiels.....	349
§1. La recherche biomédicale : une activité autonome identifiée par sa finalité	349
I) La construction du texte	349
II) Définitions d'une recherche biomédicale	350
§2. Une obligation pour l'investigateur, informer la personne et recueillir son consentement.....	353
I) Une information préalable.....	353
II) Des modalités particulières de protection	354
§3. Un avis préalable indispensable à la réalisation d'une recherche biomédicale	356
Section 2. Des dispositions relatives à la conduite de la recherche	358
§1 L'identification des acteurs	358
I) Le promoteur.....	358
II) L'investigateur	359
§2. Les personnes objet d'une protection renforcée en fonction de leur état ou de leur statut	360
§3. Des règles spécifiques pour l'indemnisation d'un éventuel dommage	361
§4. Un principe, l'absence de contrepartie financière pour la personne.....	363
§5. La protection des personnes dans les recherches « sans finalité thérapeutique directe »	363
Section 3. Les sanctions pénales	364
Section 4. Les décrets d'application.....	364
§1. Des dispositions administratives simples, le « minimum nécessaire ».....	364
§2. Mais un appareil réglementaire complexe va suivre, nécessitant un « guide explicatif ».....	365
Chapitre 3. La loi Huriet-Sérusclat, réception par la « doctrine juridique » et les professionnels de la recherche biomédicale	367
Section 1. Une analyse positive de la part de la doctrine juridique.....	367
§1. Les points d'accord	367
I) Une certitude, il n'y avait pas de « vide juridique »	367
II) La protection des personnes, un titre ambigu	368
III) Entre santé publique et marché.....	368
IV) Médecine ou recherche biomédicale	369
§2. Les divergences d'interprétation.....	370
I) Le champ d'application, sujet d'interprétations diverses.....	370
II) Une répartition des rôles.....	372
III) Contrat de recherche, contrat de soins ?.....	374
IV) Consentement ou acquiescement ?	375
V) Le rôle du CCPPRB	376
VI) Un texte diversement apprécié.....	379
Section 2. Un accueil mitigé des professionnels de l'essai clinique	380
§1. Des difficultés de compréhension	380

I) Une grande implication des investigateurs émanant du milieu de la pharmacologie clinique	380
II) Une modification des conditions de la recherche	381
III) Un accord général mais des obstacles spécifiques	382
IV) Une première difficulté, différencier soins et recherche biomédicale	383
V) Le bénéfice individuel direct (BID), un concept imprécis	385
VI) Le CCPPRB, une particularité incomprise	385
§2. Des craintes pour la mise en pratique.....	386
I) Le consentement, difficulté majeure	386
II) Consentement particulier : celui de l'enfant.....	388
III) Une recherche présentant des difficultés spécifiques, l'oncologie.....	388
IV) Situation exceptionnelle, l'urgence	389
V) L'analyse des professionnels à l'aune de leurs pratiques.....	389
Conclusion Titre 1.....	393
Titre 2. LES LOGIQUES DU DISPOSITIF EUROPEEN	395
Introduction du Titre 2	395
Chapitre 1. Le règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicament : un texte hétérogène.....	397
Section 1. Le choix préalable de la directive n° 2001/20 du 4 avril 2001 relative aux Bonnes Pratiques Cliniques, en vue d'unifier les pratiques	397
§1. Un impératif, la rapidité.....	397
§2. Des BPC européennes	399
Section 2. De l'harmonisation à l'unification relative	400
§1. Le règlement, un souci d'unification	400
§2. Des dispositions propres à chaque Etat membre.....	401
I) Une unification partielle	401
II) Des spécificités nationales	402
III) Le respect du droit interne.....	403
§3. Un règlement retenant le principe de subsidiarité.....	403
§4. Une nouvelle définition des recherches cliniques	404
I) Le niveau de risque	404
II) Un consentement simplifié.....	405
§5. Les textes fondateurs du nouveau règlement : un ensemble disparate et incomplet	406
Section 3. Un dispositif de nature procédurale	407
§1. Champ d'application et glossaire.....	407
I) De nouvelles définitions.....	407
II) Un distingo subtil.....	409
§2. L'essai clinique à faible niveau d'intervention	411
I) Une particularité méthodologique	411
II) La particularité méthodologique justifie une exception relative au consentement.....	412
III) Une exception restant limitée.....	413
§3) Les différents acteurs.....	415
I) La situation d'essai et les personnes concernées	415
II) Le promoteur.....	415
III) L'investigateur	417
IV) Les participants.....	418

§4. Les procédures d'autorisation	420
I) Première étape : l'évaluation de la demande d'autorisation.....	420
II) Deuxième étape : le rapport d'évaluation.....	422
III) Troisième étape : la position des autres Etats membres concernés.....	423
§5. Le suivi d'un essai autorisé.....	425
I) Le suivi d'un essai par l'Etat membre vise la sécurité et la conformité	425
II) Des obligations de signalement faites au promoteur	426
§6. Des ambiguïtés persistantes.....	427
I) Le règlement vise l'ensemble des essais cliniques, institutionnels comme industriels	427
II) Des particularités renvoyées au droit interne des Etats membres	428
Chapitre 2. Finalités des dispositions européennes : garantie de la fiabilité des données plus que protection des participants	431
Section 1. Une priorité, l'obtention de données robustes.....	432
§1. L'objectif premier du règlement n° 536/2014 : des données utilisables	432
§2. Son objectif second, des garanties particulières pour les personnes	433
§3. Proposition d'analyse critique	434
Section 2. Rappel des principes fondateurs	435
§1. La dignité, un principe fondamental	435
I) Différents textes y font référence	435
II) La Convention d'Oviedo, confirmation du respect de la dignité	437
III) La dignité de la personne en droit français.....	439
§2. Des droits méritant d'être précisés	441
I) Un droit à ne pas omettre : la liberté de la recherche.....	441
II) Et des limites à ne pas oublier	442
III) L'obligation du consentement et le droit à une information appropriée	442
§3. La sécurité des participants, une considération technique	444
I) La sécurité avant l'essai	444
II) La sécurité pendant l'essai	445
III) Des mesures particulières dans le cadre de l'AMM	446
§4. Le bien-être, un sous-ensemble flou	448
I) Une expression figurant dans de nombreux textes relatifs aux essais cliniques 448	
II) Une donnée non définie en droit français.....	449
Conclusion du Titre 2.....	451
CONCLUSION PARTIE 2	453
PARTIE 3 – LA CREATION D'UN REGIME DEROGATOIRE EN FAVEUR DES RECHERCHES INSTITUTIONNELLES	455
Chapitre 1. L'érosion du dispositif initial.....	457
Section 1. Des aménagements d'opportunité	457
§1. A côté de la recherche industrielle, les recherches institutionnelles	457
§2. Des retouches de la loi issues de certaines difficultés de mise en pratique	460
I) Une exception à la loi, l'épidémiologie	460
II) L'exception de la chirurgie odontologique	461
III) L'extension de la direction de recherche	461

§3. Une tentative dans l'intérêt des industriels du médicament, l'exemption des phases 4.....	462
Section 2. Une intervention catégorielle réussie	466
§1. Dans la perspective de la transposition de la directive Bonnes Pratiques Cliniques, un regroupement des mécontents.....	466
§2. Le rapport Lemaire, un document clef.....	470
I) Les investigateurs institutionnels ont trouvé un relais	470
II) Des propositions de modifications simplificatrices	473
III) Un retour en arrière s'agissant du consentement	478
IV) Les questions relatives au financement des recherches.....	481
Section 3. Les effets de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 favorables aux recherches institutionnelles.....	481
§1. Un texte exonérant les investigateurs publics du droit commun de la recherche biomédicale.....	481
I) Le retour de la référence à l'exercice médical.....	481
II) Un allègement des contraintes pour les études institutionnelles	487
§2. Les exceptions à la loi	488
I) Comment définir les exceptions	488
II) La similitude recherche « soins courants » et exercice de la médecine	494
III) Restriction postérieure d'une trop grande liberté	496
IV) Des allègements au détriment des personnes participantes.....	500
Conclusion du Chapitre 1.....	508
Chapitre 2. Un changement de logique contestable.....	510
Section 1. La notion de risques en médecine et ses conséquences.....	511
§1. Le risque au regard de la loi du 20 décembre 1988 et de la réglementation des recherches biomédicales.....	511
I) Un risque inhérent à la situation expérimentale	511
II) La « pharmacovigilance » des essais	515
III) La réparation d'un éventuel dommage.....	518
§2. Risques et rapport bénéfices/risques	521
I) Le risque, une donnée statistique.....	521
II) Le risque en médecine, une information individuelle.....	524
III) Risque et AMM.....	525
IV) De l'utilisation biaisée de la notion de risque.....	529
V) Niveau de risque et contrôle des essais.....	534
Section 2. La proposition de la loi Jardé, une bataille législative à épisodes.....	540
§1. Une nouvelle intervention catégorielle pour modifier la loi	540
I) Les investigateurs institutionnels manifestent à nouveau leur mécontentement	540
II) D'un projet à une proposition de loi.....	543
§2. Un projet de loi masqué : la proposition de loi du député Jardé.	545
I) La recherche, une priorité nationale ?	545
II) Une nouvelle catégorisation des recherches	549
III) Différentes modalités de consentement ?	553
IV) Le cadre juridique unique ? L'avis d'un Comité de Protection des Personnes pour toutes catégories de recherche	555
V) Hypothèse de risque et situation de recherche	557
VI) Recherche et Assurance maladie	559

VII) Un titre nouveau, l'investigateur principal.....	561
§3 Deux sujets critiques pour les industriels	565
I) La gratuité des produits expérimentaux ?	565
II) Un amendement concernant l'oncologie.....	568
CONCLUSION DU CHAPITRE 2	572
Chapitre 3. L'actuel dispositif relatif aux « recherches impliquant la personne humaine » : deux régimes distincts.....	574
Sous-chapitre 1. La portée de la loi du 5 mars 2012 sur l'expérimentation humaine	576
Section 1. De nouvelles catégories de recherches	576
§1. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine	576
I) Un changement de titre.....	576
II) Un facteur discriminant, le niveau de risque.....	577
III) Le niveau de protection des personnes, variable d'ajustement	580
IV) La dérogation relative à l'Assurance maladie.....	582
V) Un allègement des contraintes relatives aux situations d'urgence.....	583
VI) L'avis préalable d'un Comité de Protection des Personnes pour les études de 3 ^{ème} catégorie	584
VII) Plus de consentement mais un droit d'opposition.....	585
VIII) Un contrôle plus léger de l'autorité compétente	587
IX) Un retour à un régime spécial d'indemnisation pour les études de 2 ^{ème} catégorie	589
X) L'autorisation de lieu disparaît	589
XI) Les études institutionnelles dispensées du financement des produits à l'essai	589
§2. Cette loi dite « Jardé », un texte équivoque	590
I) Un accueil favorable de la part des investigateurs institutionnels	590
II) La doctrine soulève certaines objections.....	593
III) L'Administration va faire part de son interprétation.....	596
§3 La concrétisation des deux régimes distincts : l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.....	599
I) Deux dispositifs normatifs.....	599
II) Quelques modifications significatives	600
III) L'intégration du règlement de 2014	602
IV) Des modifications aux définitions mêmes des catégories de recherche	603
V) Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) ou Comité de Protection des Personnes (CPP) ?	606
Conclusion du Chapitre 3, Sous-chapitre 1.....	612
Sous-chapitre 2. Deux évolutions reflétant un changement des conceptions relatives à l'expérimentation humaine.....	614
Section 1. L'évolution du rôle des comités : vers un pouvoir accru	614
Sous-section 1. Le comité, un objet mal identifié	614
§1. Passage de l'éthique au règlement.....	614
I) De la nécessité d'un comité d'éthique.....	614
II) La régulation par l'éthique	615
III) Mise en place d'une norme à caractère réglementaire.....	617

§2. Les interprétations de la nature du comité défini par la Déclaration d'Helsinki	
(1975).....	619
I) Une lecture culturellement marquée	619
II) De l'influence de la hiérarchie hospitalière.....	622
III) Un avis du Conseil d'Etat.....	625
IV) La réflexion des professionnels concernés.....	627
V) Le refus dans la loi de toute référence au mot « éthique »	632
§3. La mission des comités : des analyses divergentes des juristes et des professionnels	
de l'expérimentation.....	637
I) Le CCPPRB n'est pas un comité d'éthique.....	637
II) Le rôle des CCPPRB.....	638
III) Dès le début, des divergences d'interprétation.....	639
IV) Compétence éthique et scientifique ?	640
V) Un rôle de vérification que la loi est respectée ?	640
VI) Dire l'éthique ?.....	641
VII) La vérification que le projet est juridiquement conforme ?.....	642
VIII) Le rôle des CCPPRB selon leur pratique.....	643
IX) La position de l'Administration.....	646
X) Analyse critique des différentes positions exprimées sur le rôle des CCPPRB	
648	
Sous-section 2. L'évolution du comité au fil des textes.....	652
§1. Du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale	
au Comité de Protection des Personnes, changement d'appellation, évolution du rôle.....	652
I) Une simplification de l'acronyme	652
II) A nouveau la question du contrôle scientifique.....	653
III) La demande d'un pouvoir de suivi des recherches	654
IV) Des comités spécialisés pour certaines disciplines médicales ?	655
V) « Ni scientifique, ni éthique », une anomalie franco-française ?	656
VI) Une accentuation du rôle « scientifique »	657
VII) Une divergence d'interprétation entre les juristes et les professionnels des	
essais cliniques sur le sens des mots	660
VIII) Un nouveau rapport de l'IGAS ajoute à la confusion.....	664
§2. La proposition Jardé, inspirée du modèle états-unien de « l' <i>institutional review</i>	
<i>board</i> ».....	667
I) Une nouvelle approche du rôle des CPP	667
II) Une présence de plus en plus importante dans les projets de recherche	668
III) Le rôle des CPP proche de l'autorisation administrative ?	669
IV) CCTIRS, CPP, un conflit de compétence ?.....	673
V) Le rôle d'évaluation scientifique, pour les recherches de 1 ^{ère} catégorie, incombe	
à l'ANSM	675
VI) Les travaux législatifs, concernant les CPP, se poursuivent.....	675
Conclusion de la Section 1.....	679
Section 2. Les différentes relations juridiques organisées dans le cadre de	
l'expérimentation humaine	681
Sous-section 1. De la difficulté de qualifier la situation de la personne qui participe à une	
recherche	681
§1. Contrat de soins ou contrat de recherche ?.....	681
I) Initialement soins et recherches sont confondus	681

II) La question du consentement	684
III) Le contrat d'expérimentation ?	685
IV) Une objection majeure au concept de contrat d'expérimentation	685
§2. Une convention sans obligation pour la personne	688
I) Le droit des contrats s'appliquerait.....	688
II) Les effets de la convention pour la personne ?.....	692
III) Un contrat de bienfaisance ?.....	696
§3. Le retour du « modèle médical ».....	698
I) Les modifications issues de la loi de 2004.....	698
II) Les modifications résultant de la loi Jardé	699
Conclusion de la Sous-section 1	702
Sous-section 2. La relation investigateur-promoteur.....	703
§1. De l'expert clinicien à l'investigateur.....	703
I) Un cadre construit sur la réglementation de l'AMM	703
II) L'intervention grandissante des spécialistes salariés des firmes pharmaceutiques.....	704
III) Des obligations réciproques	705
§2. L'investigateur, un travailleur indépendant.....	708
I) La fonction d'investigateur est une activité privée	708
II) Une situation juridiquement ambivalente.....	709
III) La convention entre l'hôpital et le promoteur.....	712
§3. Le contrat unique, solution des conflits d'intérêts ?	714
Conclusion de la Sous-section 2	717
CONCLUSION PARTIE 3	718
CONCLUSION GENERALE.....	720
Section 1. Pertinence et limites de la méthode utilisée	720
§1. Particularités de la méthode.....	721
§2 Eléments pris en compte dans l'analyse.....	721
§3. Apports de la méthode pour la compréhension de l'encadrement normatif de l'expérimentation clinique du médicament.....	737
§4. Proposition d'un modèle	741
Section 2. Hypothèses d'évolution des règles de droit liées à l'évolution des pratiques en matière de recherches cliniques.....	745
PRINCIPAUX TEXTES DE REFERENCE	754
BIBLIOGRAPHIE.....	768