

Avis n° 79

Transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques de médicaments : un nouveau cadre éthique pour la recherche sur l'homme

Membres du Groupe de Travail :

MMES : H. GAUMONT-PRAT
M. LOIZEAU
MM. : S. BELOUCIF (responsable)
J.-P. CAVERNI
P. LE COZ
J. MICHAUD
J. MONTAGUT
D. PELLERIN
M. SELIGMANN
M. STASI

Introduction

Le CCNE a été saisi le 2 avril 03 par la Direction Générale de la Santé des implications éthiques liées à la transposition dans le droit français de la nouvelle directive européenne 2001/20/CE qui fait obligation aux États membres d'harmoniser leurs dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux essais cliniques de médicaments à usage humain¹. Spécifiquement, cette directive, à la différence de dispositions prévues par la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 :

abandonne la distinction de recherches "avec" et "sans" bénéfice individuel direct (BID), pour introduire la notion d'estimation de la balance « bénéfice/risque » ;

étend les compétences des CCPPRB (Comités Consultatifs de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale), qui seraient transformés en "Comités de Protection des Personnes dans la Recherche" (CPPR), extension rendue nécessaire par la disparition de la notion de « recherches sans BID » et la suppression à peu près totale de "l'autorisation préalable des lieux de recherches" effectuées sur des volontaires sains.

ne rend obligatoire le fichier national des personnes se prêtant à des recherches que pour les produits de la compétence de l'AFSSAPS et pour les volontaires sains ou les personnes malades pour lesquelles les bénéfices escomptés sont sans rapport avec l'état pathologique;

prévoit pour les personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement à la recherche, de recourir à un représentant légal.

La philosophie initiale de la loi Huriet-Sérusclat était essentiellement centrée sur les recherches médicamenteuses. Même si dans son esprit la loi n'établit pas de distinction a priori entre les personnes qui se prêtent à une recherche, elle introduit une différence notionnelle (avec ou sans « bénéfice individuel direct ») qui départage le champ des participants en deux sous-ensembles (les recherches avec bénéfice individuel direct ne concernant pas les volontaires sains).

Son fondement était que la recherche ne pouvait se faire qu'avec des personnes consentantes. A défaut, en cas d'incapacité, la recherche ne pouvait se faire que dans l'intérêt de la personne. La prise en considération nouvelle de la balance bénéfice/risque, imposée par la Directive européenne, est une évolution sémantique pertinente, sur le plan scientifique et éthique, qui suscite cependant un examen des conséquences pour les personnes ne pouvant consentir.

I. La transformation de la notion de « BID » en balance « bénéfice/risque »

I.1. Les limites de la terminologie classique

Le rapport bénéfice-risque qualifie la somme des avantages escomptés en contrepartie des inconvénients pouvant survenir. Le retrait de la notion usuelle de « bénéfice individuel direct » (BID) au profit du référent « bénéfice/risque » permet d'assainir les conditions de la recherche. Le CCNE a déjà souligné² la difficulté d'établir une distinction claire entre les deux types de

¹ 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. Journal Officiel de la Communauté Européenne L-121 du 1-5-2001, pages 34-44. Disponible sur: http://europa.eu.int/eur-lex/fr/archive/2001/l_12120010501fr.html

² CCNE. Rapport et recommandations n° 58, 12 juin 1998. Consentement éclairé et information des patients qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

recherches, avec et sans BID, distinction non retenue d'ailleurs dans la version de 2000 de la Déclaration d'Helsinki³. Spécifiquement, l'avis du CCNE indiquait :

"Cette précision serait pleinement rassurante si la distinction opérée par la loi Huriet entre "recherche avec bénéfice individuel direct" et "recherche sans bénéfice individuel direct" était claire. Cette distinction est source de perplexités depuis que la loi existe, entre autres dans les délibérations des CCPPRB. Elle a été contestée au niveau international. Ce n'est pas le lieu d'en débattre ici, sauf pour dire qu'afin d'éclairer le consentement des personnes sollicitées pour la recherche, et les débats des CCPPRB, un protocole de recherche déclaré "avec BID" devrait explicitement énumérer les "bénéfices directs" que le participant-'bénéficiaire' peut attendre de sa participation."

Quoi qu'il en soit, du fait de leur rigueur, les contraintes imposées aux recherches "sans BID" (prévues à l'origine pour les essais thérapeutiques de phase I ou II sur volontaires sains) se sont révélées « inadaptées à de nombreuses situations, telles les recherches sur échantillon sanguin lors des soins courants »⁴. Elles aboutissaient dans certains cas à arguer de l'existence d'un BID peut-être fictif. D'autant que la création des lieux spécifiques à ce type de recherches était si compliquée que les cliniciens déclaraient que la recherche envisagée comportait bien un BID pour le patient/sujet de la recherche, même si ce bénéfice était fort modeste, voire hypothétique. L'absence de BID rendait aussi pratiquement impossible certaines études pourtant indispensables comme les études purement cognitives, physiopathologiques, ou en situation d'urgence.

Par ailleurs, la distinction, historiquement retenue entre recherches 'avec' ou 'sans' BID, logique dans son intention initiale, conduisait à rendre floue la distinction entre recherche et soin. Or il importe de bien séparer les activités de soin et de recherche, même si la pratique les rend de plus en plus souvent indistinctes. Ce fut précisément tout l'apport de la loi Huriet que d'avoir construit un cadre juridique spécifique qui autonomise la recherche au sein du champ des pratiques médicales. Le soin est une activité thérapeutique, qui s'adresse à la subjectivité d'une *personne* singulière tandis que la recherche tend à l'objectivité d'un *individu* biologique. A la première démarche qui incorpore en elle l'écoute personnalisée d'un sujet, la seconde substitue le souci épistémologique de mettre à jour les lois impersonnelles du vivant. Une recherche est un processus de vérification d'une hypothèse destinée à consacrer ses conclusions en tant qu'éléments de connaissance généralisables. Cette objectivation du malade dans la recherche expérimentale est un réquisit méthodologique. Car c'est en éliminant tout ce qui est simplement subjectif et contingent (les impressions sensibles, les désirs, les émotions) que le savoir sur les maladies progresse⁵.

Mais c'est aussi cette objectivation du malade appréhendé en tant « qu'échantillon d'une maladie » qui rend si impérieux le devoir de protection de la personne. On ne peut comprendre le sens de la notion qui a prévalu jusqu'alors, - celle de « bénéfice individuel direct » - si l'on perd de vue qu'elle avait pour but de protéger la personne. Une telle notion répondait au souci de dénouer la tension existante entre santé individuelle et santé publique dans le sens d'une

³ Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Octobre 2000. Disponible sur <http://www.wma.net>
La version initiale de 1964 de la Déclaration d'Helsinki proposait une "*distinction fondamentale entre la recherche médicale dont le but est essentiellement diagnostique ou thérapeutique pour le patient, de la recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans valeur directe diagnostique ou thérapeutique pour la personne qui y est soumise*".

⁴ Lemaire F., « révision de la loi du 20 décembre 1988 : plate-forme commune de propositions émanant des sociétés savantes, organisme et associations de malades », *Réanimation*, 2001; 10: 435-8; Ed. scientifiques et médicales Elsevier.

⁵ Bachelard G., *La Formation de l'esprit scientifique*, Vrin, Paris, 1938, Chap. XII, p. 239: « Il faut donc accepter une véritable rupture entre la connaissance sensible et la connaissance scientifique ». L'auteur parle également de façon suggestive d'un « effort constant de désobjectivisation » pour définir le progrès scientifique (Ibid. p. 249).

subordination de la recherche au soin immédiat de la personne. Le rôle du médecin est de venir au secours d'une personne en souffrance mais on convient que cet objectif puisse coexister avec le souci non moins louable de faire progresser la connaissance médicale au bénéfice de la communauté⁶.

Une telle subordination du bénéfice collectif de la recherche au profit de la dimension individuelle du soin présentait toutefois le défaut de rendre à peu près inintelligibles certaines formes d'investigation. Car si l'opinion selon laquelle « les malades traités dans le cadre d'un essai thérapeutique bénéficient de meilleurs résultats qu'à la suite d'un traitement de routine »⁷ n'est pas sans fondement, elle n'autorise pas à minorer l'importance des conflits de valeurs que nourrissent les recherches avec placebo par exemple. De fait, ce sont les recherches avec BID qui peuvent comporter les accidents potentiellement les plus graves. L'exemple le plus concret étant les recherches de différences de mortalité entre groupes traités et groupes contrôles dans les différents essais.

Au-delà de cette illustration, plusieurs situations cliniques montrent le caractère ambigu de la notion de BID. Les molécules qui prolongent la vie de patients en fin de vie font à première vue, le bien du patient. Toutefois, il reste permis de se demander si l'on peut définir un bénéfice uniquement en terme de quantité d'années ou de mois de vie gagnés. Ainsi la mise au point d'une nouvelle molécule permettant de prolonger la vie d'un patient frappé d'un mal incurable constitue un progrès qui peut en certains cas ne pas coïncider avec une amélioration de la qualité de sa vie. S'il fallait d'avance pour qu'une recherche soit éthiquement valide s'assurer qu'elle est à la source d'une augmentation de la qualité de vie du malade, de nombreuses investigations devraient peut-être être suspendues ou interdites. Car une recherche entraîne souvent des désagréments qui seraient épargnés au patient s'il était dans un contexte strictement thérapeutique (prélèvements réitérés de sang ou d'urine par exemple). Mais la notion même de qualité de vie est tellement subjective qu'on ne peut en faire un vrai paramètre qui ait une objectivité éthique.

L'indétermination qui s'attache ainsi à la notion de « bénéfice individuel direct » a eu pour effet de fragiliser la cohérence du dispositif de 1988 concernant la protection des personnes. Elle a en effet conduit à exposer aux impondérables de la recherche des sujets (incapables mineurs, majeurs protégés) au nom d'un aléatoire « bénéfice direct pour leur santé » alors que sa finalité affichée était de protéger les personnes de recherches menées sans leur consentement. Il apparaît ainsi rétrospectivement que la notion de BID a pu être un moyen pour certains investigateurs de se soustraire à la règle du consentement préalable de manière à ne pas écartier du domaine de la recherche des personnes pour lesquelles on souhaitait augmenter la connaissance scientifique de leur pathologie. En fait, le recueil du consentement, destiné à protéger certaines catégories de personnes s'est ainsi parfois révélé être le plus subtil moyen de s'affranchir de la condition même de cette protection.

I.2. L'ajustement de la Directive européenne aux conditions pratiques de la recherche biomédicale

Le remaniement terminologique auquel invite la Directive permet donc de clarifier le sens de la démarche d'investigation. Toutefois, une attention particulière est à apporter sur des champs qu'elle n'explique pas et qui devraient être spécifiquement abordés par le législateur.

⁶ Le but de la recherche comme le rappelait elle-même la loi Huriet en son article L. 1121-2, vise « à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ».

⁷ Hoerni B., *L'autonomie en médecine. Nouvelles relations entre les personnes malades et les personnes soignantes*. Bibliothèque scientifique Payot, ed. Payot, Paris, 1991, p.118.

Une application trop pointilleuse de la balance bénéfice/risque pourrait être de nature à interdire de fait la recherche cognitive pure, ainsi que les phases I chez les volontaires malades pour lesquels le risque l'emporte le plus souvent sur le bénéfice. Il semble que l'usage de la notion de bénéfice doit demeurer suffisamment souple pour permettre à la recherche biomédicale d'osciller du pôle individuel au pôle collectif, reconnaissant comme pleinement valable sur le plan éthique l'existence d'un intérêt collectif, et non plus uniquement individuel, de la recherche⁸. Comme il a été remarqué à juste titre, « il existe une chaîne de solidarité entre les cohortes successives de malades. Ceux d'aujourd'hui bénéficient des connaissances retirées de l'observation des malades antérieurs. Il n'est donc pas monstrueux ni même immoral de les soumettre à de minimes désagréments susceptibles de dégager de nouvelles connaissances qui seront utiles pour améliorer encore le traitement de malades ultérieurs. Il est du reste fréquent que des malades expriment le vœu de contribuer à des progrès⁹. Ce qui est contraire à l'éthique n'est pas d'inscrire la pratique investigatrice dans une perspective collectiviste mais de perdre de vue l'intérêt propre du malade devenu un simple objet de recherche. On doit rappeler à cet égard, selon les termes de l'Avis 58 du CCNE, que "si contribuer à la recherche peut être regardé comme un devoir de solidarité, la loi française ne rend pas cette solidarité obligatoire".

Ces considérations éthiques peuvent être rapprochées de la discussion récemment menée par le CCNE sur les implications éthiques des essais de phase 1 en cancérologie¹⁰, et sur les difficultés de l'information et du consentement éclairé dans ces cas.

De même, les recherches menées sur des volontaires sains (ne comportant par essence pas de 'bénéfice' possible, alors qu'un 'risque' est toujours possible) présentent des caractéristiques propres devant faire conserver les modalités des protections particulières actuellement édictées par la loi (comme le type particulier d'assurance, l'indemnisation possible et l'inscription de ces recherches sans BID à un registre des essais).

Ces deux points soulignés, il reste que la nouvelle appellation recommandée - l'évaluation de la balance bénéfices/risques - apparaît plus pertinente que la caractérisation précédente des recherches en fonction du BID, où la partie "risque" est sous-entendue mais non expresse.

I.3. La détermination des types de risques est à l'origine de la question essentielle de l'information

I.3.1. Médecine et principe de précaution

Le domaine du risque en médecine est actuellement en expansion. Le principe de précaution peut-il s'appliquer à la médecine ? Défini comme la probabilité qu'un acte médical se complique et conduise à un dommage, il impose une discussion "contractuelle" des avantages et inconvénients des différentes options thérapeutiques. Cette discussion ne se limite pas seulement aux essais thérapeutiques. On pourrait citer les cas de demandes de participation des patients à leur traitement, lorsque manquent des données objectives sur l'efficacité d'un traitement, les situations où existe un choix réel entre traitements invasifs ou non, ou enfin de la modification par le traitement d'une qualité ou espérance de vie.

⁸ S'agissant des essais en phase 1, l'avis 73 rappelle que « l'information qui est donnée au malade sur l'incertitude de tout bénéfice, la possibilité d'effets indésirables et leurs risques éventuels prête souvent à confusion. Elle cherche plus ou moins consciemment à minimiser le problème posé, et ne permet donc pas d'obtenir un consentement réellement éclairé ». Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>. "Sur ce point on remarquera que la formulation de la Directive (article 3-2.a) : "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" pourrait être remplacée par la formulation et/ou pour d'autres patients actuels ou futurs.

⁹ *Ibid.*, p. 116

¹⁰ CCNE: Avis N° 73 Les essais de phase I en cancérologie. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

L'analyse des risques impose une reconnaissance des implications physiques, psychologiques, sociales ou économiques qui doivent faire l'objet d'une information prospective, explicite et objective. Cet effort d'anticipation n'a rien d'inédit en lui-même : l'interrogation sur les risques est consubstantielle à l'activité médicale. La démarche individuelle du praticien se place toujours sous le signe hippocratique du "*primum non nocere*", avec une obligation clairement exprimée de s'astreindre à une prévention des risques connus et évidents, dans l'élaboration du diagnostic¹¹, la prescription et l'exécution de l'acte¹², tout en prenant parfois des risques, probables ou inconnus, imprévisibles, comme dans un contexte d'urgence¹³.

Cependant si la question du risque a toujours été au cœur de l'activité médicale, la médecine contemporaine se singularise par le fait que son champ d'intervention est devenu le théâtre d'un développement technologique vis-à-vis duquel nos sociétés tentent d'instaurer un rapport de distance critique, *via* un « principe de précaution ». De simple vertu qu'elle était jusqu'alors (« disposition prise pour éviter un mal ou en atténuer l'effet »), la précaution a été érigée progressivement, au cours des dernières décennies, au rang de principe politico-juridique de contrôle des outils de production à travers la rédaction de différents textes nationaux et internationaux. Parmi ces écrits on mentionnera celui de la Déclaration de Rio sur l'Environnement et le Développement publiée le 13 juin 1992 et ratifiée par la France le 20 juin 1994 :

"En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement".

Le projet d'inclure la charte de l'environnement dans la Constitution tendrait à en faire un principe constitutionnel dans ce domaine.

La vocation initiale d'un tel principe a ainsi été explicitement de réguler l'activité industrielle des promoteurs de nouvelles technologies en fonction de leurs retombées sur l'environnement. Mais la question de l'environnement étant étroitement corrélée à celle de la santé des citoyens, la Commission européenne a admis l'idée que l'Union Européenne disposait du droit d'annexer à son champ d'application le domaine de la santé (2 février 2000). Sur le plan de la législation française, si la première occurrence du principe de précaution apparaît dans la loi Barnier de 1995, c'est par la jurisprudence qu'il a reçu sa première traduction en matière de santé publique¹⁴. Si le domaine de l'innovation en matière de santé tombe sous le coup de la juridiction du principe de précaution, la recherche biomédicale ne peut faire l'économie d'une réflexion sur le statut qu'elle doit lui accorder en cas d'incertitude scientifique sur les conséquences des risques pour la santé des personnes qui se prêtent à des essais de médicaments.

I.3.2. La précaution et la prévention

On doit faire observer en premier lieu que la version du texte de Rio cité précédemment (et cela est vrai aussi de l'article L. 110-1 du Code de l'environnement) rattache étroitement la précaution à la prévention de nuisances dont il est convenu que les pouvoirs publics ne devraient plus se contenter d'attendre qu'elles se révèlent rétrospectivement comme telles pour en interdire la production. Cependant, si le principe de précaution se donne comme un moyen de prévention,

¹¹ art. 33 du Code de Déontologie: "*en y consacrant le temps nécessaire, en s'aidant dans toute la mesure du possibles des méthodes scientifiques les mieux adaptées et s'il y a lieu de concours appropriés*". Article complété par la prévention des risques: "*le médecin doit s'interdire dans les investigations et interventions qu'il pratique de faire courir au patient un risque injustifié*" (art. 40)

¹² art. 70 du Code de Déontologie: Le médecin ne doit pas "*entreprendre ou poursuivre des soins, formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose*"

¹³ art. 9 du Code de Déontologie: "*Tout médecin qui se trouve en présence d'un malade ou d'un blessé en péril ou, informé qu'un malade ou un blessé est en péril, doit lui porter assistance ou s'assurer qu'il reçoit les soins nécessaires*"

¹⁴ Il s'agissait à l'époque de la suspension d'une autorisation de mise en culture de maïs génétiquement modifié.

il ne s'ensuit pas que toute prévention se ramène à une application du principe de précaution. La prévention, guidée par la mise en évidence et l'analyse d'un risque défini, est une démarche rationnelle, visant à prendre une mesure adaptée à la nature et à la probabilité de ce risque. En revanche, le principe de précaution ambitionne de répondre à l'incertain, en une démarche d'anticipation fondée sur l'hypothétique, l'invérifiable, l'impondérable¹⁵. « La précaution est relative à des risques potentiels et la prévention à des risques avérés »¹⁶. Précisons aussitôt qu'un « risque potentiel » n'est pas un risque qui existe déjà à l'état latent, une sorte de danger virtuel qui ne demanderait plus qu'à s'affirmer au grand jour. Un risque potentiel n'est pas un « risque avéré immature, en attente de réalisation »¹⁷. Assurément, il demeure toujours possible d'affirmer après coup, qu'un risque avéré existait déjà en qualité de risque « potentiel » et qu'à ce titre, il aurait pu être évité par le recours au principe de précaution. L'histoire nous enseigne toutefois que les exemples de risques ayant été réputés « potentiels » en leur temps avant de se révéler nuls ne manquent pas. Songeons à tous les prétendus « risques potentiels » pour la santé qui avaient été évoqués par les observateurs de grandes innovations, risques potentiels d'accidents sanitaires liés à une vitesse excédant 20 Km/h., à la traversée des tunnels ou encore à l'installation d'un réseau d'égouts souterrains¹⁸.

Ces exemples laissent apparaître, d'une part, que le recours au principe de précaution ne va pas lui-même sans risque (à commencer par le risque de se méprendre dans l'évaluation des risques potentiels). L'évaluation doit donc permettre de distinguer ceux d'entre les risques hypothétiques qui sont plausibles de ceux qui relèvent davantage de l'imaginaire, ce qui engage un travail collégial de concertation entre experts et professionnels¹⁹. Ils montrent d'autre part que la tendance naturelle d'une démarche d'anticipation est de plaider pour une abstention (ne pas dépasser les 20 Km/h., ne pas faire passer le train sous un tunnel, etc.). C'est la raison pour laquelle le principe de précaution est souvent compris comme un frein à l'innovation et vivement contesté en tant que tel.

Ainsi l'Académie Nationale de Médecine, dans son rapport de février 2003 intitulé « du principe de précaution au concept d'anticipation », insiste sur le fait que "La séduction qu'exerce le Principe de précaution sur l'opinion publique tient à ce qu'il apparaît comme un moyen de conjurer les menaces que comporte l'avenir, lorsque les dangers redoutés sont encore vagues et imprécis"²⁰.

¹⁵ B Glorion, Bull Acad Natle Méd 1998, 182: 1219-28

¹⁶ Kourilsky P., Viney G., rapport au Premier Ministre présenté le 15-10-1999 <http://adlp.free.fr/kourilsky.pdf>

¹⁷ Kourilsky P., *Du bon usage du principe de précaution*, Odile Jacob, Paris, 2002,, p. 43.

¹⁸ Sur ces exemples, cf. Kourilsky P., *op. cit.*, pp. 43-44.

¹⁹ *Ibid.*, p. 51.

²⁰ L'Académie Nationale de Médecine formule ainsi ses observations : "Ainsi l'expertise scientifique doit-elle accompagner toute la phase de préparation et de mise en œuvre des mesures. Mais il convient encore de souligner qu'elle n'a pas à empiéter sur la décision. Celle-ci relève entièrement du niveau politique ; c'est à ce niveau que peut être pris en compte l'ensemble des autres facteurs, sociaux, économiques et politiques avec pour conséquence possible une divergence avec les orientations suggérées par l'expertise. L'éventualité bien normale d'une telle divergence sous-tend la nécessité que les éléments de l'expertise, comme ceux qui fondent la décision, soient d'une totale transparence ; c'est là une des principales contributions du principe de précaution. Ainsi pourra-t-on alimenter l'analyse rétrospective ultérieure".

"Le principe de précaution avec sa promesse de protection quasi-absolue peut venir pervertir la pratique de la prévention, c'est-à-dire de la gestion des risques connus. On admet dans une telle situation une limite possible aux mesures de protection en raison de leur caractère disproportionné à l'égard de la probabilité du risque ou de leur coût. En faisant jouer le principe de précaution, on s'affranchit de cette limite".

"On constate ainsi que le poids du principe de précaution vient anormalement peser sur la décision politique, dès lors qu'il est invoqué médiatiquement. Ce qui pourrait ouvrir la voie à des manipulations difficilement contrôlables".

²⁰ M.-A. Hermitte, *La liberté de la recherche et ses limites* ; Romillat, coll. Droit et Technologies, 2001

Tendant à pallier les limites de la démarche scientifique, le principe de précaution comporte le risque d'en constituer un substitut. Cette contradiction pose la question majeure qui est celle de l'expertise ou des experts, telle qu'elle a été à juste titre soulignée.^{21 22}

I.3.3. Le principe de précaution : de la théorie à la pratique

Afin de parvenir à plus de clarté sur ce point on distinguera la version substantive du principe de précaution de sa version procédurale²³.

Dans sa version « substantive », le principe de précaution interdit la réalisation du projet qui est à l'étude à partir du moment où, au sein d'une délibération entre experts, un argument qui démontre la *possibilité* du risque n'est pas révisable par un argument contraire qui démontrerait que nous n'avons rien à craindre. L'incertain joue alors en faveur de l'abstention. Cette version substantive s'inscrit dans l'horizon de ce que Hans Jonas a thématiquement philosophiquement comme « principe responsabilité ». L'esprit général de cette conception est la « priorité accordée au mauvais pronostic sur le bon ». Une de ses formules résume la version substantive du principe de précaution : « *Lorsqu'il existe deux pronostics opposés quant aux conséquences de grandes révolutions technologiques, l'un bénéfique, l'autre néfaste, il faut (.) accorder préséance au pronostic défavorable et renoncer ou tout du moins ralentir le processus* ». ²⁴ On voit alors que la décision est dictée mécaniquement par une préconisation générale. Le principe de précaution lui donne un contenu déterminé : il faut s'abstenir s'il y a des risques potentiels. Il apporte à la question posée la « substance » d'une réponse en bloc (d'où son appellation de version « substantive »).

Dans sa version « procédurale », le principe de précaution ne proscrit pas l'action qui présente un risque mais invite à mettre en balance les risques en jeu, étant entendu que *nous n'avons jamais le choix qu'entre des risques* (l'abstention étant elle-même indirectement source de risques : retarder le progrès, pénaliser l'innovation, etc.). Il invite par exemple à poser la question de savoir à quels risques graves et irréversibles nous nous exposons si nous ne mettons pas en œuvre telle technique (exemple : de quoi risquons-nous d'être privés en interdisant les OGM ?) Ainsi envisagé, le principe de précaution ne suspend pas l'action mais exige que l'on agisse selon des critères autres que la connaissance exhaustive et assurée des conséquences de l'action. Dans le cas de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, par exemple, le principe de précaution n'interdit pas l'importation de viande dès qu'il existe un doute concernant les procédés de production. C'est dans sa compréhension « substantive » que l'incertitude concernant le risque lié à la contamination de la viande transportée est perçue comme devant conduire à interdire l'importation. Dans son interprétation procédurale, l'incertitude scientifique peut conduire à accepter l'importation en l'assortissant d'un renforcement des mesures de contrôle. Cette prise de risque n'est pas un désaveu du discours des experts puisque précisément ceux-ci reconnaissent qu'ils ne peuvent pas quantifier le risque en déterminant la probabilité de sa survenue. Le principe de précaution ne se résume donc pas à dire « dans le doute abstiens-toi » mais « dans le doute, évalue les risques liés à l'action et à l'inaction ». Ce n'est pas parce qu'un savoir concernant l'avenir est incertain qu'il en résulte que l'action ne doit pas se produire. Attendre de disposer de certitudes inébranlables concernant la gravité d'un danger avant d'agir peut conduire à des

²² C. Noiville, *le gouvernement des risques*, coll. *Les voies du Droit*, PUF 2003

²³ Ewald F., *Rapport rendu à la commission de rédaction de la Charte de l'environnement*. (<http://www.charte.environnement.gouv.fr/index>.)

²⁴ Jonas H., *Une éthique pour la nature* ; Desclée de Brouwer, Paris, [1993], 2000, p. 73.

catastrophes.²⁵ L'incertitude scientifique n'a jamais dicté et ne doit pas dicter un comportement politique qui doit toujours rester libre par rapport à des experts ne pouvant émettre que des hypothèses.

On comprend en quel sens il s'agit d'une compréhension « procédurale » du principe de précaution. Ici, en effet, face à la perspective d'un risque potentiel, on lance une procédure de délibération pour évaluer le degré de plausibilité du risque. La décision est livrée à elle seule, elle n'est pas adossée à une préconisation *a priori*, comme dans la lecture substantive du principe :

« Dans cette version, le principe de précaution apparaît comme un mode de décision (.) procédural, parce qu'il ne préjuge en rien de la décision substantielle à prendre, se contentant de garantir les conditions équitables d'un échange de points de vue et d'informations aussi complet que possible »²⁶.

S'agissant du domaine des essais cliniques de médicaments, le présent avis plaide pour cette version procédurale du principe de précaution qui correspond davantage au caractère général de la pratique médicale. En médecine, en effet, le fait qu'une action comporte potentiellement un risque ne saurait être un motif suffisant pour ne pas l'accomplir. Ici, « il existe une certaine tolérance vis-à-vis du risque marginal résiduel en raison des avantages thérapeutiques attendus, dont l'évaluation fournit une base pour l'application du principe de proportionnalité. Chacun comprend qu'une démarche excessivement sécuritaire pourrait compromettre les bénéfices thérapeutiques »²⁷. Ce serait souvent exposer le patient à un risque vital que de vouloir lui épargner de moindres dommages. Ainsi la toxicité d'une thérapeutique est souvent le revers du surcroît d'efficacité offert par une nouvelle technique médicale. Du fait qu'il existe des cas où une intervention en milieu hospitalier s'est soldée par un malus pour un patient, nous ne pouvons conclure à la nécessité pour le médecin de prendre pour règle d'action de toujours subordonner le souci de faire le bien à celui de ne pas nuire. La systématisation d'une priorité accordée de la sorte au principe de non-malfaisance aboutirait à paralyser toute initiative thérapeutique dès lors qu'il est prévisible qu'elle induira des effets iatrogènes.

En médecine, il s'agit *d'abord* de ne pas nuire (anticiper sur les effets dommageables du traitement), et *ensuite* de viser le bien, sachant que le premier objectif entraîne généralement le second dans sa course. Lorsqu'un patient se trouve dans un coma temporaire avec indices de réveil, par exemple, l'équipe médicale mobilisée à son service va s'efforcer de faire plus et mieux que de ne pas lui nuire. Même s'il faudra souvent en pareil cas décider en lieu et place du patient, se livrer à des actes médicaux sur son corps sans avoir pu obtenir son acquiescement préalable, la décision de le sauver avec le moins de séquelles possibles, se fonde sur le principe de bienfaisance, loin de s'en tenir à un principe de non-malfaisance qui dicterait seulement de ne pas empirer sa situation. Il y a donc un *primat* du principe de non-malfaisance mais une *primauté* du principe de bienfaisance. Une situation d'incertitude ne peut en aucun cas justifier une abstention de traitement comme y incline la version substantive du principe de précaution.

I.3.4. Précaution et information

²⁵ Le principe de précaution correspond, dans la réalité des situations, au souci de s'efforcer de choisir, parmi les possibilités qui s'ouvrent (innovation ou statu quo, différents type d'innovations.) la démarche prenant le mieux en compte le souci de la précaution. Cette démarche n'aboutit à l'évidence pas systématiquement au statu quo. Ainsi, en médecine, le principe de précaution est très souvent en faveur de l'action : face à un risque d'épidémie reconnu comme plausible de variole, par exemple en situation de guerre biologique, la vaccination, malgré ses risques intrinsèques, correspond clairement à la précaution maximale.

²⁶ Hunyadi M., "Pourquoi avons-nous besoin du raisonnement de précaution ? », in *Esprit*, n° août-septembre 2003, page 148

²⁷ Kourilsky P., *op. cit.*, p. 31.

Il s'ensuit que dans l'information à communiquer au malade, les risques graves et irréversibles connus doivent être clairement indiqués au participant mais les risques éventuels ne réclament d'autre précaution que celle d'avoir été correctement évalués. L'important est l'exigence de transparence, non de mise en exergue inutile de l'incertitude. La procédure de maximalisation que réclame le principe de précaution ne concerne pas l'information à transmettre au patient mais l'exploration des risques par les investigateurs. Le malade comprendrait mal pourquoi on lui explique tous les risques auxquels ont songé ceux qui ont mis au point le protocole de recherche, y compris ceux qui n'ont pas été avérés. Une fois encore, le risque potentiel correspond à une *hypothèse* élaborée par le chercheur et nullement à un *danger* en attente de manifestation. Il n'a donc pas lieu de faire partie de la démarche d'information.

C'est dans ce sens que le CCNE dans son avis n° 55 sur l'information à donner sur la possibilité de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang avait noté²⁸:

"L'information sur le risque potentiel que comportent certaines thérapeutiques est d'une autre nature que l'information sur le traitement lui-même quand elle ne repose pas sur des faits scientifiquement établis.

Dès lors qu'un risque est connu, scientifiquement démontré, l'information du malade s'impose. Si un risque est virtuel, théorique, cette information n'a pas de justification éthique car elle peut être ressentie comme une menace inconnue, diffuse, qui peut inciter à des comportements irrationnels dangereux pour le malade lui-même et pour la société."

La discussion prospective du risque renvoie aux données sur l'information aux patients, qui a récemment fait l'objet de recommandations destinées aux médecins, élaborées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)²⁹, les incitant à réfléchir sur :

le contenu de l'information à donner au patient.

la nécessité que les informations soient objectives et validées. S'il est envisagé de réaliser un essai clinique contre placebo, l'information doit en faire état et l'intéressé doit comprendre qu'il a une chance sur deux de recevoir un placebo.

la manière de présenter les risques et leur prise en charge. L'information des sujets recrutés dans les essais doit être la plus exhaustive possible et porter à la fois sur les avantages, les contraintes et les inconvénients de la participation à l'essai.

L'obligation de s'assurer que les informations soient compréhensibles pour tous les patients ; que les documents aient une fonction strictement informative et jamais une visée incitative ; et que l'information soit envisagée comme un élément du système de soins. Ces recommandations, représentent une forte affirmation que l'information due au patient ne saurait être réduite à une démarche purement formelle et administrative. Elle doit nécessairement faire corps avec la prise en charge médicale intégrant l'aspect humain du "colloque singulier"; en ce sens, l'interaction entre le soignant et le soigné transforme alors *l'information* en une *communication*, qui devient un élément de la compréhension de la pathologie, gage d'une compliance thérapeutique adéquate. On comprend que de telles dispositions, concernant initialement le domaine du soin, trouvent une extension naturelle et profonde en cas d'investigation clinique.

²⁸ CCNE: Avis N° 55 (1997) Avis sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par des composants du sang. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

²⁹ Information des patients - Recommandations destinées aux médecins (Mars 2000) Disponible sur: <http://www.anaes.fr>

L'ensemble de cette réflexion sur le principe de précaution n'a pas vocation à épuiser le sujet dont les enjeux dépassent largement ces quelques propos.

II. Les situations d'incapacité

II. 1. Le problème du consentement pour autrui

Tout protocole de recherche étant fondé sur le consentement, les situations d'incapacité à consentir soulèvent la question de savoir quelle action entreprendre dans ces cas.

Le CCNE a proposé naguère³⁰ que soit mise à l'étude la possibilité pour toute personne de désigner pour elle-même un "représentant" (ou "mandataire", ou "répondant"), chargé d'être l'interlocuteur des médecins aux moments où elle est hors d'état d'exprimer elle-même ses choix. Si le CCNE s'est exprimé aussi sur le consentement dans l'intérêt d'un tiers en matière de soin³¹, ou à l'extrême en cas de "thérapeutiques expérimentales"³², le domaine de la recherche pure présente une configuration particulière³³ où prédomine le principe d'invulnérabilité du corps en l'absence de nécessité médicale (thérapeutique ou diagnostique)³⁴.

La question du patient "incapable" et de son représentant légal rejoint les difficultés au consentement rencontrées fréquemment en pathologie neurologique, gériatrique, psychiatrique et infantile ainsi que dans tout le champ de la médecine aiguë.

Ces cas regroupent des situations en fait hétérogènes. Ce peut être :

Le cas des enfants mineurs qui mérite d'être considéré de manière spécifique³⁵. Le consentement personnel du mineur apte à exprimer sa volonté, de même que son refus ou la

³⁰ CCNE: Avis N°58 (12 juin 1998): Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

³¹ CCNE: Avis N° 70 Consentements en faveur d'un tiers. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

³² CCNE: Avis N° 71 La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

³³ Voir les Avis du CCNE N° 2 Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions, N° 12 Avis sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale, N° 57 Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs, N° 58 Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche ou N° 73 Les essais de phase I en cancérologie. Disponibles sur: <http://www.ccne-ethique.fr> (accès vérifié le 29 août 2003)

³⁴ Il est toutefois à noter que le projet de loi actuellement en examen auprès du Parlement modifie l'article 16-3 du Code civil : la nouvelle rédaction est la suivante « 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 ».

³⁵ Article L. 1121-6 du Code de la Santé Publique:

'Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- *ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;*
- *être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;*
- *ne pouvoir être réalisées autrement."*

Article L. 1122-2 du Code de la Santé Publique:

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi:

- *Le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 1122-1 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles;*

- *Le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi 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.*

révocation de son consentement doivent être expressément pris en compte, le recueil de sa volonté étant une exigence éthique qu'il convient de rappeler.

Une personne bénéficiant d'une protection particulière, comme une femme enceinte³⁶.

Un patient sous tutelle (qui s'exerce sur les biens et non sur les personnes), ou un prisonnier³⁷.

de personnes incompetentes, dont l'incapacité chronique (induite par exemple par une maladie d'Alzheimer) impose des dispositions de protection particulières;

ou de personnes pour lesquelles l'urgence nécessaire à la mise en route de la recherche (dont on espère qu'elle soit bénéfique pour le patient.) fait que le consentement ne peut en pratique être demandé à la personne. Selon l'article 209-9 de la loi Huriet, l'urgence était définie lorsque le patient "ne pouvait consentir", ce qui conduisait à demander à la famille (devenant de facto le "représentant légal" du patient) l'autorisation d'effectuer la recherche. Le corollaire de cette pratique pouvait aussi signifier qu'en l'absence de la famille, la recherche ne pouvait pas être débutée.

Cette dernière situation particulière a été interprétée de manière permissive et pragmatique par des médecins en faveur d'une autorisation des recherches, alors que pour certains juristes les dispositions du texte de loi interdisaient déjà (avant de considérer les impératifs la Directive européenne) ces types de recherches. La Directive européenne semble "verrouiller" la "souplesse" des recherches dans le cadre de l'urgence et énonce clairement qu'aucune dérogation au consentement explicite et préalable du patient ou de son "représentant légal", y compris dans l'urgence, ne serait possible, rendant de fait impossible la recherche dans ces situations. Cette position a soulevé différentes critiques de plusieurs sociétés savantes, et les exemples classiques des recherches médicales sur la réanimation de l'arrêt cardiaque ou lors de la neurotraumatologie³⁸ ont été soulevés.

Etant donné l'impossibilité d'un consentement dispensé par le patient lui-même, et malgré l'existence juridique de la notion de représentant légal dans le droit français, la question du consentement pour autrui (par autrui) reste épineuse. On observe sur ce point que la directive ne lève pas les ambiguïtés de la loi Huriet puisqu'elle accorde que s'il y a « espoir » d'un « bénéfice plus grand que le risque », les essais cliniques sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal sont autorisés (Art. 5 i). Ce qui est affirmé sans équivoque est la nécessité de recueillir le consentement éclairé du représentant légal. S'il y a une « volonté présumée du patient », il n'y a pas de « consentement présumé » en la circonstance.

La formulation proposée dans les derniers alinéas de l'article L-1121.1 du projet de loi relatif à la politique de santé publique³⁹ semble supprimer cette ambiguïté en énonçant :

³⁶ Femmes enceintes ou allaitant: Article L. 1121-4 du Code de la Santé Publique

"Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement."

³⁷ Les prisonniers, les aliénés: Article L. 1121-5 du Code de la Santé Publique

"Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 3212-1 [demande d'un tiers] et L. 3213-1 [hospitalisation d'office] qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé."

³⁸ *The Lancet* vol 361, 26 avril 2003

³⁹ Avant projet de révision des articles L.1121-1 et suivants relatifs à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et des articles L.5121-1-1, L.5124-1 et L.5126-1 intégrant notamment la transposition de la directive 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Version du 27 mars 2003, disponible sur http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/loi_huriet/huriet_avantprojet.pdf

"En cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre sur des personnes hors d'état d'exprimer leur consentement qui ne sont pas sous tutelle, le consentement d'un membre de la famille ou de la personne de confiance doit être recueilli préalablement à la mise en œuvre de la recherche.

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 instauré par l'article L.1123-1 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille et à défaut, celui de la personne de confiance prévue à l'article L.1111-6 dans les conditions prévues ci-dessus, s'ils sont présents.

Pour l'application des deux alinéas précédents, l'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. "

II. 2. Les conditions de légitimité du représentant

La notion de "capacité", délicate au plan juridique, reste difficile à appréhender aux plans philosophiques ou éthiques. Plus qu'à une notion de "compétence" toujours si difficile à envisager sous ses différents angles juridique, médicaux, cognitifs (et qui renvoie à une institution ou une instance et non à une personne), on pourrait introduire la notion de "capabilité", étant entendu que "la capacité à agir n'a pas de nom"⁴⁰.

Les nouveaux Comités de Protection des Personnes étant appelés à être plus nettement axés sur l'expertise scientifique, il semble conforme au principe de précaution (tel qu'il a été envisagé dans le présent avis), qu'une médiation en effet s'intercale entre le patient et la recherche avalidée par ces Comités. En effet, du point de vue qui conçoit le principe de précaution comme « outil procédural permettant de dépasser les habituels modes de consultation d'experts et, plus généralement, de rendre aux acteurs sociaux la maîtrise de leur destin »⁴¹, la discussion sur le consentement de la personne incapable devrait être élargie au-delà de la pertinence épistémologique de l'investigation. « L'incertitude requiert que soient mobilisées des connaissances et des compétences variées. »

Dans les situations où l'urgence rend impossible le recueil immédiat du consentement du patient, de sa famille, ou d'un éventuel représentant légal (comme dans l'exemple des recherches effectuées sur l'arrêt cardiaque), les dispositions actuelles de l'article L. 1122-1⁴² du code de la santé publique garantissent la protection des personnes mais pas la possibilité de réaliser des

⁴⁰ Aristote indique ainsi: "Par exemple celui dont on dit, en fonction d'une capacité naturelle qu'il est bon coureur ou bon pugiliste, on ne le dit tel par dérivation paronymique d'aucune qualité ; en effet pour les capacités en fonction desquelles on dit qu'ils sont qualifiés, il n'existe pas de nom disponibles, comme il y en a pour les connaissances en fonction desquelles on dit, en termes de disposition, que certains sont bons pugilistes ou bons lutteurs" (*Catégories*, 10b1-5, tr fr, Seuil, 2002, p. 108-109), cité par A. Benmakhlouf, Séminaire de Réflexion du CCNE, 27 juin 2003.

⁴¹ Hunyadi M., « Pourquoi avons-nous besoin du raisonnement de précaution ? », op. cit. p.147

⁴² Article L. 1122-1 du Code de la Santé Publique:

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur. 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 instauré par l'article L. 1123-1 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents, et à défaut, l'avis de la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6 (loi du 4/3/2002) dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

essais thérapeutiques dans de telles circonstances sauf à demander l'avis d'une « personne de confiance » dont le statut reste bien ambigu (médecin traitant etc.). Selon cet article, il est possible d'exposer à un CPPR les raisons pour lesquelles il n'y a parfois pas d'autre possibilité que de s'en remettre à l'avis d'un membre de la famille ou de "la personne de confiance", si l'un d'eux est présent. La conservation des dispositions de cet article rendrait licite la poursuite de recherches dans certaines situations d'urgence, contrairement à une interprétation de la Directive qui limiterait le représentant légal au seul tuteur des incapables majeurs. L'inclusion des dispositions de l'article L. 1122-1 dans le texte européen pourrait faire l'objet d'une proposition, dans le but de tenir compte de ces situations.

La reconnaissance d'une telle dérogation du fait de l'urgence permettrait de conserver une activité de recherche, tout en gardant des garanties pour la protection des personnes en une position équilibrée. Cependant, la difficulté du sujet impose la poursuite d'une certaine vigilance, elle-même reconnue comme nécessaire dans le texte de la Directive ("*Les Etats membres adoptent, dans la mesure où ils ne l'avaient pas encore fait, des règles détaillées en vue de protéger contre des abus les personnes qui sont incapables de donner leur consentement éclairé*"). De fait, certaines critiques ont pu être formulées avec la crainte de voir se profiler un retour à un "paternalisme médical" derrière la notion d'incapacité de tels patients :

"l'argument qui consiste à dire que la recherche sur le patient de réanimation dans l'incapacité de consentir se justifie par des bénéfices thérapeutiques potentiels pour les patients à venir n'est pas apparu correct ; d'un point de vue éthique s'oppose ici le respect d'UN patient et l'intérêt de TOUS les patients, avec alors la nécessité d'un arbitrage entre le respect dû à la personne et l'intérêt pour la collectivité."⁴³

Ce point est spécifiquement reconnu dans l'actuel projet de loi qui précise que "l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société"⁴⁴, étendant ainsi les recommandations de la Directive pour les mineurs et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, à l'ensemble des recherches biomédicales, conformément à la déclaration d'Helsinki et à la convention d'Oviedo. Aux Etats-Unis, pour la FDA, des adaptations de consentement sont possibles en cas de situation à risque vital nécessitant l'utilisation d'un test alors que le traitement de référence n'est pas interrompu, d'incapacité du patient, d'impossibilité temporelle d'obtenir le consentement d'un représentant légal, et enfin d'absence d'alternative thérapeutique permettant d'obtenir un taux de succès similaire.

Certaines recherches n'impliquant qu'un risque « minimal » ne nécessitent pas de consentement particulier, ce risque « minimal » étant défini comme « les risques n'étant pas supérieurs à ceux normalement rencontrés dans la vie courante ou lors de la réalisation d'examen physiques ou psychologiques de routine ».

La transposition de la Directive européenne repose donc la question de l'écart entre l'absence de consentement possible d'une personne et la possibilité d'effectuer une recherche sur elle dans une situation d'urgence ou d'incapacité prolongée. Cependant, il convient, au-delà des précautions initiales lors de la soumission et du contrôle de la pertinence de la recherche, de pointer des différences existant entre ces deux situations. Dans la dernière, la démarche de médiation pour l'inclusion individuelle de patients (comme par exemple lors de recherches sur la maladie d'Alzheimer) fera appel bien évidemment et en priorité à la famille et à la personne de confiance, interlocuteurs naturels de ce processus. En revanche, les situations d'urgence

⁴³ Position du groupe de réflexion éthique de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation sur la plateforme de propositions de révision de la Loi Huriet-Sérusclat, octobre 2002. Disponible sur <http://www.sfar.org>

⁴⁴ Article L. 1121-2 du projet de loi relatif à la politique de santé publique

impliquent une tension supplémentaire du fait de l'impossibilité fréquente de recourir à ces garants naturels compte-tenu des impératifs de temps qui peuvent relever de la minute dans certaines situations (comme par exemple lors de recherches sur la réanimation de l'arrêt cardiaque). C'est dans ces situations parfois dramatiques que prendra toute sa pertinence l'existence d'un regard extérieur indépendant de l'investigateur.

Il est intéressant de remarquer, par exemple, que même dans les cas de figure où l'on présume du consentement de l'intéressé (comme dans la situation du don d'organes), le médecin n'est pas dispensé d'une démarche de médiation l'obligeant à recueillir le témoignage de personnes-référents. A plus forte raison ne pouvons-nous admettre l'absence d'une telle médiation dans une situation pour laquelle il n'existe pas de présomption de consentement (comme c'est le cas de la recherche biomédicale).

II. 3. La médiation

Les situations d'incapacité révèlent donc l'importance de la notion de médiation en médecine. L'une des conditions de validité du consentement est de s'être assuré que l'information communiquée a bien été comprise. La médiation peut constituer alors une aide qui peut trouver ainsi sa justification, même en dehors des situations d'incapacité. Dépassant le domaine plus large de l'information à donner au patient, elle s'intègre dans le cadre d'une relation de confiance médecin/malade.

Se pose ici la question de savoir quel peut être le médiateur.

Sans doute pourrait-on parler davantage de « commissions médiatrices » que d'un médiateur isolé⁴⁵. Certes il sera toujours difficile, en pratique, de réunir des personnes extérieures pour discuter du caractère éthique d'une recherche biomédicale chez un malade qui ne peut consentir explicitement. Il n'en reste pas moins nécessaire de rappeler que la présence de tiers exerçant un droit de regard sur l'ajustement de la recherche aux intérêts du patient constitue le plus sûr garant des bonnes pratiques. Cette tierce présence, de quelque manière qu'on l'envisage, devrait se borner à « rendre présent » celui qui sont état a rendu en quelque sorte « absent au monde », momentanément ou irréversiblement, et qui serait capable de dire s'il y a risque qu'une personne en état de vulnérabilité soit victime d'abus.

La médiation représente une conscience extérieure critique et indépendante portant le débat sur un cadre plus large. Elle implique deux composantes : la relation et l'altérité. La relation se définit en termes de « représentation » : le médiateur est le « représentant » soit, à la lettre, celui qui est investi du pouvoir de « rendre présent » (*representare*) celui qui est absent. Par les paroles qu'il prononce, les actes qu'il accomplit, les contrats qu'il signe, etc., il s'engage à restituer le contenu de sa parole et à répercuter la nature exacte de ses intentions. Quelle que soit la solution retenue, le médiateur ne doit jamais être confondu avec un substitut de la personne. "Quel que soit le mode de protection envisagé, celui qui intervient pour la personne *ne s'y substitue en aucun cas, il la représente* ce qui n'est pas la même chose. Ce n'est en effet pas la même chose de parler *au nom de* que de parler *à la place de*"⁴⁶. Se faire le porte-parole de l'autre, c'est se faire l'écho de ses intérêts mais aussi de ses valeurs. Le cas des dons d'organes est une illustration de la confusion possible entre les aspirations du représenté et les préférences personnelles du représentant. Lorsque les membres d'une famille, informés et accompagnés, se voient demander un aval au

⁴⁵ Rapport Kourilsky-Viney, op. cit. p.2

⁴⁶ D. Thouvenin, Directrice du Centre d'Etudes du Vivant (Université Paris VII Denis Diderot) communication orale

prélèvement des organes d'un proche, l'effort de parler à la place du défunt devient le recueil d'un témoignage fondé sur la connaissance des valeurs qu'il partageait.

La médiation serait ainsi vue comme un chaînon manquant d'une conscience, non pas comme celui qui prend une décision, mais comme celui qui élève le débat en imposant la nécessité de celui-ci.

Quoi qu'il en soit il est bien évident que, pas plus que la personne de confiance, le médiateur ou la médiation ne résolvent les problèmes de l'urgence qui sont de l'ordre de la responsabilité humaine de l'investigateur.

III. La réforme des CCPPRB

Un contrôle scientifique de la recherche est nécessaire. La création de Comités spécialisés, issus par exemple des Sociétés savantes médicales, risque de conduire à une recherche dont les thèmes et les contrôles ne seraient effectués que par les pairs des scientifiques, faisant perdre le contrôle social de la recherche. En revanche, le CCNE salue la volonté de voir renforcé le rôle des CCPPRB. Adaptées et renforcées, leurs attributions pourraient être vécues comme une responsabilité nouvelle en évaluant la pertinence de la recherche, sa conception scientifique, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, ainsi que le bien fondé des conclusions, le suivi à long terme et la publication même des résultats négatifs incitant à la transparence de la recherche. Reprenant les dispositions de la Directive⁴⁷, les attendus du futur projet de loi relatif à la politique de santé publique soulignent:

"d'une part, que l'évaluation de l'acceptabilité éthique ne peut être dissociée de l'évaluation de la pertinence scientifique d'un projet de recherche et, d'autre part, que l'évaluation de la balance bénéfices/risques prévisible constitue le critère essentiel d'évaluation d'une recherche. En outre, il est ajouté qu'à l'occasion de l'évaluation des modalités de recueil du consentement, le comité détermine la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion entre l'information des personnes et le recueil de leur consentement. Cette disposition se justifie en particulier lorsque la décision de participation de la personne est difficile à prendre, notamment au regard des éventuelles alternatives médicales".

C'est en effet leur caractère multidisciplinaire qui permet une meilleure adaptation des exigences nécessaires en matière de pré-requis et d'évaluation des compétences de l'investigateur. L'évolution des CCPPRB, n'étant plus simplement consultatifs mais devant rendre, en tant que "Comités de Protection des Personnes dans la Recherche" (CPPR) des avis motivés sur lesquels s'appuieraient les autorités régulatrices ou de tutelle, constitue la seule proposition permettant de garder un regard critique et éthique sur les recherches envisagées. L'attention accrue à l'évaluation de la balance bénéfices/risques fait reconnaître la part prépondérante du principe de proportionnalité du Droit Public dans l'analyse médicale. Cette proportionnalité ne pouvant être reconnue par la personne effectuant elle-même la recherche (ou par la Société Savante pouvant être associée aux recherches), il revient bien aux CPPR d'exercer le rôle de médiation entre le chercheur et la personne, en exerçant alors une responsabilité plus lourde, mais conforme à leurs attributions étendues. Il convient d'être très précis dans les délimitations de cette responsabilité pour que toute ambiguïté sur sa nature juridique ne soit pas susceptible de paralyser leur fonctionnement. En tout cas cette vision d'une responsabilité nouvelle doit aussi s'appuyer sur des moyens financiers d'action, de formation et d'indemnisation du travail effectué.

⁴⁷ Article L. 1123-7 du projet de loi relatif à la politique de santé publique

L'élargissement des missions du CCPR, notamment quant à l'expertise scientifique, exige de nouvelles dispositions lui permettant d'assumer ses nouvelles responsabilités dans le respect des délais de réponse impartis. En cas d'avis défavorable, son avis "décisionnel" devrait pouvoir faire l'objet d'un recours.

Une attention nouvelle et très particulière doit être portée sur les questions de bénéfice/coût qui pose parfois des problèmes éthiques majeurs. Ainsi un protocole de recherche thérapeutique qui nécessiterait des ressources financières hors de proportion avec le bénéfice envisagé ne devrait pas être entrepris.

Ces nouvelles réflexions sur la recherche clinique doivent par définition se conformer au corpus des "bonnes pratiques cliniques". En suivant les exigences d'une indépendance et d'une non-sujétion, on pourrait ainsi proposer d'écarter (au plan décisionnel, et non nécessairement instructionnel ou consultatif) à la fois les instances éthiques des Sociétés Savantes et les CPPR du centre de soins où est prévue la recherche. Il faudrait être beaucoup plus précis enfin sur la concurrence dans le temps entre les avis demandés à l'AFSSAPS et au CPPR afin d'éviter des redondances ou des retards.

Une question éthique difficile demeure : l'internationalisation de la recherche. Il serait grave de constituer des obstacles excessifs qui pourraient s'apparenter à un acharnement législatif au détriment non seulement de l'inscription de la France dans le champ de la recherche mais encore des véritables enjeux que constitue le respect de la personne. Il n'est pas question d'être plus exigeant que la Directive européenne en termes de délais de réponse et de rigidité excessive. L'important est la transparence des actions plutôt que des solutions complexes difficiles à mettre en pratique. La transposition de la directive européenne sur la recherche ne doit pas éluder la question de la recherche faite par les pays du Nord dans les pays du Sud. Il n'y a pas de raison pour qu'une différence d'approche permette que cette Directive ait une application géographique limitée. L'avis du CCNE sur ce sujet (avis n° 78) permet de prendre en compte l'importance de cette question.

IV. La question de la définition du champ d'application des recherches biomédicales dans la directive européenne.

La directive européenne est relative "aux essais cliniques de médicaments" ; elle ne concerne pas les recherches physiopathologiques et cognitives. La loi Huriet concerne la recherche biomédicale en un sens plus large. Elle mentionne notamment les recherches dans "les sciences du comportement", pour lesquelles les dispositions relatives au consentement avaient d'ailleurs été spécifiées dans la révision de 1994. La transposition de la directive européenne pose donc, par rapport à la loi Huriet, la question du contrôle éthique des recherches sur l'homme qui ne consistent pas strictement en des "essais de médicaments". Si certaines recherches en sciences du comportement participent directement de la recherche biomédicale (e.g. en neuropsychologie), ce n'est pas le cas de la majorité d'entre elles. L'examen de ces dernières par les CPPR pourrait poser donc des problèmes, notamment par le nombre et la nature des dossiers soumis à examen. Il requerrait, concomitamment une adaptation des compétences scientifiques des CCPPRB actuels, au sein desquels ne siègent pas en qualité des chercheurs en sciences du comportement, lesquels devraient en outre pouvoir saisir un CCPPRB (alors qu'en l'état seul un médecin est autorisé à le faire).

Pour autant, il est justifié de soumettre les recherches comportementales, comme les recherches biomédicales - et sans doute toutes les recherches - à un contrôle éthique. Néanmoins, comme cela a déjà pu être proposé⁴⁸, en reprise d'un rapport rédigé en 1998 par le CNRS⁴⁹, il est

⁴⁸ Caverni J.-P. L'éthique dans les sciences du comportement, PUF, coll. Que sais-je?, 1998

apparu que les contraintes posées à la recherche biomédicale sont le plus souvent inadéquates pour la recherche comportementale. Dès 1993⁵⁰, le CCNE avait déjà formulé des propositions à cet égard. Elles pourraient servir de base à la mise en place de dispositions, éthiquement et scientifiquement adéquates, relatives à ce champ de recherche.

Conclusion

En conclusion, le CCNE insiste dans cet avis sur plusieurs points :

La notion de balance « bénéfice/risque » promue à la place de la notion d'« avec ou sans bénéfice direct » permet de lever certaines ambiguïtés et ne pose pas de problème éthique en soi dans la mesure où elle est compatible avec le respect de la personne. Elle fait l'objet d'ailleurs d'un consensus international.

Les situations où la personne ne peut consentir, quel que soit son état ne peuvent jamais être réglées simplement par le recours au consentement d'un tiers, celui-ci étant bien souvent impossible en dehors de cas exceptionnels déjà prévus par la loi. Bien que ces situations existent et que la recherche puisse y être nécessaire, seule l'extrême attention d'un CPPR à la question concernant l'intérêt de la personne a un sens. La notion d'intérêt collectif ne peut être prise en compte que lorsque a priori la personne ne subit pas de préjudice. Les situations d'urgence, où aucun tiers n'est présent doivent permettre que des recherches cognitives sans aucun préjudice pour le malade soient pratiquées sans contrainte excessive. En revanche, tout risque de préjudice ne peut être envisagé sans une réflexion approfondie de la légitimité d'une telle action par un CPPR, offrant les indispensables garanties que la diversité des points de vue soit prise en compte, et pas seulement l'intérêt des chercheurs, comme ce pourrait être le cas dans des comités spécialisés dans une seule discipline.

En résumé, l'interdiction de toute recherche au motif d'un consentement impossible serait vide de sens lorsque le risque pour le patient est négligeable ou la recherche irréalisable sur d'autres catégories de personnes. Il ne serait pas éthique, en revanche, de pouvoir utiliser l'impossibilité d'un consentement comme un moyen permettant de rendre la recherche plus aisée. L'existence d'un contrôle en amont est donc nécessaire, que seuls les CPPR semblent à même de pouvoir réaliser.

Les recherches sur volontaires sains qui, par essence, ont une balance bénéfice/risque négative doivent continuer à faire l'objet d'une attention particulière, spécifique et de nature radicalement différente de la recherche sur la personne malade.

L'extension des compétences des CCPPRB, qui ne seraient plus "consultatifs" mais transformés en "Comités de Protection des Personnes dans la Recherche" est à considérer comme une avancée, le rôle qui leur est dévolu devient majeur par leur engagement à protéger l'intérêt de la personne.

La question essentielle qui demeure à propos de la recherche cognitive et thérapeutique sur l'homme est celle du respect de la personne avant les éventuelles contraintes imposées par le progrès scientifique. Mais il n'y a pas d'exemple ou un progrès thérapeutique ne s'est pas fondé à un moment sur une part de contrainte. C'est cette contradiction même qui

⁴⁹ Le contrôle éthique de la recherche comportementale chez l'homme, Rapport par le Groupe "Sciences du comportement humain" du Copé, Octobre 1998

⁵⁰ CCNE: Avis n° 38 (14 octobre 1993) sur l'éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain. Disponible sur: <http://www.ccne-ethique.fr>

suppose que le chercheur soit toujours conscient de ses responsabilités scientifiques mais aussi humaines.

D'un côté, l'absence de consentement a pu limiter la recherche dans des situations d'empêchement cognitif et à ce titre, une partie de la recherche médicale se trouve en situation de contrainte sans solution possible. De l'autre, l'accès de la personne dans l'incapacité de donner son consentement à une recherche médicale ayant une finalité cognitive ou thérapeutique ne doit pas aller de soi sans protection renforcée de la personne.

Le problème éthique se situe dans cette tension. Comment protéger la personne de l'aventurisme et d'une science sans limites ? Confier de tels protocoles potentiellement conflictuels à des CCPPRB dont la sagesse des avis devra correspondre à une extension de leurs prérogatives devrait permettre de tenir compte des motivations des scientifiques et de leur capacité à faire passer dans l'opinion publique le sentiment de leur responsabilité. « Consentir à » n'a jamais constitué un blanc-seing, « ne pas pouvoir consentir » peut rester un obstacle réel pour la recherche médicale. Il faut en tout cas éviter les consentements de pure forme qui protègent plus l'institution que la personne.

18 septembre 2003