



# Recherche biomédicale : éthique et droit

F Lemaire  
SARANF 09 10 2017

# Pondichéry Inde 1904



# Service de réanimation médicale Hôp Henri Mondor Octobre 2017





# Le procès Abdullahi vs Pfizer

- Une épidémie de méningite CS de l'enfant au Nigéria en 1996
- Pfizer veut expérimenter un AB testé jusque là seulement chez l'adulte, le Trovan
- Essai est conduit rapidement (jusque la fin de l'épidémie)
- Des familles d'enfants décédés portent plainte contre Pfizer..
- ... aux USA, par méfiance de leur justice nationale.
- Une Cour d'appel du New Jersey accepte d'être saisie

# Le procès Abdullahi vs Pfizer

## Griefs :

- Défaut d'information et de consentement
- Pas d'autorisation formelle par une AC nationale
- Pas de Comité d'éthique à l'époque de l'essai
- Pas d'information donnée aux familles sur la possibilité d'un traitement possible délivré par MSF dans le même immeuble
- Complications neuros, hépatiques déjà connues
- Comparateur délivré à des doses inférieures au standard
- Pas de suivi médical à la fin de l'essai

**Accord amiable, pas de procès...**

Navigation bar with tabs: France - LI, France - AI, France - SE, Comines-V, Brugge - G, Gistel - S, Comines-V, Belgique - , Comines-V, Belgique - , Belgique - , Kortemark, Tielt - M. Search bar: [https://www.google.fr/search?q=pfizer++abdullahi+%3B+le+Monde&oq=pfizer++abdullahi+%3B+le+Monde&gs\\_l=psy-ab.12...18382.1](https://www.google.fr/search?q=pfizer++abdullahi+%3B+le+Monde&oq=pfizer++abdullahi+%3B+le+Monde&gs_l=psy-ab.12...18382.1) Rechercher

Logifrance - Le serv... Les plus visités Nouvel onglet APM International - ... Facebook Delcampe.net Site d'information fran... The New York Time... Amazon.fr: livres, D... Google Google Maps Editorial Manager®

★ Marque-pages

Barre personnelle

- Legifrance - Le service public de l'ac...
- Les plus visités
- Nouvel onglet
- APM International - Médecine, recher...
- Facebook
- Delcampe.net
- Site d'information français d'actualité...
- The New York Times - Breaking New...
- Amazon.fr: livres, DVD, jeux video, C...
- Google
- Google Maps
- Editorial Manager®
- la Thiérache
- ScienceDirect.com | Search through ...
- Linguee | Dictionnaire anglais-français
- Commission de l'environnement, de l...
- Rechercher un horaire de train
- Booking.com: Hôtels en France. Rése...
- Banque et Assurance LCL - Le Crédit...
- RATP, transports à Paris et en Ile-de-...
- Enseignement supérieur et à la reche...
- Santé publique - Sénat
- Corps humain - Sénat
- Santé - Sénat
- Recherches sur la personne - Sénat
- Assemblée nationale - Politique de s...
- Assemblée nationale - Questions soc...
- Assemblée nationale - Société : rech...
- Assemblée nationale - Politique de s...
- Assemblée nationale - Education : en...
- Metacry.fr - Parler de la pluie européenne

**IRIN | L'affaire Pfizer à l'origine du boycott des vaccins anti-polio ...**  
[www.irinnews.org/node/237133](http://www.irinnews.org/node/237133)  
8 juin 2007 - ... parce qu'en fait, ils nous tuent », a expliqué Abdullahi Sadiq, l'imam d'une ... Revenir sur ces déclarations et accuser Pfizer maintenant, je pense que ... 70 pour cent des cas de polio nouvellement déclarés dans le monde.

**[PDF] Pfizer - Human Rights @ Harvard Law**  
[hrp.law.harvard.edu/wp-content/.../abdullahi-v-pfizer-slip-op.pdf](http://hrp.law.harvard.edu/wp-content/.../abdullahi-v-pfizer-slip-op.pdf) Traduire cette page  
1. 05-4863-cv (L), 05-6768-cv (CON). Rabi Abdullahi v. Pfizer, Inc. UNITED STATES COURT OF APPEALS. FOR THE SECOND CIRCUIT. August Term, 2006.  
Termes manquants : monde

**[PDF] Pfizer Case Analysis, Nigeria - 1996 - DSpace de la Universidad del ...**  
[dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/7020/3/12968\\_ing.pdf](http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/7020/3/12968_ing.pdf) Traduire cette page  
de V Molina - 2017  
The Pfizer case in Kano, Nigeria 1996, represents one of the major scandals of human right abuses ..... the Kano State Ministry of Health; Dr Suleiman Abdullahi, Principal medical Officer in charge of the ..... Retrieved from Le Monde. Afrique: ...

**Les familles des enfants cobayes maintiennent leurs poursuites ...**  
<https://blocpot.qc.ca/fr/forum/1301>  
Le bras de fer n'est pas terminé entre Pfizer et les familles des enfants sur qui le ... et quand bien même ce serait vrai, Pfizer faisait des essais dans le monde entier. ... Pfizer v. Abdullahi (09-34) offered an opportunity for the justices to offer ...

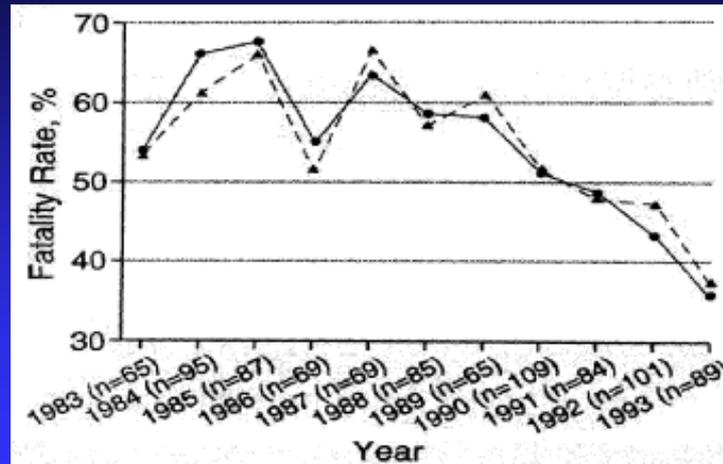
**[PDF] IMPRESE MULTINAZIONALI E DIRITTI UMANI I Principi Guida delle...**  
<https://dspace-uniud.cineca.it/.../Tesi%20dottorato%20Maddalena%20Neglia%20PDF-...>  
de M Neglia - 2015 - Autres articles  
Costa d'Avorio4 e della Pfizer, alla quale è stato contestato di aver realizzato sperimentazioni biomediche ... Southern district of New York, Abdullahi et al. v. Pfizer Inc ..... et d'en écarter entièrement le monde extérieur à ce cercle. Le respect ...

**Travaux, Emplois Abdullahi | fr.freelancer.com**  
<https://www.fr.freelancer.com/job-search/abdullahi/>  
Utilisez vos compétences de Abdullahi et commencez à gagner de l'argent en ligne dès aujourd'hui ! Freelancer est le plus grand marché de travail au monde.

**An error occurred. - L'actu Maghreb sur HuffPost Maghreb - RSSing.com**  
[maghreb156.rssing.com/chan-25993003/all\\_p80.html](http://maghreb156.rssing.com/chan-25993003/all_p80.html)  
Un petit pas pour la mode, un grand pas pour les femmes? ..... Ils passaient de porte en porte à la

- Est-il légitime de faire de la recherche sur des malades?
- Pour les médecins, la réponse va de soi

### ARDS outcome



Milberg et al. 1995 JAMA

- Mais pour les malades?

**“The average person wants treatment,  
not an opportunity to be researched  
on....”**

**George Annas**

# Pourquoi fait-on de la recherche sur les malades (les personnes) ?

- Leur bien (« bénéfice individuel direct ») ?
- ou celui de la société (progrès médical) ?

# **1° La recherche a pour finalité le bien de la personne qu'on inclut dans un essai :**

- **le concept de recherche avec une intention thérapeutique (Déclaration d'Helsinki, AMM 1964)**
- **ou « avec bénéfice individuel direct » (Loi Huriet, France 1988)**

# **La déclaration d'Helsinki (AMM) 1964**

# AMM Helsinki 1964

## Introduction

*« Il convient dans le domaine de la recherche biomédicale d'établir une **distinction fondamentale** entre ...une recherche à but essentiellement diagnostique et thérapeutique et une recherche dont l'objet est purement scientifique et ...sans finalité thérapeutique... »*

## I. Principes de base

*6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux...que dans la mesure où cette recherche est justifiée par une utilité ...thérapeutique potentielle à l'égard de son malade »*

# Helsinki 1964

## II. Recherche associée avec des soins médicaux

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

**Claude Bernard**  
**Introduction à la médecine expérimentale**  
**(1865)**

***“ ...On a le devoir et par conséquent le droit de pratiquer sur l’homme une expérience toutes les fois qu’elle peut lui sauver la vie, le guérir ou lui procurer un avantage personnel...”***

# Is clinical research part of patient's care?

## USA

- **1953** (Shimkin) “Medical experimentation on human beings, in its broadest meaning and for the good of the individual patient, takes place continuously in every doctor's office. Hence the question of human experimentation is one of degrees rather than of kind.”
- **1970** (Blumgart) “Every time a physician administers a drug to a patient, he is in a sense performing an experiment”
- **1972** (Katz) “ It is extremely hard to distinguish between clinical research and the practice of good medicine”

# Code de déontologie (1979-95)

## Article 19 :

*« L 'emploi sur un malade d'une substance 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 ».*

# Conseil National de l'Ordre des Médecins

## Rapport du Pr Lortat-Jacob

(Séance du 17-11-1976)

« l'expérimentation n'est admissible que faite dans l'intérêt du sujet qui y est soumis ».

# Jean Bernard (pt CCNE) cité par N Lechopier

(Lechopier, N. 2002. La distinction soin/recherche dans la genèse de la loi Huriot. Mémoire en vue de l'obtention du DEA de philosophie, sous la direction du Pr. Anne Fagot-Largeault. Collège de France. Université Paris-I Panthéon-Sorbonne, Paris.

*« ... Il n'y a pas de séparation entre l'activité de recherche et l'activité de soins, c'est intimement lié...il y a énormément de cas où c'est complètement mêlé et associé... »*

# Helsinki 1964

## II. Recherche associée avec des soins médicaux

*5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation ...transmis à un comité indépendant, selon la procédure prévue au 1.2... »*

**En France :**

**le concept de recherche avec *bénéfice individuel direct* (BID)**

**inclus dans la première loi sur la recherche, la loi Huriet de décembre 1988  
... et supprimé en 2004**

# LOIS

## LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (1)

NOR : SPSX8810045L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,

Le Président de la République promulgue la loi dont le teneur suit :

Art. 1<sup>er</sup>. - Il est inséré, après le livre II du code de la santé publique relatif à la protection sanitaire de la famille et de l'enfance, un livre II *bis* ainsi rédigé :

### « LIVRE II *bis*

#### « Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

« Art. L. 209-1. - Les essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : "recherche biomédicale".

« 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.

### « TITRE I<sup>er</sup>

#### « Dispositions générales

« Art. L. 209-2. - Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

« - si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique 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 ;

« - si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

« Art. L. 209-3. - Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

« - sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;

« - dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

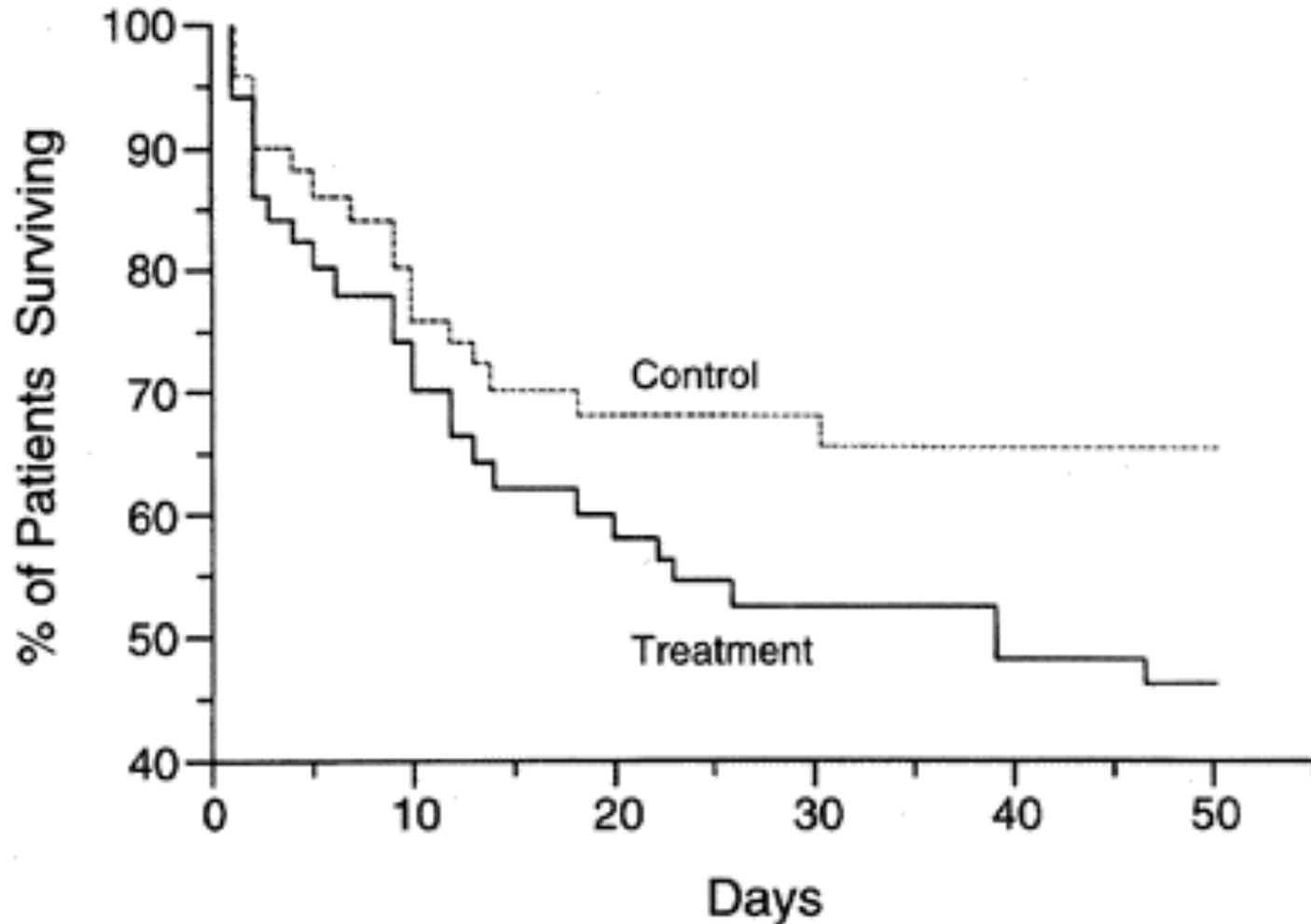
« Art. L. 209-4. - Les recherches sans finalité thérapeutique directe sur les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant et si elles

# En France : le concept de recherche avec BID (loi Huriet 1988)

- 1) A priori, on ne connaît pas le résultat de la recherche avant de l'entreprendre !
- 2) entretient la confusion entre soin et recherche (CCNE 1998)
- 3) bénéficie d'un régime moins protecteur que la recherche SBID
- 4) peut faire accepter des risques injustifiés: la «*therapeutic misconception* » (Appelbaum, 1987)
- 5) elle est bien mal nommée...

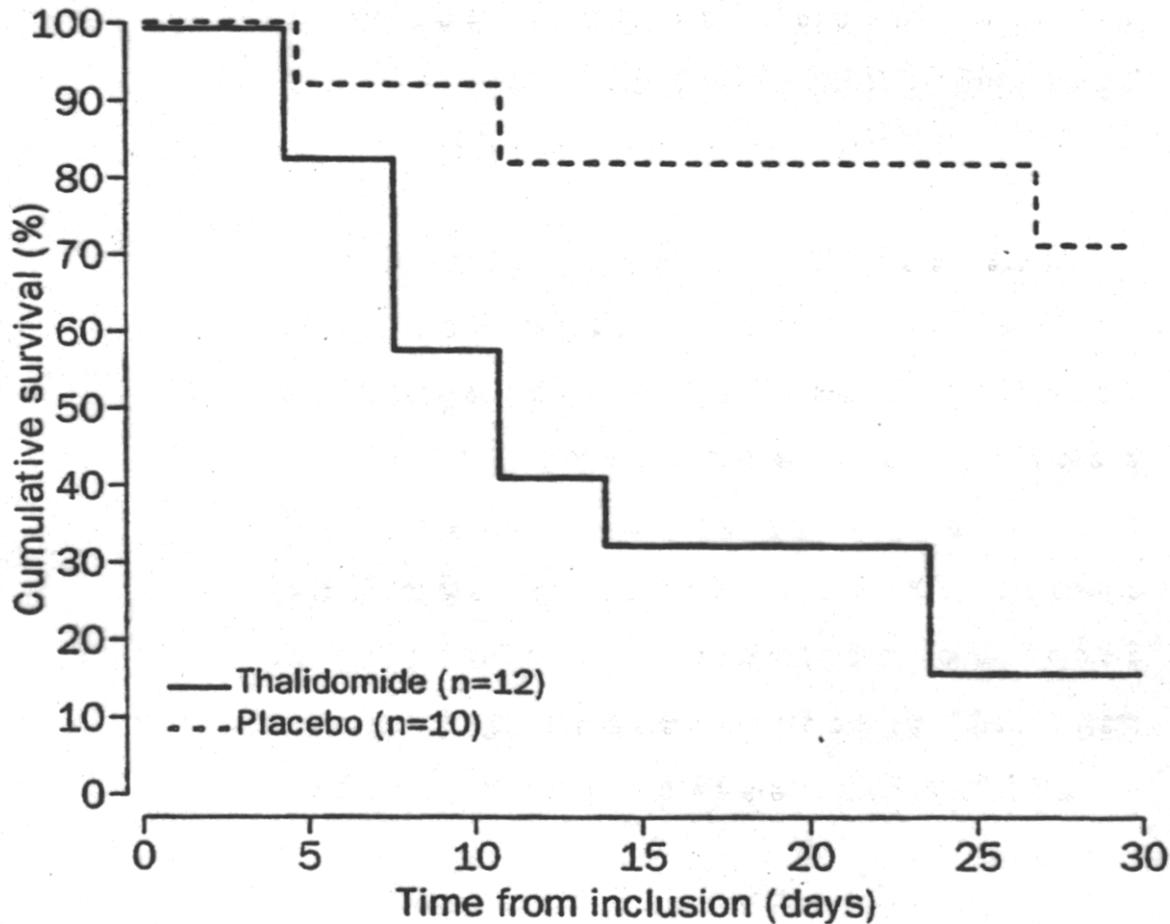
•MA Hayes, NEJM 1994:

## Supramaximal values of DO<sub>2</sub> in septic shock



# The Lancet 1998, Vol. 352, Nov. 14

## Essai de la Thalidomide dans le syndrome de Lyell



**2° La recherche médicale a une finalité de progression de la connaissance et de progrès de la médecine**

**➤ Que nous apprend l'histoire?**

Nuremberg Décembre 1946



*The Nazi Doctors  
and the  
Nuremberg Code*

*Human Rights in  
Human Experimentation*

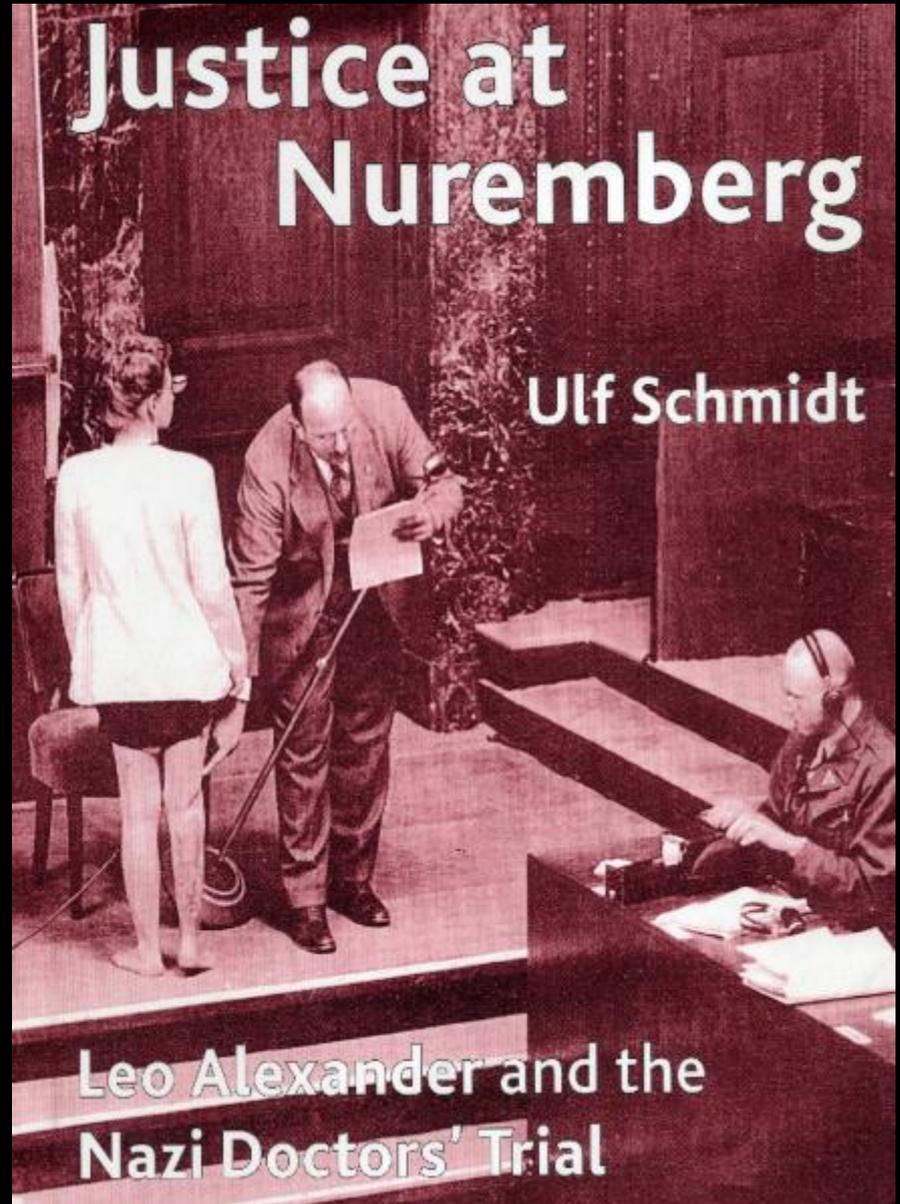


*George J. Annas*

*Michael A. Grodin*

**Justice at  
Nuremberg**

**Ulf Schmidt**



**Leo Alexander and the  
Nazi Doctors' Trial**







**Brigadier Général T Taylor**

**OPENING STATEMENT OF THE  
PROSECUTION BY BRIGADIER  
GENERAL TELFORD TAYLOR, 1  
9 DECEMBER 1946.**



**“.... The defendants in the dock are charged with murder, but this is no mere murder trial. ...These defendants did not kill in hot blood, nor for personal enrichment. Some of them may be sadists who killed and tortured for sport, but they are not all perverts. They are not ignorant men...”**

**OPENING STATEMENT OF THE  
PROSECUTION BY BRIGADIER  
GENERAL TELFORD TAYLOR, 2  
9 DECEMBER 1946.**



**“.... Most of them are trained physicians and some of them are distinguished scientists. Yet these defendants, all of whom were fully able to comprehend the nature of their acts, and most of whom were exceptionally qualified to form a moral and professional judgment in this respect, are responsible for wholesale murder and unspeakably cruel tortures....”**



Pr Andrew Ivy (Chicago) 1947

# Interrogation croisée du pr Ivy (27-01-47)

## (1)

Flemming (pour Mugorsky) :

Savez-vous que Adler, qui a obtenu le prix de la Société Royale d'hygiène et des maladies tropicales, a infecté cinq cancéreux avec du Kala-azar, et que les cinq malades moururent ? Savez-vous que Heimann, Heibrunn et Gungann ont traité trois paralytiques par pénicilline intra-cérébrale, et que tous les trois sont morts ?

Savez-vous que Vief et Stocks, aux Etats-Unis, ont infecté deux cent cinquante personnes avec l'ictère infectieux, pour rechercher le rôle de l'eau comme porteur de virus ?

Savez-vous que des expériences humaines ont été réalisées dans la maladie du sommeil ?

# Interrogation croisée du pr Ivy (27-01-47) (2)

## Flemming:

Savez-vous, Professeur, que dans les recherches sur le typhus, en dehors de quelques vieilles expériences humaines russes, des expériences humaines furent effectuées au Mexique par Otero, en Indo-Chine par Yercin, à Alger par Sargent, en Turquie par Hamdi, et en Pologne par Sparrow ?

Savez-vous, Professeur, qu'on a infecté des prisonniers avec des bacilles pesteux vivants ?

Savez-vous qu'on a fait des expériences humaines avec la dysenterie ?

# Interrogation croisée du pr Ivy (27-01-47) (3')

- Rose: Savez vous que Blanc et B ont infecté des sujets vaccinés et des sujets contrôle?
- Ivy: non
- Rose: Connaissez vous les expériences de Otero, qui a infecté avec du typhus des sujets non vaccinés?
- Ivy: non
- Rose: connaissez vous les expériences de Yercin et Laval, qui ont infecté des coolies avec succès du typhus
- Ivy: non
- Rose: Connaissez vous les expériences comparables de Sargent?
- Ivy: non

# Interrogation croisée du Pr Ivy (27-01-47)

(4)

**Ivy :**

**Je ne connais rien des obligations légales**

**Sauter :**

**Vous ne connaissez rien de cela, Docteur.**

**Aujourd'hui vous nous avez dit que les principes de l'éthique médicale avaient été publiés, et vous avez cité les trois principes essentiels.**

**Ivy : Oui, c'était en Décembre 1946 ; avant cette date, ces instructions n'étaient pas imprimées, mais elles étaient généralement admises.**

# Interrogation croisée du pr Ivy (27-01-47)

## ( 11 )

Rose :

De toute façon, vous êtes personnellement convaincu que le Pr. Strong a effectué ses expériences avec des indigènes, non parcequ'il les estimait racialement inférieurs, mais parce que le gouvernement des Philippines ne lui avait pas fourni d'autres sujets, et qu'il pensait que ces expériences serviraient à la recherche médicale, et ainsi à toute l'humanité, sans marquer trop d'intérêt pour la nationalité des sujets d'expériences ?

Ivy :

Tout ce que je sais, c'est qu'il s'agissait de prisonniers condamnés à mort, et d'après le Dr. Crowell, de volontaires.

# Interrogation croisée du pr Ivy (27-01-47) ( 12)

**Sauter:**

**Strong déclare dans ce rapport qu'il a utilisé 900 prisonniers condamnés à mort, tous volontaires; nous nous sommes cassés la tête pour imaginer comment il était possible d'avoir 900 personnes condamnées à mort et toutes volontaires dans une aussi petite ville que Manille.**

# Le Code de Nuremberg (1947)



## article 1:

« Il est absolument essentiel d'obtenir le consentement volontaire du malade »

**Article 2 :** “L’essai entrepris doit être susceptible de fournir des résultats importants pour le bien de la société, ...”

# La déclaration d'Helsinki (1964)

## (Association Médicale Mondiale)

### Article 5

**“ Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet ”**

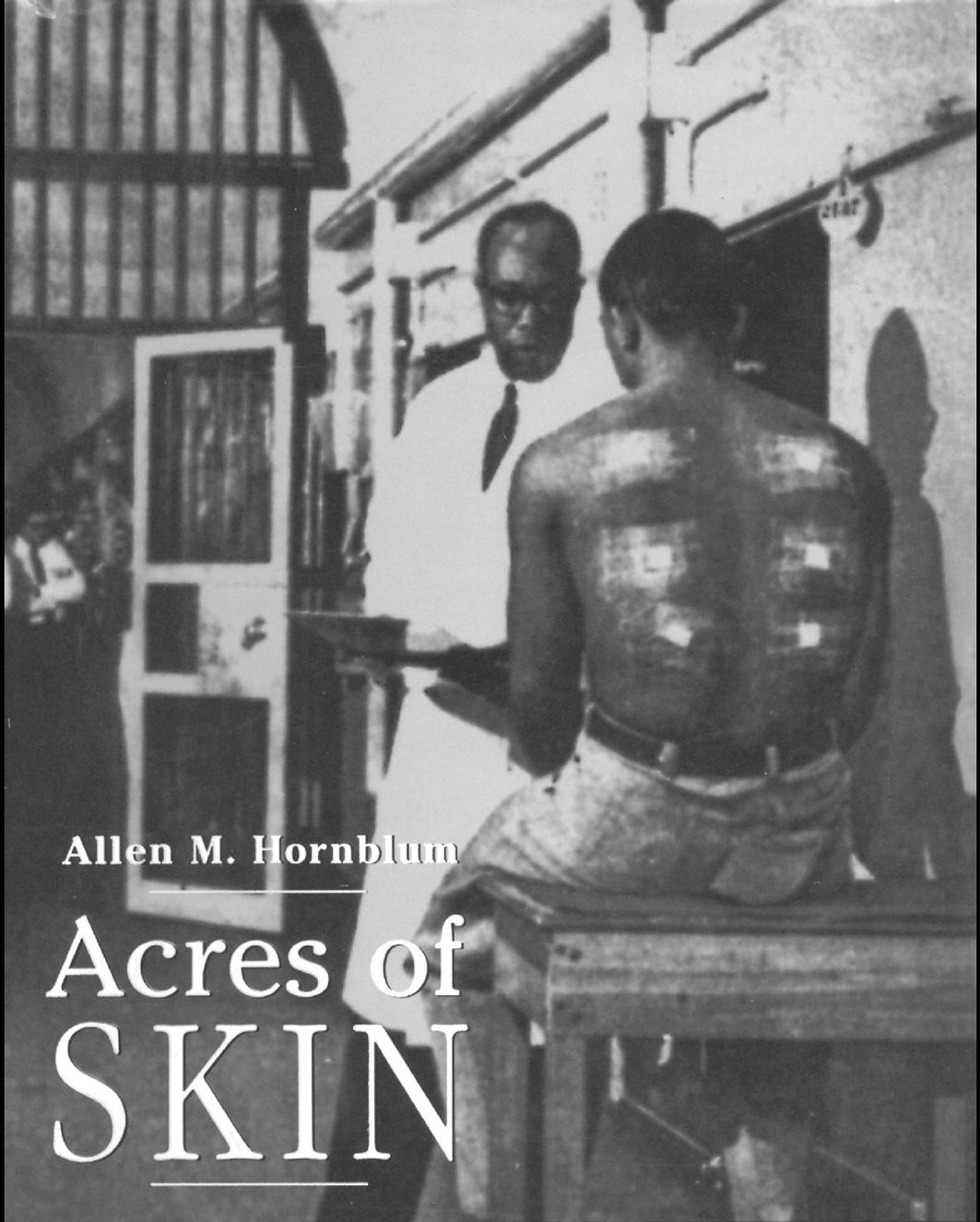
Que s'est il passé après  
le procès ?

Aux USA

# Le procès des médecins nazis à Nuremberg: conclusion (2)

« It was a good code for barbarians,  
but an unnecessary one for ordinary  
physician-scientists. »

J Katz (1990)



Allen M. Hornblum

Acres of  
SKIN

Human Experiments at Holmesburg Prison  
*A true story of abuse and exploitation in the name of medical science*

# La recherche dans les prisons américaines: 1950-75 (1)

- Seagoville (Texas), et Atlanta (Georgia): malaria; amibe dysenterique
- Danburry (Connecticut) et Yale: mononucleose infectieuse
- Ashland: gamma globulines dans hépatite
- Chilicothe (Ohio): grippe; en 56 et 57: vaccin anti polio (AB Sabin)
- Sing Sing (NY): inoculation de spirochète syphilis
- Michigan: vaccins (Dr JE Salk)
- 1957: Columbus prison (Ohio) et Univ. Ohio, injection de cellules K vivantes
- Michigan prison et CIA: LSD
-

# La recherche dans les prisons américaines: 1950-75 (2)

- 1962: McAlester penitentiary (Oklahoma), puis Arkansas et Alabama: le « programme de plasmaphérèse » du Dr Stough: revente du plasma prélevé sur prisonniers (1M\$/an); épidémie d'hépatite (28% des prélevés)
- 1961: Illinois State Penitentiary: exp sur l'hépatite
- 1964: prison de Jackson (Michigan) construction d'un laboratoire d'analyses med et d'une unité de 10 lits « métaboliques » (phases I); une subvention de UPjohn de 0.5 M\$; paie des prisonniers: 0.35- 1.25\$/jour; procès
- Vacaville (Ca): une unité de recherche  $\psi$ ; « pain tolerance studies »
- 1970: prisons d'Oregon et de Washington: irradiations

# La recherche dans les prisons américaines: 1950-75 (3)

Pourquoi les prisons?

Les détenus sont:

- pas cher
- disponibles
- totalement contrôlables
- volontaires...

Leur motivation?

- la rémunération +++
- de meilleures conditions dans la prison
- les aménagements de peine
- l'altruisme (?)

**Ethics and clinical research, by  
HK Beecher NEJM; 1966; 274:1354**

HK Beecher



HK Beecher



# Ethics and clinical research, by HK Beecher NEJM; 1966; 274:1354

## Une liste de (50) études (publiées) "non éthiques"

- Injection IM de virus vivants à des enfants mentalt déficients
- Patients hospitalisés: Injection of cellules cancereuses
- Greffe d'un mélanome d'une fille à sa mère
- Cathéterisme OG transbronchique

## Commentaires

- Protocole sans bénéfice individuel pour les patients
- pas de consentement
- la pression sur les jeunes investigateurs ("publish or perish")

# Ethics and human experimentation, Henry Beecher revisited,

by DJ Rothman NEJM; 1986; 317:1195

- Cases reported were not outside the mainstream
- Ethical (or regulatory) vacuum
- Wartime utilitarian ideology
- The Nuremberg code “did not command much attention”; Nazi experiments irrelevant
- The sixties: rights-oriented movements

"An authentic, exquisitely detailed case study of the consequences of racism in American life."

—*The New York Times Book Review*

---

# BAD BLOOD

The Tuskegee Syphilis Experiment



The modern classic  
of race and medicine  
updated with  
an additional chapter  
on the Tuskegee  
Experiment's legacy  
in the age of AIDS

New and Expanded Edition

---

**James H. Jones**

# The Tuskegee Syphilis Experiment



1997 President Clinton's apology

## **La distinction soin/recherche**

**(: le médecin soignant/ le médecin chercheur)**

# The Belmont Report

Office of the Secretary

Ethical Principles and Guidelines for the Protection  
of Human  
Subjects of Research

The National Commission for the Protection of  
Human Subjects  
of Biomedical and Behavioral Research

April 18, 1979

<http://www.institutmauricerapin.org/>

# The Belmont Report 2

*La frontière entre recherche et soins :*

“It is important to distinguish between biomedical **research**, on the one hand, and the practice of **accepted therapy** on the other, in order to know what activities ought to undergo review for the protection of human subjects of research...”

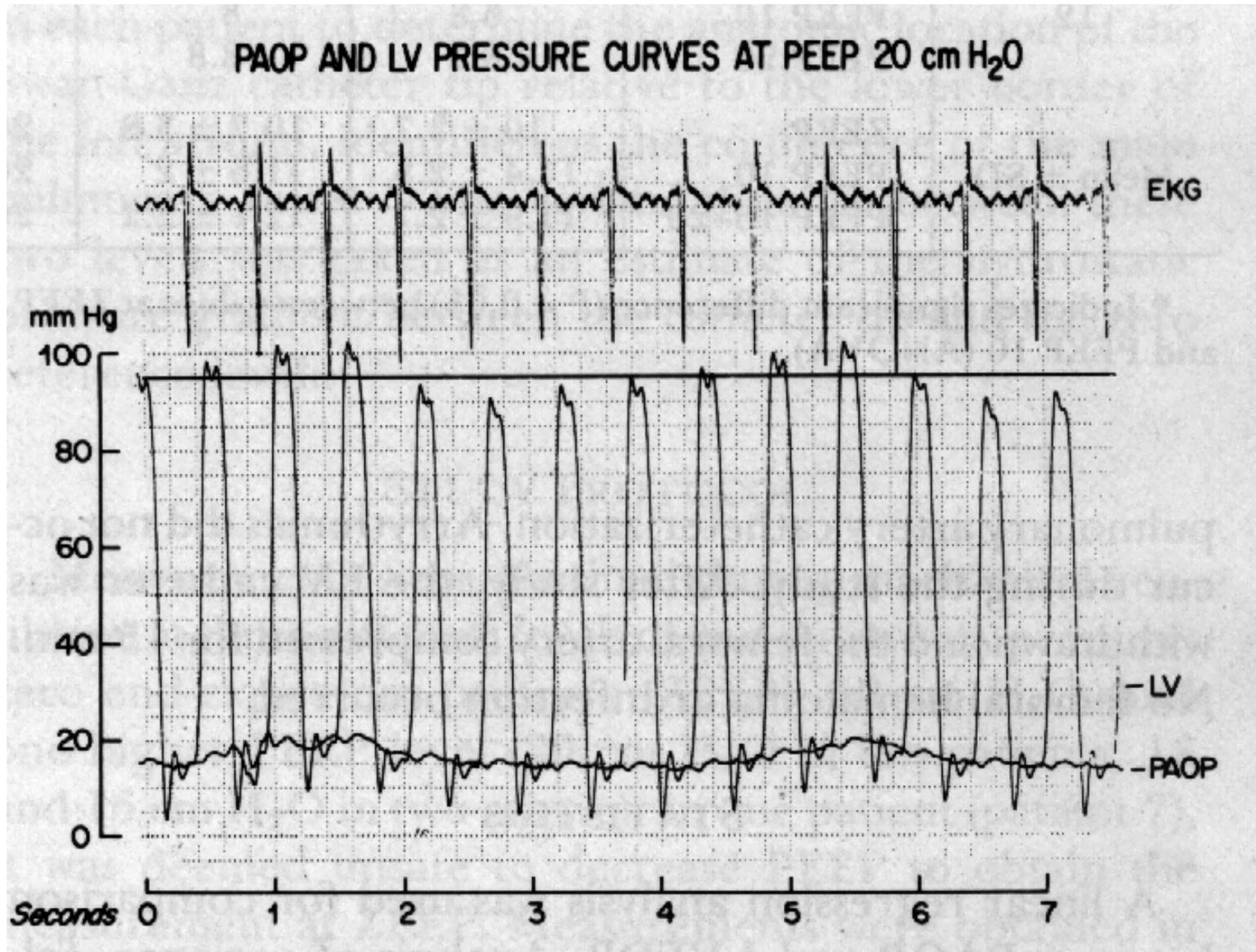
# The Belmont Report 3

**Aux Etats Unis, les abus et les scandales liés à la recherche sur l'homme ont conduit au début des années 80 à une première législation**

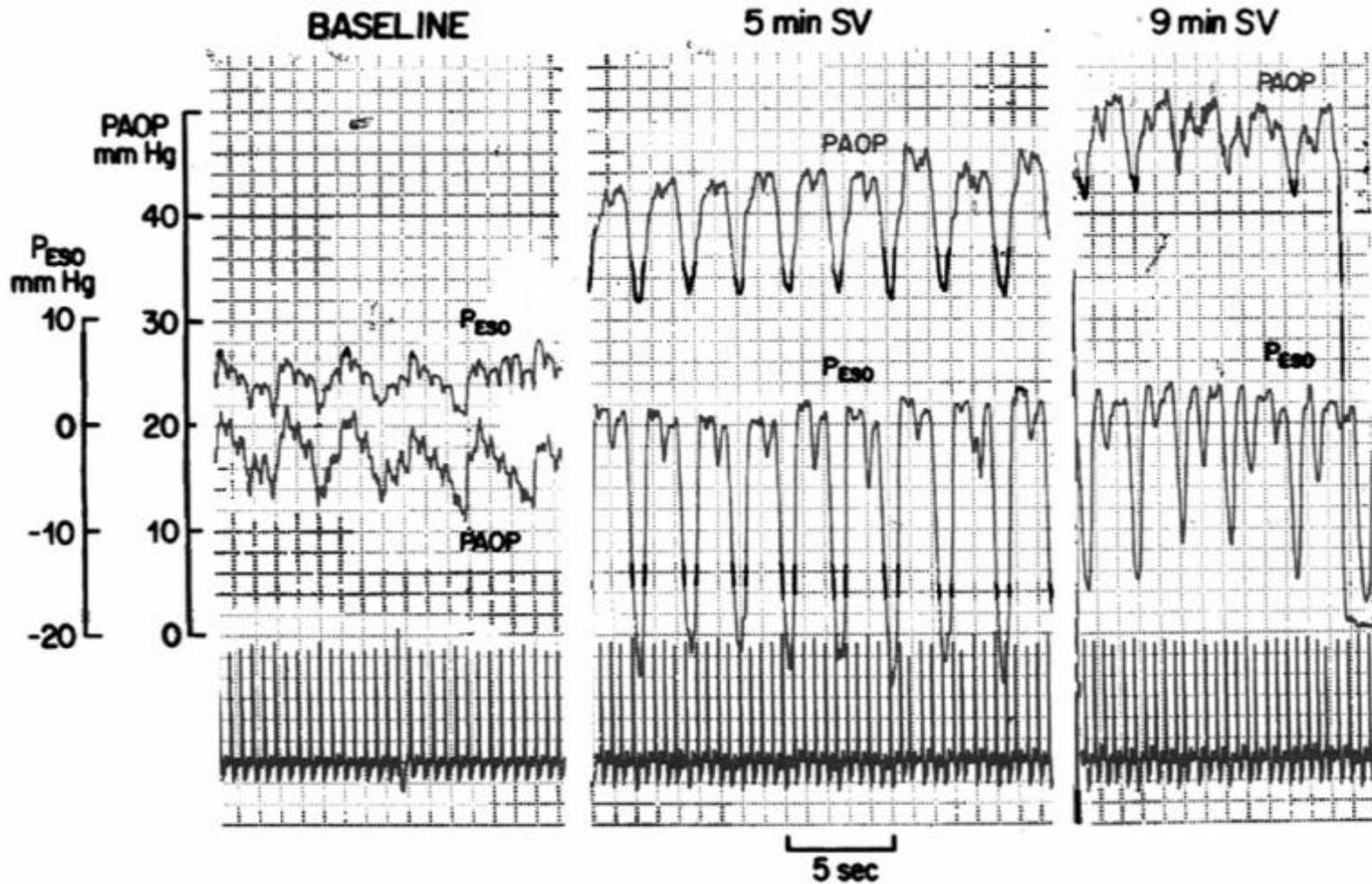
**En France**

1970-1990: l'âge d'or de la  
recherche clinique française

# Teboul, Lemaire et al Anesthesiology (1988)



# F Lemaire, Abroug F et al Anesthesiol 1988

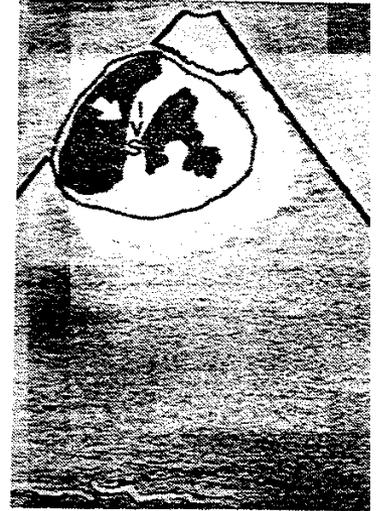


# F Jardin (NEJM 1981; 304: 387)

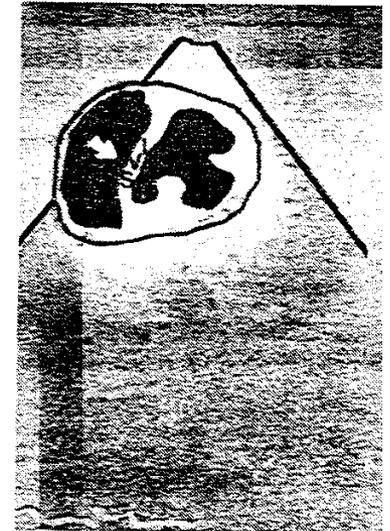
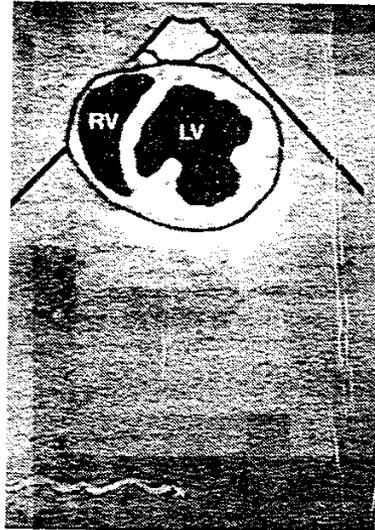
**ZEEP**

**PEEP 30**

**ES**



**ED**



# 1970-1990: l'âge d'or de la recherche clinique

- curriculum: l'obligation de publier
- vide juridique,
- aucun débat éthique (recherche = soin)
- utilitarisme
- les hôpitaux publics: les pauvres, les immigrants
- la réanimation: domaine privilégié

M. H. Pappworth, M. D.

**HUMAN  
GUINEA  
PIGS**

1966

**Experimentation on Man**

**Loi du 20 décembre 1988 (dite Loi  
Huriet-Sérusclat)**

*relative à la Protection des personnes qui se prêtent à la  
recherche biomédicale*

# Les origines de la loi Huriet (1988)

- les « affaires » d'Amiens (Pr A Milhaud): le besoin de protection des personnes
- la légalisation des phases 1 demandée par l'industrie pharma et les pharmacologues

# alain milhaud

## testaments de vie

### l'affaire d'Amiens

Editions B barrault  
1988

Alain Milhaud est né en 1931. Il est professeur d'anesthésie-réanimation au Centre Hospitalier Régional Universitaire d'Amiens.

A deux reprises, le professeur Alain Milhaud s'est trouvé au cœur de violentes polémiques. La première fois, en 1985, pour avoir réalisé une expérience sur un sujet en état végétatif chronique. Puis, en 1988, pour avoir pratiqué un exercice médico-légal sur un cas de coma dépassé, à l'occasion du procès de Poitiers.

Les deux "affaires d'Amiens" ont déchaîné les passions. Articles de presse, prises de position du Comité d'Ethique, de l'Ordre des Médecins, des autorités spirituelles et politiques. Alain Milhaud a été temporairement suspendu de ses fonctions. Il est inculpé.

Pour les uns, il pervertit l'idéal médical, dont il oublie l'éthique et bafoue la déontologie.

Pour les autres, il combat l'hypocrisie, contribue à l'évolution des mentalités et au progrès médical.

# Le Monde

## SCIENCES ET MEDECINE

### Les comateux sont-ils des cobayes ?

**Il y a un an le professeur Alain Milhaud pratiquait une expérience sur un malade en « état végétatif chronique » et déclenchait une vive polémique.**

**E**XPÉRIMENTER sur des malades comateux ? On croyait le dossier définitivement clos. Or voilà la polémique qui, sous une nouvelle forme, rebondit. Première poursuite disciplinaire, fixée au mercredi 28 janvier, du conseil de l'ordre des médecins ; lettre ouverte au ministre de la santé ; engagement personnel de plus d'une centaine de médecins contre l'avis du Comité national d'éthique : l'affaire du CHU d'Amiens prend une dimension nouvelle, inattendue, et quelque

haud n'avait, en rendant publique la tentative, voulu soulever officiellement le problème de l'expérimentation médicale sur des malades plongés dans une forme particulière de coma, connue sous la dénomination d'« état végétatif chronique ». Il avertit ainsi de sa demande le Comité consultatif national d'éthique et, en octobre 1985, relatait son expérience, lors de la dixième réunion d'anesthésie-réanimation et oxylogie, organisée, à Roissy-en-France. Evoquée dans le *Quotidien du médecin*, l'affaire

presse nationale et internationale, elle déclencha rapidement une très vive émotion ainsi que de nombreuses prises de position.

Les critiques portaient sur plusieurs aspects de l'expérience. Sur la forme d'abord. On reprocha non sans raison aux médecins d'Amiens de n'avoir cherché ni à obtenir le consentement de la famille du malade ni même à la tenir informée des faits. Ce ne fut, en effet, qu'à la lecture de la presse que les parents du malade, prénommé Eric, comprirent qu'il s'agissait de leur fils. « Nous n'avons jamais soupçonné ce qui avait été fait à Amiens, car nous avons eu la naïveté de faire confiance à ceux qui avaient la charge médicale d'Eric (...). Il faudra bien que des sanctions soient prises à l'égard de ceux qui procèdent à des expériences sur

à leur connaissance, un ancien délinquant « dont la famille avait pratiquement cessé de prendre des nouvelles ». On critiqua aussi l'insuffisance du protocole scientifique de l'expérience, les risques importants courus par le malade, lors du prélèvement d'un litre de son sang, ainsi que le peu de valeur des conclusions obtenues, compte tenu des caractéristiques physiologiques particulières de l'organisme en état végétatif chronique.

#### Dix ans ou plus

Sur le fond, l'affaire de l'hôpital d'Amiens souleva de nombreuses questions, à commencer par la définition même de l'état végétatif chronique. Les personnes dans cet état irréversible sont totalement inconscientes, incapables de répondre à

à nourrir, laver et prévenir les accident infectieux. Dans un raccourci terriblement évocateur, les équipes hospitalières spécialisées les qualifient parfois de « légumes » ou de « plantes vertes ».

Un tel état peut durer de très longues années (dix ans ou plus), sans réel espoir d'amélioration.

On compte en France une centaine de comateux. Les coup sont hospitaliers. Les hôpitaux hébergent le personnel médical. On fait preuve d'un dévouement exemplaire.

JE  
(Lire la suite)

### L'ORDRE DES INCOM

« **L**E principal problème de l'ordre est de n'avoir pas su se faire comprendre », expliquait, dans ces colonnes, en juillet 1981, le professeur Raymond Villey, nouveau président de l'ordre.

un responsable des médecins hospitaliers qui s'était fait tout connaître en 1981, parle aujourd'hui fort, pour soutenir Chirac. »

Il n'en fallait pas

# 1988: la loi Huriet-Sérusclat

1. Autorisant/organisant la recherche sur l'homme
2. Avis d'un comité d'éthique de la recherche (CCPPRB)
3. Information de l'autorité compétente (AFSSAPS ou DGS)
4. Distinction investigateur / promoteur
5. Information / consentement
6. La distinction BID/SBID en référence à Helsinki
7. Protection des populations vulnérables (mineurs, urgence, incapables, prisonniers...)
8. inscription à la SS, assurance obligatoire

# De la loi Huriet (1988) à la loi de santé publique (2004)

- **La Directive européenne 2001/20/CE**
  - **Ne reprend pas la distinction A et S BID**
- **1<sup>ère</sup> Révision de la Déclaration d'Helsinki (2000)**
  - **Abandonne la distinction recherche avec ou non un but thérapeutique**
- **Révision de la loi Huriet en 2004**

# La loi de santé publique de 2004 (1)

- abandon de la distinction recherches avec et sans BID; remplacée par l'évaluation de la **balance risque / bénéfice**
- procédure d'autorisation renforcée, délivrée par l'AC (AFSSAPS)
- rôle central du promoteur
- une **procédure allégée** pour les recherches sans risques (« portant sur les soins courants »); introduction du concept de *procédures « risk-adjusted »*

# **La 5<sup>ème</sup> révision de la Déclaration d'Helsinki (Edinburgh) en 2000**

# The need to revise the Declaration of Helsinki

*RJ Levine, NEJM 1999; 341: 531*

*(co-auteur du Rapport Belmont)*

*“...in the 70s, policy-making agencies in the US and Canada rejected the distinction between therapeutic and nontherapeutic research...Jonsen gives pride of place to the **repudiation of the false distinction**...The Commission recommended that it is replaced by...the protection of human subjects of research.”*

# Critique de l' « orientation thérapeutique » de la déclaration d'Helsinki

C'est à partir de 2000 (révision d'Edimbourg) que la distinction des recherches avec ou sans intérêt thérapeutique disparaît de la Déclaration...

... mais pourtant, son « **orientation thérapeutique** » est renforcée !

# La déclaration d' Helsinki

5ème Révision d' Edimbourg (2000)

*' science & society*

EMBO reports 2006; 7 : 672

analysis

## The battle of Helsinki

Two troublesome paragraphs in the Declaration of Helsinki are causing a furore over medical research ethics

# La déclaration d'Helsinki

5ème Révision d'Edimbourg (2000)

## Article 29 :

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.** (*Placebo ?!!!*)

## Article 30 :

Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

# L' « orientation thérapeutique » de la déclaration d'Helsinki 1

➤ **La critique à la fin des années 90 d'essais sur le VIH menés en Afrique** : transmission mère–enfant du VIH, plusieurs essais évaluant l'effet de l'AZT contre placebo alors que la preuve formelle (1994) de l'efficacité de l'AZT avait déjà été apportée

- Lurie P, NEJM 1997; 337: 853

- Angell M, NEJM 1997, 337, 847 et 2000; 342 : 967

# La « bataille d'Helsinki »

Wolonsky H. EMBO 2006; 7 : 655

- **La FDA refuse tenir compte de la Déclaration d'Helsinki, dans un premier temps (2000) en ne mentionnant que la version de 1989, puis en supprimant toute référence (2008).**
  - **Le problème du placebo**
  - **L'obligation de financer les médicaments de l'essai après sa fin.**
  
- **L'EMA :**
  - **la Directive 2001/20 se réfère à la version de 1996**
  - **le Règlement de 2014 à celle de 2008**

# La « bataille d'Helsinki »

Wolonsky H. EMBO 2006; 7 : 655

Le problème de fond cependant reste entier :

- Médecin **ou** investigateur ? Ou : législation/BPC ou Helsinki / Code de déontologie?
- Valeur contraignante des recommandations internationales?  
Le droit « mou »

# Les Bonne Pratiques Cliniques

- **En France, publication en 1987 par le Ministère de la santé (DPhM)**
- **1990: Mise en œuvre an niveau international. Création de l'International Conference on the Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH)**
- **Publication des GCP en 1997**
- **Europe : inscrits dans la directive européenne de 2001**
- **France : adaptation en 2006 (Décision de l'ANSM du 21 11 06)**

# GOOD CLINICAL PRACTICE

ICH Harmonised Tripartite **Guideline E6**

3 Errata post Step 4 included.

Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 1 May 1996, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

## TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION.....	22
1. GLOSSARY .....	23
2. THE PRINCIPLES OF ICH GCP .....	28
3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD / INDEPENDENT ETHICS COMMITTEE (IRB/IEC) .....	29
3.1 Responsibilities .....	29
3.2 Composition, Functions and Operations .....	30
3.3 Procedures .....	30
3.4 Records .....	31
4. INVESTIGATOR .....	31
4.1 Investigator's Qualifications and Agreements.....	31
4.2 Adequate Resources .....	31
4.3 Medical Care of Trial Subjects.....	31
4.4 Communication with IRB/IEC.....	32
4.5 Compliance with Protocol.....	32
4.6 Investigational Product(s) .....	32
4.7 Randomization Procedures and Unblinding.....	33
4.8 Informed Consent of Trial Subjects .....	33
4.9 Records and Reports .....	35
4.10 Progress Reports.....	36
4.11 Safety Reporting.....	36
4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial.....	36
4.13 Final Report(s) by Investigator .....	37
5. SPONSOR.....	37
5.1 Quality Assurance and Quality Control.....	37
5.2 Contract Research Organization (CRO) .....	37
5.3 Medical Expertise.....	37
5.4 Trial Design .....	37
5.5 Trial Management, Data Handling, and Record Keeping.....	37
5.6 Investigator Selection.....	38

5.7	Allocation of Duties and Functions.....	39
5.8	Compensation to Subjects and Investigators.....	39
5.9	Financing.....	39
5.10	Notification/Submission to Regulatory Authority(ies).....	39
5.11	Confirmation of Review by IRB/IEC.....	39
5.12	Information on Investigational Product(s).....	40
5.13	Manufacturing, Packaging, Labelling, and Coding Investigational Product(s).....	40
5.14	Supplying and Handling Investigational Product(s).....	40
5.15	Record Access.....	41
5.16	Safety Information.....	41
5.17	Adverse Drug Reaction Reporting.....	41
5.18	Monitoring.....	41
	5.18.1 Purpose.....	41
	5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors.....	41
	5.18.3 Extent and Nature of Monitoring.....	42
	5.18.4 Monitor's Responsibilities.....	42
	5.18.5 Monitoring Procedures.....	43
	5.18.6 Monitoring Report.....	43
5.19	Audit.....	43
	5.19.1 Purpose.....	43
	5.19.2 Selection and Qualification of Auditors.....	43
	5.19.3 Auditing Procedures.....	43
5.20	Noncompliance.....	44
5.21	Premature Termination of a Trial.....	44
5.22	Clinical Trial/Study Reports.....	44
5.23	Multicentre Trials.....	44
6.	<b>CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S)</b> .....	45
6.1	General Information.....	45
6.2	Background Information.....	45
6.3	Trial Objectives and Purpose.....	45
6.4	Trial Design.....	45
6.5	Selection and Withdrawal of Subjects.....	46
6.6	Treatment of Subjects.....	46
6.7	Assessment of Efficacy.....	46
6.8	Assessment of Safety.....	46

6.9	Statistics.....	46
6.10	Direct Access to Source Data/Documents.....	47
6.11	Quality Control and Quality Assurance Procedures.....	47
6.12	Ethics.....	47
6.13	Data Handling and Record Keeping.....	47
6.14	Financing and Insurance.....	47
6.15	Publication Policy.....	47
6.16	Supplements.....	47

## **INVESTIGATOR'S BROCHURE.....**

7	Introduction.....	47
7.1	General Considerations.....	48
	7.2.1 Title Page.....	48
	7.2.2 Confidentiality Statement.....	48
7.1	Contents of the Investigator's Brochure.....	48
	7.3.1 Table of Contents.....	48
	7.3.2 Summary.....	48
	7.3.3 Introduction.....	48
	7.3.4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation.....	48
	7.3.5 Nonclinical Studies.....	48
	7.3.6 Effects in Humans.....	49
	7.3.7 Summary of Data and Guidance for the Investigator.....	50
7.1	Appendix 1.....	51
7.2	Appendix 2.....	52

## **ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL.....**

7.1	Introduction.....	53
7.1	Before the Clinical Phase of the Trial Commences.....	53
7.1	During the Clinical Conduct of the Trial.....	56
7.1	After Completion or Termination of the Trial.....	59

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

**Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain**

**NOR : SANM0624752S**

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu la directive 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 relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;

Vu la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ;

Vu le code de la santé publique, et notamment l'article L. 1121-3, et R. 5121-11 ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu l'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,

# Recherche biomédicale sur l'homme : contraintes réglementaires

- Une double autorisation par  
L'autorité compétente  
le comité d'éthique de la recherche (indépendant);  
(protection des personnes; « équipeuse » B Freedmann  
1986).
- Le consentement éclairé (information)
- Un protocole solide
- Le duo investigateur/promoteur
- Monitoring par le promoteur (contrôle)
- Déclaration des accidents (événements/effets  
indésirables)
- Données robustes; statistiques +++
  
- Publication