

PHILIPPE AMIEL

DES COBAYES

ET

DES HOMMES

EXPÉRIMENTATION
SUR L'ÊTRE HUMAIN ET JUSTICE

LES BELLES LETTRES

2011

www.lesbelleslettres.com

Pour consulter notre catalogue
et être informé de nos nouveautés
par courrier électronique

*Tous droits de traduction, de reproduction et d'adaptation
réservés pour tous les pays.*

© 2011, Société d'édition Les Belles Lettres,
95, bd Raspail, 75006 Paris.
www.lesbelleslettres.com

ISBN : 978-2-251-43024-9

INTRODUCTION

En janvier 2007, le Pr Evangelos Michelakis et ses collègues de l'université d'Alberta à Edmonton, Canada, rapportent que le DCA (dichloroacétate) pourrait avoir un effet anticancéreux remarquable¹. Des résultats ont été établis sur des rats porteurs de cancers similaires à ceux de l'homme ; l'efficacité dans ce contexte a été montrée notamment sur le cancer du poumon « non à petites cellules ». Le DCA a déjà été expérimenté sur l'être humain dans certaines maladies mitochondriales, mais sans avoir fait encore l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. L'équipe de Michelakis envisage, après sa découverte sur le rat, de conduire un essai clinique sur l'être humain, étape indispensable sur le chemin – long, incertain et coûteux – de la validation d'un médicament à usage humain. Chemin long : il faut rarement moins de cinq ans entre les premiers essais sur l'être humain et l'autorisation d'une première utilisation en thérapeutique. Chemin incertain : on estime que 95 % des molécules testées de cette manière n'atteindront pas le stade de la commercialisation, soit que les effets indésirables l'emportent sur les bénéfiques thérapeutiques, soit que la preuve même d'un effet thérapeutique significatif ne puisse pas être apportée. Chemin coûteux, enfin : l'investissement de développement d'un médicament à partir des premiers essais cliniques se compte en centaines de millions de dollars². C'est sur ce

1. S. Bonnet *et al.*, « A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth », *Cancer Cell* 2007 ; 11 (1) : 37-51.

2. Le chiffre courant avancé par l'industrie pharmaceutique est de l'ordre de 800 millions de dollars par médicament mis sur le marché, incluant le coût des échecs de développement. La réalité de ces coûts est discutée ; des estimations donnent un

dernier point que l'équipe de Michelakis rencontre un obstacle de taille : le DCA est une molécule courante, facile à produire à bon marché, et sa structure, connue, n'est pas brevetable ; l'industrie pharmaceutique n'est pas intéressée à financer des recherches et des développements sur une telle molécule quel que soit son intérêt thérapeutique potentiel. De ce fait, le financement de l'essai envisagé fait problème.

Dans son numéro du 29 mars de la même année, la revue *Nature* rend compte d'un phénomène inédit à cette échelle : pressés d'essayer le DCA, des patients atteints de cancer se sont regroupés autour de deux sites Internet pour accéder par eux-mêmes au DCA et échanger leur expérience des effets bénéfiques ou délétères qu'ils auront observés³.

L'initiateur de ces sites, Jim Tassano, est le propriétaire d'une petite entreprise de désinsectisation ; biologiste de formation, il a eu connaissance de la publication de Michelakis en recherchant des thérapies alternatives pour un ami mourant atteint d'un cancer. Aidé par un chimiste et se fournissant en composants du marché, il a mis au point une méthode pour synthétiser lui-même la forme de dichloroacétate convenable (*sodium dichloroacetate*) qu'il met à disposition pour la somme de 85 dollars le flacon de 100 grammes (environ trois mois de traitement). Sur buydca.com, le DCA de Jim Tassano est vendu sous étiquetage pour usage vétérinaire, dans l'intention à peine voilée de contourner la réglementation très stricte, aux États-Unis (comme en France), concernant la vente des médicaments à usage humain. Cité par *Nature*, J. Tassano dit qu'il est certain que des patients achètent le produit pour leur propre usage et reconnaît qu'environ 200 personnes, du monde entier, ont acheté sur son site.

« Cancer : l'essai sauvage »

C'est sur thedcasite.com que les utilisateurs échangent leurs expériences à travers différents forums. *Nature* indique que des patients envisagent de mettre en place une base de données sur le site « pour collecter les résultats du DCA d'une manière plus systématique ». Selon l'une des organisatrices, ils envisagent

coût de moitié moindre : « Coût de recherche et développement du médicament : la grande illusion », *Rev. Prescr.* 2003 ; 23 (244) : 782-787.

3. H. Pearson, « Cancer patients opt for unapproved drug », *Nature* 2007 ; 446 (7135) : 474-5.

de partager des informations sur le type de cancer dont ils souffrent, sur leur histoire médicale, sur la dose qu'ils prennent, mais, ajoute-t-elle, « ce n'est pas un vrai essai clinique ». Ce projet, pour autant, est interprété comme une tentative de *vrai* essai clinique. Rapportant l'événement signalé par la revue américaine, *Le Quotidien du médecin* titre en une : « Cancer : l'essai sauvage⁴. »

E. Michelakis, interrogé par *Nature*, déplore cette initiative qui risque, selon lui, de nuire aux efforts qu'il déploie pour organiser un vrai essai clinique. Le DCA peut provoquer des effets secondaires neurologiques (des atteintes du système nerveux périphérique), et, s'ils survenaient dans le cadre de cette consommation hors prescription médicale, l'image du DCA dans l'opinion pourrait en être affectée ; la méthodologie de cette collecte de données est, en tout état de cause, incriminée : « Sans groupe contrôle, [...] il sera impossible de dire si une amélioration quelconque de l'état des patients est induite par le produit. » Sur une base d'arguments similaires (le risque pour la santé et les faiblesses méthodologiques), les éthiciens et juristes sollicités par la revue condamnent la démarche. G. Annas ajoute un autre argument : si les patients peuvent accéder librement au DCA – ou à d'autres drogues non approuvées – pour le tester en dehors des essais cliniques, ils n'auront plus de raison de participer aux essais cliniques. Ainsi, soutient G. Annas, un plus grand nombre de malades seront aidés efficacement si l'accès aux médicaments non approuvés est interdit. P. Jacobsen, expert en éthique et en droit de la santé de l'université du Michigan à Ann Arbor, doute que quoi que ce soit de bon puisse venir de cette tentative des patients. Ils sont si désireux qu'il y ait des résultats, dit-il, qu'il n'y a aucune chance que ces résultats ne soient pas biaisés.

Les critiques méthodologiques adressées à cette tentative d'« essai » organisé par les patients sont, dans l'absolu, parfaitement justifiées. Mais le point n'est pas là : on pourrait imaginer que des malades se dotent des dispositifs méthodologiques permettant de réaliser un véritable essai ; cette tentative qui ne veut pas constituer, en l'état, un « vrai essai clinique », n'est pas qualitativement différente d'essais conduits encore couramment en milieu hospitalier en France il y a moins de vingt ans. *Nature* place l'événement qu'il rapporte sous le signe d'un conflit « chronique » entre « les patients mourants qui veulent un accès immédiat aux

4. *Quot. Med.* 2007 (30 mars) ; 8137:1, 10.

produits non approuvés et les médecins qui poussent aux essais et à la prudence » ; en réalité, la question essentielle que pose cette tentative est celle de la perspective dans laquelle les normes encadrant la recherche biomédicale ont été pensées et établies tout au long du xx^e siècle, et singulièrement depuis le procès des médecins de Nuremberg (1946-1947). Cette perspective est, fondamentalement, celle du risque d'attenter à la *dignité* et à la *santé* des personnes que fait courir l'activité de recherche.

L'expérimentation est reconnue comme indispensable au progrès médical et moralement bonne dans son principe. Mais l'autorisation d'expérimenter sur l'être humain est assortie d'obligations et de restrictions pesant sur les expérimentateurs. Elles protègent les sujets contre les expérimentateurs qui ne respecteraient pas les bonnes pratiques que le consensus international a entrepris de formaliser après le séisme déontologique provoqué par la révélation des expérimentations nazies. La relation entre expérimentateur et sujet, qui est envisagée par les normes éthiques, déontologiques et juridiques, est celle dans laquelle l'expérimentateur sollicite la participation de sujets potentiels. La *liberté* des personnes est garantie par l'obligation faite à l'expérimentateur de recueillir, dans des formes précises, leur consentement, et par la possibilité laissée au sujet participant de le retirer à tout instant. La *sécurité* des sujets d'expérimentation est garantie de la même manière par un ensemble de restrictions et d'obligations à caractère technique : des essais sur l'animal doivent avoir été réalisés préalablement ; c'est un médecin qualifié qui doit conduire l'étude, etc.

Ce que suggère la situation rapportée par *Nature*, c'est une perspective différente dans laquelle la personne elle-même, malade ou non, fait valoir un « droit à l'essai » dont elle serait titulaire au même titre que le droit au respect de sa dignité ou de sa liberté. C'est dans cette perspective que se place ce participant sur les forums de thedca.site.com :

« Il me semble que si nous avons le droit de refuser les traitements et ainsi de mourir, alors nous devrions avoir le droit de choisir notre traitement et possiblement de vivre ; même si le DCA s'avère inefficace dans les cancers humains, nous aurons fait en quelques mois ce qui prendrait certainement des années aux agences gouvernementales. »

Ce que ce message appelle à reconnaître, c'est un droit de s'exposer au risque en connaissance de cause ; mais c'est aussi, explicitement, un droit de contribuer à la recherche au bénéfice de

la collectivité, que le résultat pour lui-même soit bénéfique ou non. C'est, en somme, un droit personnel à l'essai.

Dans la situation actuelle – aux États-Unis, en France et dans tous les pays reconnaissant les règles internationales en la matière –, une personne malade ne peut espérer contribuer volontairement à l'effort de recherche sur sa maladie qu'à la condition que l'expérimentateur choisisse de le lui demander. Mais les normes actuelles s'avèrent incapables de garantir à la personne malade qu'il lui sera proposé de contribuer aux recherches auxquelles elle pourrait participer si elle le souhaitait. Les procédures de recrutement de malades pour les essais sont peu systématiques⁵ ; aux États-Unis, la surreprésentation des minorités pauvres dans les essais sans intérêt thérapeutique prévisible et la surreprésentation des Américains blancs dans les essais dont l'intérêt thérapeutique pour les participants est jugé élevé sont des phénomènes avérés⁶ que l'administration s'efforce de réduire au prix d'une « politique de la [prise en compte de la] différence » qui génère sans doute autant de difficultés qu'elle n'en résout⁷. Les personnes éligibles à des essais ouverts au recrutement, mais non sollicitées, se trouvent privées de la possibilité d'exercer leur capacité de choisir ou non de participer. Elles se trouvent privées également d'un accès aux protocoles de recherche biomédicale selon des modalités équitables fondées sur des critères justes et permanents. Le problème est loin d'être théorique : en cancérologie, pour prendre l'exemple d'une pathologie qui touche plus de 300 000 personnes par an en France⁸, l'accès aux molécules innovantes par le biais des essais devient un véritable enjeu : des essais d'un nouveau type font espérer aux participants – des malades pour lesquels les alternatives thérapeutiques classiques sont inopérantes – une

5. P. Amiel *et al.*, « Non-invitation of eligible individuals to participate in pediatric studies : a qualitative study », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007 ; 161 : 446-450.

6. J. Sugarman, *et al.*, « Resuscitation outcomes consortium investigators. Is the enrollment of racial and ethnic minorities in research in the emergency setting equitable? » *Resuscitation* 2009 (Jun.) ; 80 (6) : 644-9 ; J. G. Ford, M. W. Howerton, G. Y. Lai, T. L. Gary, S. Bolen, M. C. Gibbons *et al.*, « Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials : a systematic review », *Cancer* 2008 (Jan. 15) ; 112 (2) : 228-42 ; V. H. Murthy, H. M. Krumholz, C. P. Gross, « Participation in cancer clinical trials : race-, sex-, and age-based disparities », *JAMA* 2004 ; 291 (22) : 2720-6.

7. S. Epstein, *Inclusion : the Politics of Difference in Medical Research*, Chicago, The University of Chicago Press, 2007.

8. A. Bélot *et al.*, Institut de veille sanitaire, 2008. L'incidence du cancer peut être comparée à celle du VIH-SIDA qui est de 6 500 cas environ (6 700 en 2005 : *Bull. Epidemiol. Heb.* 2006 ; 48 : 371-378).

stabilisation ou une régression de la tumeur dans la moitié des cas. Ces essais, dits « précoces », sont présentés par l'Institut de cancérologie Gustave-Roussy comme de « nouveaux traitements [...] généralement proposés aux patients lorsque les traitements conventionnels n'ont pas été efficaces ou qu'ils représentent une alternative thérapeutique justifiée ». L'établissement avance « un espoir bien réel puisque parmi ces malades [inclus dans ces essais] un sur deux environ voit sa maladie contrôlée ou améliorée⁹ ». (La confusion – problématique, comme on le montre dans la suite – entre soins et essais biomédicaux est ici maximale.)

Un droit personnel à l'essai

L'expression « essai sauvage » qu'utilise *Le Quotidien du médecin* est frappante, appliquée à un essai imaginé par les malades. Elle s'appliquait, dans les années 1990 aux essais et expérimentations relevant de la jeune loi de 1988 sur les recherches biomédicales¹⁰, mais qui, par ignorance ou négligence, n'avaient pas été déclarés par les investigateurs. Le problème, nous disait-on encore en 1995 à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, n'était pas tant le respect des règles de recueil du consentement que la déclaration des essais « académiques » (c'est-à-dire promus par des laboratoires ou par des services cliniques ou de recherche *publics*) qui pouvaient avoir été montés, comme cela se pratiquait depuis toujours, sans formalisme particulier. L'expression « droit à l'essai » est dans la même situation : elle est utilisée habituellement pour désigner une vieille revendication des expérimentateurs d'être autorisés par principe et une fois pour toutes à pratiquer sur les êtres humains les expérimentations qu'ils jugent utiles pour le progrès médical¹¹. Ces renversements sémantiques ne sont pas anecdotiques : ils expriment un autre renversement, plus profond, qui est celui du rapport social aux essais cliniques. Souvent diabolisés après Nuremberg comme atteintes potentielles à la dignité humaine, les essais sont réclamés ici par les personnes mêmes qu'on entend protéger contre cette atteinte. La pensée normative

9. http://www.igr.fr/?p_id=2126 (16 septembre 2009).

10. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (JO du 22 décembre 1988) relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales – dite « loi Huriet » ou « Huriet-Sérusclat », du nom de ses rapporteurs –, modifiée (articles L. 1121-1 à 1126-7 du nouveau Code de la santé publique).

11. G. Chamayou, *Les Corps vils. Expérimenter sur les êtres humains aux xvii^e et xix^e siècles*, Paris, La Découverte, 2008, p. 197 et s.

est prise à contre-pied ; le tissu des conceptions qui la structure se déchire, donnant à voir une trame d'évidences – morales et politiques –, non pas cachées par quiconque, mais prises pour allant de soi, et de ce fait non discutées. Le « droit à l'essai » – au sens du droit de participer aux essais tels qu'ils sont encadrés techniquement et juridiquement – est un bon « analyseur » des normes de protection des personnes. Parce qu'il est au point de croisement de préoccupations sociales, morales et politiques, antagonistes : d'une part, l'ordre public (sanitaire) ; d'autre part, le respect de l'autonomie des personnes et les principes de justice. La réflexion sur le droit à l'essai invite à repenser l'encadrement normatif de la recherche médicale.

Une enquête « jurisociologique »

Cet ouvrage présente le compte rendu d'une investigation sur le droit de participer aux essais – droit hypothétique, dans les conditions actuelles – pris comme analyseur des normes de protection des personnes dans la santé. L'investigation, ici, est « jurisociologique » : elle tient autant du droit que de la sociologie. Précisément, elle tente d'illustrer une voie de recherche nouvelle : celle d'une sociologie de la normativité informée par l'enquête. Enquête empirique sur les situations, généalogique sur les normes, juridique sur les textes. Enquête respectueuse des contraintes de la description scientifique, mais qui intègre dans sa démarche l'objectif de forger des solutions à des problèmes¹². Solutions juridiques, en l'espèce, pour un problème émergent qui présente la propriété de mettre en question les fondations d'un édifice normatif international mis en place sur les décombres du nazisme.

Le droit à l'essai tel qu'on l'entendra par la suite est *un droit de participer aux expérimentations biomédicales telles qu'elles sont scientifiquement et déontologiquement justifiables, et telles que la réglementation peut les autoriser sans contrevenir à l'exigence de sécurité des sujets*. Il convient de préciser qu'on traite ici d'une modalité de participation qui n'est pas prévue par les règles en vigueur, mais qui ne remet en cause ni la définition des essais ni leur encadrement par ces mêmes règles. On considère la place pour ainsi dire purement *politique* faite à la personne dans l'expérimentation biomédicale. On sépare ainsi la question de la

12. On a détaillé en appendice, p. 273-291, les questions de méthode et d'épistémologie que pose l'approche jurisociologique.

participation aux essais d'un autre front de débat – avec lequel on gagne à ne pas confondre – qui est celui du droit d'accès illimité aux molécules, revendication ancienne aux États-Unis (et à laquelle maints aspects de l'affaire signalée par l'article de *Nature* se rapportent).

Ainsi centrée sur la question du droit de participer aux essais biomédicaux, notre enquête peut se déployer en deux parties principales. La première tente de reconstituer la généalogie complexe du système contemporain de protection des personnes-sujets dans les recherches médicales. Elle montre à quel point le procès des médecins allemands à Nuremberg, moment symbolique s'il en est, n'est aucunement le point d'irruption de l'éthique biomédicale : il y a un « avant Nuremberg » riche de cas qui montrent que les concepts sur lesquels sont fondés les régimes contemporains de protection des personnes s'élaborent de manière précise depuis le milieu du XIX^e siècle et qu'ils sont tout à fait conçus (sinon appliqués) au début du XX^e siècle. Le jugement de Nuremberg n'a pas inventé ses critères ; le tribunal s'est appuyé sur des principes établis qui préexistaient à son jugement – ce qui est de bonne justice. Si le jugement de Nuremberg n'est pas le point d'irruption de l'éthique, il est, en revanche, celui d'une double consécration.

Consécration d'un certain modèle de protection – je parlerai en ce sens de « modèle de Nuremberg » – qui repose entièrement sur les devoirs du médecin expérimentateur plutôt que sur des droits quelconques (hormis celui de refuser) reconnus au sujet d'expériences. Il s'agit, depuis Nuremberg, de protéger des victimes potentielles de bourreaux éventuels. Dans ce modèle, l'idée que des malades puissent revendiquer un droit de participer aux expérimentations est littéralement impensable.

Consécration, également, d'une substitution tout à fait essentielle : le *droit international* se substitue à la *morale universelle* dont relevaient jusqu'alors les principes de la moralité médicale ; c'est un ordre public et juridique international supraétatique qui prend désormais en charge la vocation universelle des principes déontologiques en matière d'expérimentation sur l'être humain. Depuis 1947 et le « code de Nuremberg » dont on a beaucoup méconnu qu'il est une pièce de jurisprudence pénale internationale¹³, la construction des règles encadrant l'expérimentation biomédicale est essentiellement internationale ; elle est aussi

13. P. Amiel, F. Violla, « La vérité perdue du "code de Nuremberg" : réception et déformations du "code de Nuremberg" en France », *RDSS* 2009 ; 4 : 673-687.

largement « internormative », empruntant à des régimes de normes hétérogènes, juridiques, déontologiques, éthiques, mais aussi techniques.

La formation du consensus international en matière d'encadrement normatif des expérimentations sur l'être humain est fondée sur l'effroi de la chosification de masse des personnes et des corps torturés par les expérimentateurs-bourreaux jugés, il y a soixante ans, à Nuremberg. La seconde partie de notre investigation s'attache à ce paradoxe que le « modèle de Nuremberg » finit par peser aujourd'hui sur l'autonomie des personnes protégées et sur l'équité d'accès aux innovations. C'est le cas français qui est ici considéré ; et il l'est sous deux points de vue. D'abord sous le regard du *cadre normatif* spécifique dans lequel sont conduits les essais biomédicaux : on y voit converger l'héritage des dispositions du droit international et celui de la tradition proprement française en matière de réglementation sur le corps humain, fondée sur une assimilation – qui devrait faire débat – du corps et de la personne¹⁴. Ensuite, sous l'angle de la *réalité des pratiques* telle qu'elle ressort de différents programmes de recherche par enquête auxquels contribuèrent des sociologues, des anthropologues, des philosophes (philosophes des sciences et éthiciens) et des spécialistes de santé publique : on y voit des expérimentateurs pas toujours au clair sur la réalité des finalités de la recherche médicale ; des malades-sujets massivement rationnels et raisonnablement altruistes ; des acteurs – médecins-investigateurs et malades-sujets – qui se coordonnent de manière à peu près efficace, quitte à se satisfaire de « définitions de la situation » hétérogènes mais compatibles. L'enquête sur les situations montre, en tout état de cause, l'inanité des dispositions paternalistes que la loi française sur la recherche biomédicale contient encore : le temps paraît venu que les malades soient reconnus comme des acteurs capables de participer pleinement, s'ils le souhaitent, à la protection de leur autonomie et à celle de l'équité dans l'accès aux essais ; qu'il leur soit reconnu des droits à exercer là où leur protection ne repose que sur le sens du devoir des expérimentateurs. C'est la révolution qu'a su accomplir la grande loi de 2002

14. Le doyen Carbonnier, immanquablement cité sur le sujet, écrivait ainsi : « Le corps humain est le *substratum* de la personne. [...] Le corps humain fait la personne. » J. Carbonnier, *Droit civil. Les personnes*, Paris, PUF, 1955, 21^e édition refondue, 2000, p. 19.

sur les droits des malades¹⁵, par rapport à laquelle, après en avoir inspiré nombre de dispositions, la loi de 1988 sur la recherche biomédicale se trouve aujourd'hui en décalage.

C'est, au fond, à l'élaboration d'un nouveau contrat social en matière de recherche biomédicale, fondé sur le droit des malades, qu'appelle la situation. À l'échelle nationale, une mesure juridiquement simple – l'insertion d'un article dans le Code de la santé publique, qui reconnaîtrait à toute personne éligible le droit de participer aux essais ouverts au recrutement de volontaires – pourrait y pourvoir.

Steinbeck a développé, dans *Des souris et des hommes*, le thème tragique des rêves qui ne pourront jamais s'accomplir : « J'aurais pu être quelqu'un », dit un personnage. Caractère indistinct des souris et des hommes sous ce regard : *The best laid schemes o' mice and men / Gang aft agley* (« les plans les mieux conçus des souris et des hommes, souvent, vont de travers »), dit le vers de Burns dont le titre de Steinbeck est tiré¹⁶. Steinbeck ne pensait pas aux souris de laboratoire et son récit se termine mal. L'histoire de l'expérimentation sur l'être humain a, elle aussi, son lot d'horreur et de drames, mais elle va dans un sens favorable – celui de la distinction entre la souris de laboratoire et la personne-sujet. Entre les cobayes et les hommes.

C'est aussi cette histoire, encore inaccomplie, qu'on raconte dans ces pages.

15. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite aussi « loi Kouchner », du nom du ministre de la Santé qui l'imposa.

16. R. Burns, « To A Mouse » [1785], p. 9-20, G. W. T. McGown, *A Primer of Burns*, Paisley (Écosse), Alexander Gardner, 1907, p. 18-19. Le poème est en scots, une langue régionale proche de l'anglais.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 7 |
| « Cancer : l'essai sauvage » | 8 |
| Un droit personnel à l'essai | 12 |
| Une enquête « jurisociologique » | 13 |
| LA FORMATION INTERNATIONALE D'UN CONSENSUS SUR L'EXPÉRIMENTATION HUMAINE | 17 |
| UNE BRÈVE HISTOIRE DES MÉTHODES | 21 |
| De la variole au scorbut : naissance de la méthode expérimentale dans la recherche biomédicale | 24 |
| L'expérience de Lind (1747) | 25 |
| Le débat sur l'« inoculation » au XVIII ^e siècle | 26 |
| Le développement de la statistique médicale et l'avènement de l' <i>evidence based medicine</i> | 29 |
| Louis, les saignées et la « méthode numérique » | 29 |
| Gavarret et les « Principes généraux de statistique médicale » . | 30 |
| De Fisher à Hill : l'œuvre des statisticiens non médecins | 31 |
| <i>Evidence Based Medicine</i> (EBM) : la médecine fondée sur les « niveaux de preuve » | 33 |
| RÉGLEMENTATION DES ESSAIS : GERMINATIONS NATIONALES | 37 |
| États-Unis : la prégnance du modèle contractuel | 40 |
| William Beaumont et Alexis St. Martin : naissance du contrat d'expérimentation (1822-1833) | 41 |

| | |
|--|-----|
| L'expérimentation humaine sur la fièvre jaune à Cuba (1900-1901) et la consécration du modèle contractuel | 42 |
| L'échec des tentatives législatives aux États-Unis | 48 |
| Allemagne : l'approche réglementaire | 49 |
| L'affaire Neisser et la directive de 1900 | 50 |
| Les <i>Richtlinien</i> de 1931 dans le contexte du « drame de Lübeck » | 53 |
| France : l'approche pénale en l'absence de réglementation spécifique | 59 |
| Le procès de Lyon (1859), incarnation de l'approche juridique française | 59 |
| Des conceptions éthiques concurrentes et fortement hétérogènes | 62 |
| Claude Bernard et la conception déontologique de l'expérimentation humaine | 64 |
| Pasteur et la conception « épistémo-utilitariste » de l'expérimentation humaine | 66 |
| Bongrand et le contrat comme cadre de contrepartie au sacrifice individuel | 68 |
| LE TOURNANT DE NUREMBERG | 77 |
| La formation du « code de Nuremberg » dans le cadre du « procès des médecins » | 78 |
| Une jurisprudence internationale | 80 |
| L'accord de Londres et le « statut de Nuremberg » | 82 |
| Une jurisprudence pénale | 83 |
| La solution jurisprudentielle internationale au débat sur l'universalisme de la morale médicale | 85 |
| Le débat sur l'universalisme de la morale médicale | 87 |
| Relativité de l'éthique | 91 |
| Responsabilité de l'État et responsabilité individuelle | 93 |
| Argument de l'analogie des expérimentations pratiquées en Allemagne avec celles pratiquées dans le reste du monde | 94 |
| Le « code de Nuremberg » comme solution au débat sur l'universalisme | 96 |
| Andrew Ivy | 97 |
| Leo Alexander | 99 |
| LE « MODÈLE DE NUREMBERG » | 103 |
| Le sujet comme vulnérabilité | 104 |
| Les critères de licéité de l'expérimentation humaine établis par le « code de Nuremberg » | 104 |

| | |
|---|-----|
| Critères de comportement et de qualité des acteurs | 105 |
| Critères visant les caractéristiques intrinsèques des expériences | 111 |
| Pour le sujet, une marge de manœuvre réduite à sa plus simple expression. | 112 |
| L'ÉDIFICATION NORMATIVE INTERNATIONALE ET LE RÔLE INCHANGÉ DU SUJET D'EXPÉRIENCE | 115 |
| Le corpus d'instruments normatifs internationaux ou à portée internationale | 116 |
| Des textes qui relèvent de régimes normatifs hétérogènes . . | 116 |
| Une construction internormative en plusieurs séquences | 118 |
| La marge de manœuvre du sujet comme clé d'analyse. | 119 |
| Première séquence : la veine américaine | 120 |
| Le <i>Kefauver Amendment</i> de 1962. | 122 |
| Le National Research Act (1974) et la « National Commission » | 124 |
| Le rapport Belmont (1979) et l'affirmation de la valeur autonomie | 126 |
| Deuxième séquence : la perspective déontologique et éthique, le droit déclaratoire international | 131 |
| L'Association médicale mondiale et la déclaration d'Helsinki (1964). | 132 |
| La déclaration initiale (1964) | 132 |
| « Helsinki II » (1975) : l'affirmation du caractère inconditionnel du consentement et la consécration des comités d'éthique. | 134 |
| « Helsinki III » (2000) et l'abandon de la distinction entre sujets de la recherche « thérapeutique » et « non thérapeutique » | 135 |
| La déclaration de Manille du CIOMS (1981) : un « Helsinki » pour la recherche conduite dans le tiers-monde. | 136 |
| Troisième séquence : l'élaboration du « techno-droit » de la recherche biomédicale | 138 |
| Le mouvement d'harmonisation réglementaire en Europe . . . | 138 |
| La directive « médicaments » de 2001. | 141 |
| La Conférence internationale d'harmonisation (ICH), 1990 . . | 143 |
| Quatrième séquence : la veine des légistes du droit international public | 145 |
| Les instruments interétatiques internationaux. | 145 |
| Le pacte de New York (1966) et la consécration de la figure victime du sujet d'expérience . . | 145 |
| L'UNESCO et la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme | 146 |
| Les instruments du Conseil de l'Europe | 147 |

| | |
|---|-----|
| La recommandation de 1990 | 147 |
| La convention d'Oviedo (1997) | 148 |
| Le protocole additionnel de Strasbourg sur la recherche (2005) | 148 |
| UNE HISTOIRE FRANÇAISE. | 153 |
| LE PAYSAGE NORMATIF DE LA RECHERCHE SUR L'ÊTRE HUMAIN | |
| AVANT LA LOI DE 1988 | 157 |
| L'arrière-plan pénal du régime juridique de l'acte médical. | 157 |
| L'acte médical sous le coup de la loi pénale. | 157 |
| La neutralisation de la répression pénale de l'acte médical par la permission de la loi | 160 |
| L'hétérogénéité des approches normatives de l'expérimentation humaine avant 1988 | 161 |
| Le rapport Dangoumau (1982) | 162 |
| État de la réglementation en 1982 | 163 |
| Diagnostic et recommandations du rapport Dangoumau | 167 |
| Les avis du CCNE (1984-1988) | 170 |
| L'avis n° 2 sur les essais chez l'homme (1984) | 170 |
| « Affaires Milhaud » : les avis n° 7 et n° 12 | 175 |
| Une « doctrine française » : le rapport du Conseil d'État (1988) | 177 |
| Le postulat naturaliste de l'identité du corps et de la personne | 179 |
| Un ordre public du corps humain | 181 |
| Les propositions du Conseil d'État | 182 |
| Une économie de la protection des sujets | 188 |
| LA LOI DE 1988 : PETITE FABRIQUE D'UN GRAND TEXTE | 189 |
| Un triple mouvement d'impulsions et de contributions. | 189 |
| La contribution des pharmacologues cliniciens. | 190 |
| La contribution de l'administration. | 193 |
| Le travail parlementaire. | 195 |
| L'enrichissement du texte par le travail parlementaire | 197 |
| L'examen par la Commission des affaires sociales du Sénat | 198 |
| Discussion en première lecture au Sénat. | 199 |
| L'examen en première lecture par la Commission des affaires sociales de l'Assemblée (16 novembre 1988) | 200 |
| La discussion en première lecture à l'Assemblée (23 novembre et 12 décembre 1988) | 201 |
| L'adoption définitive au Sénat (13 décembre 1988) | 202 |
| Le paradoxe de la protection hétéronome de l'autonomie du sujet dans la loi de 1988 | 203 |
| La limitation de l'autonomie par le contrôle des motivations. | 204 |
| Paternalisme médical, paternalisme juridique. | 205 |
| Les révisions de la loi de 1988. | 207 |

| | |
|---|------------|
| Les révisions techniques | 207 |
| La refondation par la loi du 9 août 2004 | 210 |
| Les critiques de la loi de 1988 et la transposition de la directive « médicaments » | 211 |
| Permanence du paradoxe de la protection | 215 |
| Les dispositions nouvelles | 215 |
| Les nouveaux « comités de protection des personnes » (CPP) | 217 |
| La permanence du paradoxe paternaliste | 218 |
| LA RÉALITÉ DES PRATIQUES | 223 |
| Recueil du consentement et information préalable | 225 |
| Données qualitatives : un quiproquo négocié | 226 |
| Les investigateurs | 228 |
| Les personnes-sujets | 231 |
| Données quantitatives : la mise en évidence de la capacité rationnelle des sujets | 235 |
| Hiérarchie des raisons de participer | 236 |
| Le recrutement dans les essais | 240 |
| Données qualitatives : les obstacles subjectifs à la sollicitation systématique | 240 |
| Une pratique « vue mais non remarquée » | 245 |
| Données quantitatives : vers une détermination du taux de non-sollicitation des patients éligibles | 247 |
| VERS UN NOUVEAU CONTRAT SOCIAL EN MATIÈRE DE RECHERCHE BIOMÉDICALE | 249 |
| La loi du 4 mars 2002 et la consécration de la valeur « autonomie » | 250 |
| Théories philosophique et juridique de l'autonomie | 253 |
| Théorie philosophique de l'autonomie de la volonté (Kant) | 253 |
| Théorie juridique de l'autonomie de la volonté | 254 |
| Théories philosophique et juridique de la dignité | 256 |
| Théorie philosophique de la dignité (Kant) | 256 |
| La notion juridique de dignité | 257 |
| Autonomie et liberté de participer | 259 |
| Le droit personnel à l'essai comme réponse au problème de l'autonomie des sujets dans la recherche biomédicale . | 260 |
| Résolution du paradoxe paternaliste de la protection hétéronome de l'autonomie des sujets potentiels | 261 |
| Droit personnel de participation aux essais : formulation juridique | 263 |
| CONCLUSION | 265 |

| | |
|--|-----|
| APPENDICES. | 271 |
| SUR LA MÉTHODE | 273 |
| Mots et choses. | 274 |
| Principes d'une jurisociologie de la recherche médicale. | 275 |
| Un projet de connaissance centré sur les effets du droit | 276 |
| Une épistémologie « pragmatiste » | 277 |
| Le courant pragmatiste. | 278 |
| Pragmatisme et sciences juridiques : de Holmes à Posner | 281 |
| L'enquête sociologique comme technique du droit | 282 |
| La thématisation sociologique de l'expérimentation sur l'être humain | 284 |
| Une sociologie des organisations débridée par l'ethnométhodologie | 286 |
| Les enquêtes de terrain | 292 |
| 1. Enquête sur les pratiques et conceptions de l'information et du recueil du consentement dans l'expérimentation sur l'être humain (1995-2005). | 292 |
| 2. Enquête « grands témoins » | 293 |
| 3. Quantification | 294 |
| TEXTES : SERMENT D'HIPPOCRATE ET « CODE DE NUREMBERG » | 295 |
| Serment d'Hippocrate | 295 |
| « Code de Nuremberg » | 296 |
| GLOSSAIRE | 301 |
| REMERCIEMENTS | 305 |
| BIBLIOGRAPHIE | 307 |
| I. Ouvrages, articles et rapports. | 307 |
| II. Textes à valeur normative | 326 |
| INDEX | 329 |