

COMITE NATIONAL
D'ETHIQUE MEDICALE

====

Les essais cliniques de nouveaux médicaments chez l'homme :



Impératifs éthiques et cadre juridique

IX^{ème} Conférence Annuelle
Tunis, le 30 Septembre 2005

HOMMAGE
AU PROFESSEUR B. HAMZA
Président du Comité National d’Ethique Médicale

La seule évocation du nom du très cher disparu le Professeur Béchir HAMZA provoque en moi des décharges affectives considérables. L’annonce de sa mort le lundi 6 février 2006 m’a frappé comme une foudre car si Béchir était pour moi un frère aîné, un modèle d’humaniste qui agit discrètement et efficacement, une source d’enrichissements scientifiques inépuisables.

Cher si Béchir HAMZA,

Je vous ai souvent répété que vous avez le cœur dans la voix et les gestes et que vous symbolisez la formule de PARACELSE qui résume notre sacerdoce **Toute la Médecine est Amour** : N’eut été ce foyer ardent qui vous anime et dicte toutes vos actions, vous n’aurez jamais pu poursuivre votre noble mission à la tête de notre CNEP alors que d’autres n’espéraient qu’après avoir accompli leur mission professionnelle un véritable repos. Nul doute que c’est d’abord en ma qualité de Président de la Section Technique du Comité National d’Ethique Médicale que m’a été confié la douloureuse mission d’exprimer en cette cérémonie commémorative du souvenir du Professeur Béchir HAMZA l’affliction de tous les membres de notre comité et notre profond chagrin de la disparition subite de notre très cher Président. Mais c’est également et surtout à cause de l’amitié sincère et indéfectible qui me lie à cette grande figure de la médecine tunisienne, à celui qui a incarné l’honneur et la grandeur de notre noble profession.

Le Doyen André GOUAZE, Président Fondateur de la CIDMEF définit l’excellence professionnelle comme l’alliance harmonieuse de la compétence scientifique et technique et de l’humanisme, tous deux sous-tendus par l’éthique et la morale. Nul doute que toutes ces conditions se trouvent en vous réunies.

Pour ce qui est de votre compétence scientifique et technique, d’autres collègues plus qualifiés que moi se trouveront plus à l’aise pour en parler.

Pour ce qui est de l’enseignant, vos très nombreux élèves gardent de vous l’image de l’enseignant talentueux et d’une amabilité qui sécurise et reconforte les élèves les plus désespérés. Votre modestie n’a jamais souffert de votre notoriété et la concision de votre verbe, la richesse de votre culture littéraire et scientifique ont toujours été pour tous ceux qui vous ont connu un exemple à méditer et un sujet d’admiration. Pour les étudiants, le Professeur Béchir HAMZA est l’exemple de l’enseignant consciencieux, attentionné, toujours proche de ses étudiants, un maître dont la compétence n’a d’égale que son humanisme, son humilité et son abnégation.

De l’homme que j’ai bien connu au cours de ces dix dernières années, les dix années qui nous ont permis de bien nous connaître, grâce à Monsieur le Ministre de la Santé Publique de l’époque (1995), qui m’a donné cette chance, en me désignant au Comité d’Ethique j’en garde le souvenir d’un grand l’Homme qui a toujours fait preuve d’une conduite exemplaire dans tous les postes qu’il a occupés et les missions qu’il a assumées.

De l’homme, je vous dirai aussi qu’il appartenait à une génération où les médecins jouissaient d’une plus grande aura.

Ayant bénéficié de plusieurs distinctions nationales et internationales et avoir été honoré par Monsieur le Président de la République dont la dernière distinction est la médaille des Droits de l’Homme, je voudrai adresser à Monsieur le Président l’expression de la

profonde gratitude et de la sincère reconnaissance pour l'intérêt soutenu et l'importance primordiale que Son Excellence a toujours accordé à Si Béchir, Président du CNEM en lui octroyant la distinction des plus prestigieuses : la médaille des Droits de l'Homme. Que Monsieur le Président soit vivement remercié pour la bienveillante sollicitude dont il a toujours entouré le corps médical. Cette cérémonie commémorative organisée ce jour à la Faculté de Médecine de Tunis est un précieux et éclatant témoignage de l'intérêt et de l'importance primordiale que S.E. a toujours accordé au CNEM.

Cher si Béchir,

En cette douloureuse circonstance, je voudrai vous exprimer ma profonde conviction que votre indéniable sens de l'humain a été le gage de votre succès à toutes les nobles charges que vous avez assurées.

Sans vouloir m'étendre outre mesure sur vos activités à la tête du CNEM, je voudrai vous rappeler cher Si Béchir qu'après avoir été le véritable fondateur de l'Ecole de Pédiatrie Tunisienne, vous vous êtes donné corps et âme à la création, au développement et à l'épanouissement d'une structure nationale de l'éthique en Tunisie.

Vous avez été parmi les premiers à donner à la Tunisie un **label de qualité** dans le domaine de la bioéthique. Grâce à votre sagesse et à votre production scientifique en la matière, vous avez été élu membre du Comité International de Bioéthique (CIB) et du Comité Intergouvernemental de Bioéthique (CIGB) de l'UNESCO.

Nous avons participé ensemble aux grandes manifestations organisées par l'UNESCO.

Ensemble nous avons débattu des projets des résolutions adoptées qui ont été adoptées par l'UNESCO. Vos interventions étaient très appréciées et le plus souvent retenues dans le texte final.

Vous avez toujours insisté sur les recommandations de l'UNESCO pour rendre l'enseignement de l'éthique dans les Faculté de Médecine obligatoire et incité les pouvoirs publics pour en faire une discipline de base.

Aujourd'hui plus que jamais, la responsabilité éthique humaine doit faire partie intégrante des interventions opérées dans les mécanismes de la vie si l'on veut que soient respectés la dignité humaine et les droits de l'Homme. Seule organisation internationale du système des Nations Unies à être investie d'un mandat éthique l'UNESCO a joué un rôle considérable dans le débat bioéthique grâce aux travaux de son Comité International de Bioéthique et le Comité Intergouvernemental de Bioéthique dont vous avez été membre des deux structures. A l'occasion de la préparation de la Déclaration Universelle sur le Génome Humain et les Droits de l'Homme, de l'élaboration de la Déclaration relative à des normes universelles en matière de Bioéthique et la mise au point de la Déclaration Internationale sur les données génétiques humaines, vos interventions ont souvent été déterminantes.

Si je n'ai cité que ces trois instruments internationaux de bioéthique c'est parce que je sais que vous y avez grandement contribué et qu'ils ont occupé une place importante dans nos discussions.

Bien cher Si Béchir,

Tous vos élèves, vos amis et votre pays sont fiers de l'œuvre que vous avez accompli et que vous leur avez légué comme héritage. Vous avez admirablement rempli votre triple mission, de médecin, d'enseignant et de chercheur, vous êtes le modèle auquel on souhaite s'identifier. Le corps médical tunisien a perdu non seulement un illustre médecin, mais aussi un homme généreux, affable et responsable.

Votre souvenir restera gravé dans nos mémoires et votre indéniable bonté ancrée dans nos cœurs.

« **Dans une grande âme tout est grand** » Cette formule empruntée à Blaise PASCAL s'applique admirablement à vous, cher disparu, vous qui avez incarné toutes les vertus humaines et professionnelles.

Je ne voudrai pas terminer sans rappeler que toute votre vie a été une réussite.

« *Les personnes ne meurent pas quand on les enterre, elles meurent quand on les oublie* ».

Très cher disparu si Béchir, vous ne serez jamais oublié.

Pr. Abdelaziz GHACHEM

Président de la Section Technique du CNEM

S O M M A I R E

- Rapport introductif 6
GHACHEM A.

ETAT DES LIEUX DES ESSAIS DE NOUVEAUX MEDICAMENTS EN TUNISIE

- Le cadre juridique et réglementaire des essais cliniques de nouveaux médicaments chez l'homme en Tunisie 12
JAMOUSSE M.K.
- Essais cliniques : Aspect administratif 25
DARGHOUTH D.
- Point de vue du promoteur 30
UNGER P.
- Point de vue des investigateurs 34
**BEN AYED F., KHALFALLAH S., MEZLINI A., RIFI H.,
BEN AYOUB W., MAAMER M.**
- Ethique et essais cliniques en Tunisie : Point de vue des investigateurs :
Expérience de l'institut national de neurologie : expérience de la légalité illégale. 44
KEFI M., AMOURI R., HENTATI F.
- Droit comparé : normes et pratiques 46
AOUIJ MRAD A.

DES IMPERATIFS ETHIQUES AUX REGLES JURIDIQUES : Approches philosophiques sur les essais cliniques

- Les essais cliniques : brèves réflexions philosophiques 54
BASLY M.K.
- Réflexions bioéthiques sur les essais médicamenteux 58
BOULAKBECH M., BELKAHIA C., DOUKI S., TOUMI A.
- Les essais cliniques : aspects éthiques 65
**ESSOUSSE A.S., ABDELBERI A., BASLY M.K., GHANNEM H.,
ZEMNI M., AZAIZ R.**
- La question de l'actualisation des textes relatifs aux essais cliniques 74
CHARFEDDINE M.K.
- Synthèse des travaux 80
DOUKI S.

RAPPORT INTRODUCTIF

Pr Abdelaziz GHACHEM

Président de la Section Technique du Comité National d’Ethique Médicale

Au cours des dernières décennies du XX^{ème} siècle plusieurs grandes découvertes et avancées faites dans le domaine des sciences de la vie et singulièrement dans le domaine de la thérapeutique ont levé le voile sur les mécanismes de la vie elle-même. Mais ces percées ne sont pas sans une certaine ambiguïté, voire une certaine ambivalence. D’où d’un côté, en effet, ces résultats scientifiques recèlent un formidable potentiel pour le bien-être de l’humanité telle que la découverte de nouveaux médicaments et d’un autre côté, ils pourraient causer d’incommensurables dégâts s’ils étaient appliquées sans réflexion préalable. Aujourd’hui plus que jamais, *la responsabilité éthique humaine doit faire partie intégrante des interventions opérées dans les mécanismes de la vie* si l’on veut que soient respectés la *dignité humaine* et les *droits de l’homme* dont notamment le **droit à la santé**.

En quelques années la bioéthique a considérablement étendu son champ d’action qui couvre aujourd’hui des domaines vastes et divers : dons et greffes d’organes, soins palliatifs, accès équitable aux services de santé, *participation des sujets humains à des recherches et travaux expérimentaux*, techniques de reproduction artificielle ...

Seule organisation internationale du système des Nations-Unies à être investie d’un mandat éthique, l’UNESCO a joué et joue un rôle pionnier dans le débat bioéthique international notamment grâce aux travaux de son Comité International de Bioéthique (CIB) et du Comité Intergouvernemental de Bioéthique (CIGB) dont notre Comité National d’Ethique Médicale en fait partie.

Fruit de plusieurs années de débats retenus au sein du CIB et du CIGB les déclarations universelles sur le génome humain ou sur les données génétiques et actuellement sur la bioéthique ont été accueillies dans la communauté internationale par un concert de louanges après qu’elles eurent été adoptées par la Conférence Générale des Nations-Unies.

Aux niveaux international et national, chaque Etat a un grand rôle à jouer dans la promotion de la réflexion bioéthique, la diffusion de l’information pertinente et l’élaboration d’une législation ou encore l’amélioration d’une législation de nature à protéger la dignité humaine et les droits de l’homme. Chaque Etat, chaque région doit relever les défis éthiques qui diffèrent en fonction des normes et pratiques sociales, des valeurs culturelles et des besoins biomédicaux.. Il n’en demeure pas moins que les principes fondamentaux relatifs à la vie et au bien-être de l’homme semblent des invariants au sein de la communauté internationale et que *nous devons être vigilants pour prévenir toute violation de ces principes*.

D’où l’importance de rassembler régulièrement les hommes de bonnes volontés, les décideurs et les acteurs, les consommateurs, les représentants de la société civile afin

qu'ils puissent procéder à des échanges de vue sur des questions prioritaires de bioéthique et confirmer leurs valeurs éthiques.

La thématique choisie pour la 9^{ème} Conférence Annuelle du CNEM s'inscrit dans ce cadre. Elle traite de la protection des êtres humains entrant dans les essais cliniques de nouveaux médicaments.

Sans aucun doute, cette question revêt pour notre société une importance capitale. En effet, comme l'a précisé notre Ministre de la Santé le Docteur Mohamed Ridha KECHRID à l'ouverture de la réunion plénière du CNEM le mardi 14 juin 2005 qui a mis au point la préparation de cette Conférence, (je cite) « *les essais cliniques des nouveaux médicaments chez l'homme* » *soulèvent un débat qui préoccupe les sociétés et les civilisations* » et d'ajouter « *L'Homme perçu comme finalité de tout acte médical et de toute action sanitaire, peut également, pour faire reculer les maladies et pour ajouter plus de santé et de vie à la vie, être appréhendé comme moyen en adoptant le statut de sujet d'expérience.*

« Car aujourd'hui, on est loin des périodes où l'on expérimentait des médicaments sur des prisonniers en contrepartie d'une remise de peine.

« Bannies, également, les situations où indigence et ignorance étaient exploitées, certes, à des fins thérapeutiques mais, souvent, basement mercantiles.

« Grâce au développement de l'approche éthique, les pays respectueux de la dignité et de l'intégrité humaines, ont posé les jalons de l'expérimentation légitime, sauvegardant ainsi les droits de l'individu et balisant la voie devant les structures d'agrément des médicaments ainsi que les revues internationales qui n'acceptent de nos jours que les travaux dont le caractère éthique est démontré et attestés indemnes de tout dépassement au détriment de l'être humain, sains ou malade ».

Sans aucun doute, la Tunisie est le premier pays arabe et africain voire des pays émergents qui dispose d'une réglementation en la matière. Le décret 90-1401 du 3 septembre 1990 qui constitue l'acte central de cet arsenal a fixé « *les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine* ».

A ce texte réglementaire de base, s'ajoutent le titre IV du décret 93-1155 du 17 mai 1993 portant code de Déontologie médicale l'arrêté du Ministre de la Santé du 28 mai 2001 portant approbation du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine et le décret n° 2001-1075 du 14 mai 2001 portant modification du décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990.

En l'absence d'une *présentation des prescriptions déontologiques* au programme de notre Conférence, je crois de mon devoir de rappeler l'essentiel des règles en matière des *essais expérimentaux sur l'homme*. Dans un certain nombre de pays, les médecins ont adopté certaines règles éthiques et c'est leur appartenance au groupe professionnel qui fonde la nécessité de respecter certains devoirs. Aussi l'art. 1 de notre code de déontologie du 17 mai 1993 prévoit-il que « *les dispositions du code s'imposent à tout médecin exécutant un acte professionnel dans les conditions prévues par la loi n° 91-21 du 13 mars 1991 ou par une convention internationale dûment ratifiée ...* »

Si la déontologie constitue l'expression de la volonté de moralisation de la profession médicale, encore faut-il que les obligations prévues pour ses membres soient

respectées. Un organisme est donc chargé de veiller à l'application de ces prescriptions. Pour ce faire, le même article premier de notre Code prévoit que « *les infractions à ces dispositions relèvent du Conseil de Discipline de l'Ordre* ».

Comme d'autres codes de déontologie médicale et notamment le code français, notre code a fixé à la charge des médecins, des devoirs en matière de recherche biomédicale. C'est ainsi que le titre VI de notre Code a fixé les règles relatives à l'expérimentation et aux recherches sur l'homme (art. 99 à 111). Aux termes de l'art. 99 : « *l'expérience sur un être humain doit respecter les principes moraux et scientifiques qui justifient la recherche en médecine humaine, « L'expérience sur un être humain doit être menée par des personnes scientifiquement qualifiées et sous surveillance d'un médecin qualifié* ».

L'art. 101 stipule : « *avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres* ».

L'art. 104 précise : « *le médecin ne peut associer l'expérimentation sur l'être humain et la médecine de soins en vue de l'acquisition de connaissances nouvelles que dans la mesure où cette expérimentation se justifie par une utilité thérapeutique à l'égard de son malade* ».

Et l'art. 107 d'ajouter : « *l'expérimentation sur l'être humain ne peut être entreprise qu'avec le consentement libre et éclairé du sujet* ».

Sur ces fondements déontologiques, le médecin pourra être poursuivi et condamné *disciplinairement* s'il enfreint à ces règles. **Mais le prononcé de cette sanction n'ouvrira aucun droit à la victime éventuelle.** Cette situation est due au fait que **la déontologie est un droit clos et restreint à la seule profession.** Comme il s'agit d'un droit à usage interne, ses règles sont sans efficacité juridique à l'égard de tous ceux qui sont étrangers à la profession médicale. Les patients ne sont donc pas engagés par la discipline professionnelle, mais ne peuvent pas non plus s'en prévaloir. De ce fait, s'ils estiment qu'un médecin a violé ses devoirs, ils pourront seulement informer la juridiction ordinaire qui décidera de se saisir ou non. Si le médecin est poursuivi, le Conseil de discipline de l'Ordre des Médecins, statuera sur le non respect par ce dernier de ses devoirs, mais en aucun cas, cette juridiction ordinaire ne vérifiera si, ce faisant, il a été porté atteinte aux intérêts du patient concerné.

On comprend dès lors les différences essentielles existant entre une règle éthique, une règle déontologique et une règle juridique générale :

- **la règle éthique fixe des préceptes que les médecins décident individuellement de suivre ou de ne pas suivre ;**
- **la règle déontologique fixe des préceptes que le médecin doit respecter. En cas de non-respect de cette règle, le médecin est sanctionné par la juridiction ordinaire ;**
- **la règle juridique organise les rapports entre individus et ouvre notamment des droits aux victimes de la méconnaissance de cette règle et est de nature à infliger des sanctions sur le double plan civil et pénal aux auteurs des infractions.**

Actuellement, de plus en plus souvent, certains auteurs et les instances officielles de beaucoup de pays affirment qu'il serait utile que les *textes éthiques puissent inspirer les textes juridiques*.

A cet effet, il va sans dire que la communauté médicale ne se satisfasse d'une éthique élaborée par ses seuls soins. *Nombreux sont les médecins qui appellent de leurs vœux la participation de personnes étrangères au monde médical parce que les valeurs en jeu ne sont pas du domaine réservé à la médecine.* Cette volonté est sans doute à l'origine de la création de *Comités Consultatifs Nationaux d'Éthique Médicale* dans certains pays composés de personnalités représentant les principales familles philosophiques et spirituelles, de spécialistes de l'éthique, de chercheurs ... Cette composition hétérogène ne traduit-elle pas le secret espoir que de la diversité des opinions expérimentées se dégagera une forme de consensus ? Le Comité National d'Éthique Médicale constituera un cadre idéal de réflexion, de discussion et de médiation ; jusqu'on s'est assuré que les grands courants de pensée sont représentés dans ce Comité, sa fonction sera de proposer des règles auxquelles on ne pourra plus faire de reproche d'être unilatérales puisqu'elles auront été négociées.

L'avenir de la recherche scientifique est aux lois éthiques pour inspirer les textes juridiques. Le comité National d'Éthique dans les pays où il a été créé, est chargé de jouer les arbitres entre plusieurs conceptions de l'homme et de la société ce qui permettra aux instances législatives d'en tenir compte pour *élaborer des règles juridiques* et mettre un terme voire *prévenir des pratiques regrettables qui commencent à se répandre dans plusieurs pays.*

En Tunisie nos textes assurent-ils une sécurité absolue à la santé physique et mentale du patient ? Sans aucun doute la réponse nous sera donnée par les éminents conférenciers qui vont faire le point de la situation.

Au cours des années 2000 à 2004, la Direction de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) a recensé 66 essais cliniques de nouveaux médicaments qui ont été réalisés par des investigateurs tunisiens exerçant dans les hôpitaux publics.

Nul doute que tous les intervenants ne manqueront pas de mettre en exergue les points forts et les points faibles de notre dispositif national de ces essais cliniques.

Notre seul objectif est d'améliorer ce dispositif grâce auquel des expérimentations de haut niveau soient réalisées dans notre pays au grand jour et en toute transparence, entourées du maximum de sécurité pour les patients objet d'expérimentation et de garantie et d'équité pour les structures où sont réalisées ces expérimentations.

Sans vouloir m'attarder outre mesure sur l'énumération des questions qui seront soulevées par nos éminents conférenciers telles que les différentes catégories de sujets d'expérimentation, (faut-il inclure notamment les enfants, les femmes enceintes, les malades mentaux ? Quels sont les gardes fous à mettre en place), je voudrais, en terminant cet introduction, soulever quelques questions qui me semblent primordiaux :

- **La formation des futurs investigateurs**, des experts et des membres de l'équipe médicale, de l'équipe de recherche **est une obligation**. Ne peut être investigateur qui veut mais seulement celui qui a reçu une **véritable formation dans ce domaine**. Mon ami le doyen André GOUAZE, Président Fondateur de la CIDMEF a l'habitude de souligner que « le pouvoir d'un homme dépend de la crainte qu'il suscite ! L'autorité d'un homme dépend-elle de l'estime que de la manière avec laquelle il s'acquitte des **responsabilités qui lui ont été confiées**.

On ne fait pas autorité parce qu'on est le plus riche ou le plus fort, on fait autorité parce qu'on en a la **légitimité** : la légitimité d'un homme, l'une des choses les plus essentielles pour tout homme avec honneur, c'est **l'excellence professionnelle dans toutes ses composantes**.

L'excellence professionnelle pour l'investigateur, c'est la compétence scientifique et technique d'une part, l'humanisme d'autre part, tous deux sous-tendus par l'éthique et la morale.

- **Les Comités de Protection des Personnes dans la recherche** (se prêtant aux essais thérapeutiques), devront se prononcer sur le caractère éthique de l'expérimentation. Il est nécessaire de mettre en place des comités régionaux. La réglementation doit préciser leur composition, le mode de fonctionnement. Ces comités doivent inclure en plus du corps médical et paramédical, des représentants de la société civile, des juristes, des magistrats, des hommes de religion, des représentants des consommateurs à seule fin de garantir la sécurité, l'éthique et la morale de l'expérimentation.
- **Les obligations des opérateurs doivent également être précisées** à l'égard des structures où se dérouleront les essais, obligations à l'égard des patients, obligation à l'égard des investigateurs. En effet, comme l'a souligné Monsieur le Ministre de la Santé Publique, *« l'autre question a trait à la détermination du rôle des structures étatiques où se déroulent les expériences. Leurs droits sont-ils assurés ? N'est-on pas en train d'utiliser les services communs et l'infrastructure sans contrepartie ? Le rôle des laboratoires, des services d'exploitation et celui de la pharmacie ne devront-ils pas être clairement définis lors des expérimentations étant entendu que le médicament à expérimenter ne doit pas en aucun cas être géré et conservé dans les services et que seule la structure pharmaceutiques hospitalière doit être le garant »* (fin de citation).

Le CNEM estime aujourd'hui que nous sommes capables d'améliorer notre arsenal juridique et éthique dans le domaine des essais cliniques des nouveaux médicaments chez l'homme.

L'avenir de la recherche scientifique est aux règles éthiques pour inspirer les textes juridiques. Nul doute que les Conférenciers et les participants à cette 9^{ème} Conférence Annuelle ne manquent de formuler des recommandations visant l'actualisation de nos textes législatifs et réglementaires à seule fin de respecter nos valeurs éthiques en matière de protection de la santé et de la dignité des patients.

ETAT DES LIEUX DES ESSAIS
DE NOUVEAUX MEDICAMENTS EN TUNISIE

LE CADRE JURIDIQUE ET REGLEMENTAIRE DES ESSAIS CLINIQUES DE NOUVEAUX MEDICAMENTS CHEZ L'HOMME EN TUNISIE

Mohamed Karim JAMOUSI
Conseiller au Tribunal Administratif

INTRODUCTION

L'un des plus grands principes éthiques énoncés par la Déclaration d'Helsinki est que dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien être du sujet.

Le progrès de la science doit, donc, se réaliser dans le respect de l'inviolabilité du corps humain.

Il reste que dans la pratique et quelque soit l'intention bienveillante du médecin, un geste thérapeutique, un essai clinique n'est jamais anodin.

Cette situation se traduit sur le plan juridique par la nécessité de mettre en place un cadre juridique adéquat et précis afin de réglementer dans le détail ces activités dans le but d'assurer la protection des sujets de recherche mais aussi de garantir la meilleure qualité possible des essais cliniques.

Les dispositions législatives et réglementaires doivent impérativement répondre aux exigences les plus strictes et être conformes aux Conventions Internationales sans cesse en évolution.

Avant d'entrer dans le vif du cadre juridique Tunisien, on passera en revue les plus importantes Conventions et Déclaration Internationales qui ont posé les bases des grands principes éthiques et juridiques à respecter par les différentes législations nationales et qui constituent pour celles-ci des repères incontournables.

A l'époque moderne, le problème de l'expérimentation sur l'homme se posa de manière précise au lendemain de la seconde guerre mondiale lorsque la Société Internationale découvra les actes de barbarie conduits par les médecin nazis dans les camps de concentration .Le Tribunal de Nuremberg qui se réunissait en 1947 pour juger les médecin nazis, devait donc poser un cadre juridico- éthique en matière d'expérimentation sur l'homme. Il énonça les dix (10) fameuses règles fondamentales à respecter lors de toute expérimentation humaine dont on retiendra principalement: « L'interdiction de toute expérimentation sur la personne humaine sans obtenir son consentement volontaire ».

Le Code de Nuremberg sera complété par plusieurs textes internationaux dont la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme adoptée par l'Assemblée Générale des Nations Unies dans sa Résolution en date du 10 décembre 1948 qui garantit la protection de la personne humaine.

La Déclaration d'Helsinki ,émanant de l'Association Médicale Mondiale (AMM),et relative aux principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains adoptée par

la 18^{ème} Assemblée générale de l'AMM en juin 1964 et qui restera le texte référence, inspirant les différentes législations nationales¹.

On relève aussi, les Pactes des Nations Unies relatif aux droits civils et politiques et aux droits économiques, sociaux et culturels du 16 décembre 1966. Le premier dispose qu'il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique.

Enfin, en 1981, Il y a eu la Déclaration de Manille émanant de l'Organisation Mondiale de la Santé qui préconise des mesures de protection particulière en faveur de certaines catégories de personnes dont la capacité à consentir est pour le moins que l'on puisse dire douteuse tel que les enfants, femmes enceintes ou allaitantes, prisonniers et personnes souffrant de déficits mentaux. Ceci pour ce qui est des textes internationaux.

Qu'en est-il maintenant du cadre juridique Tunisien propre aux essais cliniques ?

En parcourant l'arsenal des textes juridiques Tunisiens, on constate que notre Constitution, qui en est le texte suprême, dispose dans son article 5 (dernier alinéa) -depuis sa version initiale- que la République Tunisienne garantit **l'inviolabilité de la personne humaine**.

Il en ressort que le principe de l'inviolabilité du corps humain, qui représente une simple ramification du principe ci-dessus cité, a été érigé en principe fondamental ayant une valeur constitutionnelle qu'aucun texte juridique ne peut méconnaître.

Mais aussi paradoxal que cela puisse paraître et en dépit de l'importance de cette question, l'expérimentation médicale sur l'homme n'a pas été traitée, de manière exhaustive, dans le cadre d'un texte législatif ayant pour thème principal la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale – à l'instar de l'expérience française à travers la loi Huriet-Serusclet du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

En effet, la loi n° 85-91 du 22 novembre 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine n'a fait que renvoyer la question à l'Exécutif à qui il incombe de réglementer les différentes modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique par le biais d'un décret réglementaire.

L'on se demande sur les raisons qui ont conduit le Législatif à se dessaisir d'une telle compétence au profit de l'Exécutif alors que l'article 34 de la Constitution exige que les modalités générales d'application de la Constitution, dont fait partie le principe de l'inviolabilité de la personne humaine déjà mentionné, soient pris sous forme de loi.

D'autre part, l'adoption même des textes dans un cadre législatif présente des garanties que le texte réglementaire ne peut procurer.

C'est ainsi que la composition même du Parlement permet la participation des différents représentants de la société civile, sous ses formes multiples, à un tel débat qui a suscité, du reste, tant d'intérêt et d'engouement à travers le monde au lieu de le restreindre au seul niveau de l'Exécutif.

De même que la procédure propre à la loi permet l'intervention de plusieurs institutions constitutionnelles dont le contrôle revêt une grande importance et rejaillit sur la cohérence des textes et sur l'opportunité de les prendre.

On citera, à ce titre, l'importance du contrôle exercé par le Conseil Constitutionnel sur les projets de loi surtout quand la matière touche un principe garanti constitutionnellement qu'est le principe de l'inviolabilité de la personne humaine. Il en est de même pour le contrôle du Conseil Economique et Social.

¹ - Cette Déclaration a été successivement amendée en octobre 1975, en octobre 1983, en septembre 1989, en octobre 1996 et en octobre 2000.

On est, donc, d'avis que l'option pour le choix d'une loi-cadre concernant l'expérimentation médicale sur l'homme s'impose en Tunisie.

Cela étant, il serait utile de rappeler le contenu du deuxième alinéa de l'article 7 de la loi de 1985 qui habilite l'Exécutif à réglementer l'expérimentation médicale ou scientifique. Il dispose que:

« **L'expérimentation médicale ou scientifique dont les modalités sont fixées par décret se fait dans le respect des principes de la Convention Internationale des Droits de l'Homme et des règles de déontologie médicale** » .

C'est dans cet ordre que la matière de l'expérimentation médicale a été l'œuvre du décret n°1990- 1401 du 3 septembre 1990 tel qu'il a été modifié par le décret n°2001-1076 du 14 mai 2001.

Quant aux règles de déontologie médicale relatives à l'expérimentation et aux recherches sur l'homme citées par la loi de 1985,elles ont été traitées dans le Titre VI du décret n°93-1155 du 17 mai1993 portant Code de Déontologie Médicale .

Enfin, il faudrait mentionner l'arrêté du ministre de la santé publique du 28 mai 2001 portant approbation du cahier des charges relatif aux expérimentations médicales ou scientifiques des médicaments destinées à la médecine humaine.

En parcourant ses textes, on relève que la rédaction du décret de 1990 concernant certaines questions de première importance comme celle relative à la protection des personnes qui se prêtent aux E C a été lacunaire et se limite à deux articles et c'est le cahier des charges qui a été le plus précis et précieux en la matière.

Toutefois, on regrette la relégation des principes directeurs relatifs aux bonnes pratiques dans les essais cliniques au rang de simples documents annexés au dit cahier des charges au lieu d'être pris dans le cadre d'un texte réglementaire indépendant.

L'apport de tels annexes reste limité d'autant que leurs dispositions s'insèrent plutôt dans un cadre contractuel² qui unit l'administration, en l'occurrence le ministère de la santé publique, au promoteur et à l'investigateur qui signent ce cahier en guise d'engagement à respecter ces termes et de ceux des principes directeurs et bonnes pratiques dans les essais cliniques qui lui sont annexés.

Le sujet, quant à lui, peut rester dans l'ignorance de ces droits et obligations du moment qu'il n'est pas appelé à signer ce cahier des charges

C'est comme si on faisait du médecin-investigateur son tuteur, son protecteur puisque l'engagement qu'il va prendre en signant le cahier des charges concerne le sujet de recherche tout autant que lui. En outre, l'information de ce dernier dépend en grande partie des aptitudes du médecin-chercheur à rester neutre et présenter l'information telle quelle .L'adoption d'une telle attitude n'est pas aisée quand on est juge et partie comme c'est le cas pour l'investigateur.

Or, la protection des sujets de recherche n'est pas seulement un devoir une obligation qui pèse sur le médecin, elle est beaucoup plus liée à la reconnaissance des droits qui leur sont propres qu'ils doivent connaître et auxquels ils doivent adhérer.

Cet état des lieux des textes ne peut que nous inciter à mettre l'accent, une fois de plus, sur la nécessité de regrouper les dispositions délimitant les responsabilités de chacune des parties concernées par l'expérimentation médicale sur l'homme dans une loi .Celle-ci présenterait l'avantage d'énoncer les **principaux droits et obligations** de tous les intervenants en matière d'essai clinique dans le cadre d'un seul texte, au lieu de les éparpiller sur plusieurs textes difficiles même à répertorier.

² - *Même si on sait que le cahier des charges a été approuvé par un texte réglementaire et a donc la valeur de ce même texte à savoir celle d'un arrêté ministériel.*

Quoique éparpillé, ce cadre juridique a quand même le mérite d'avoir traité plusieurs questions essentielles sur l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

On essayera au cours d'une première partie de déterminer la nature de la protection allouée par les textes pour les sujets de recherche et éventuellement ses carences, pour aborder lors d'une seconde étape la qualité des essais cliniques et le rôle joué par les différentes structures intervenant dans le cadre de ces essais.

I -LA PROTECTION DES SUJETS DE RECHERCHE :

La protection des sujets de recherche doit constituer la première priorité des textes régissant les essais cliniques surtout quand il s'agit d'informer le patient, de recueillir son consentement mais aussi de protéger certains groupes de malades dits vulnérables.

Est-il le cas dans la réglementation Tunisienne ?

1-L'information et le consentement du sujet de recherche:

La Déclaration d'Helsinki relative aux principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, repère incontournable de notre réglementation en matière d'essais cliniques, a fixé dans son article 22 le contenu des informations à fournir au sujet de recherche de la manière suivante : « Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou à des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle.

Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice.

Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins ».

Pour ce qui est des textes tunisiens, il en ressort qu'il revient à l'expert clinicien chargé des essais en vertu de l'article 5 du décret n°1401 du 3 septembre 1990, de faire connaître au sujet de recherche **l'objectif de ses investigations, leur mode et leur durée et les contraintes et effets indésirables prévisibles.**

Il s'agit là d'informer le patient de ses propres droits afin qu'il soit à même de prendre sa décision de participer ou non à l'essai en connaissance de cause.

Le rôle de l'expert se limite à communiquer au malade des informations dans le cadre de ce qu'on appelle un « Formulaire de Consentement Éclairé » qui doit contenir les informations suivantes :

- Le fait qu'il s'agisse d'un cadre de recherche.
- Un aperçu des objectifs de l'expérimentation et de la méthodologie de recherche à suivre.
- Les responsabilités du participant à l'expérimentation.
- Les inconvénients et risques éventuels d'une telle expérimentation, ainsi que les bénéfices attendus.

- Les autres modes de traitement possible, s'il y en a.
- Les indemnités en cas de survenance d'effets secondaires après l'expérimentation.
- L'aspect volontaire de la participation et sur la faculté de la refuser.
- La garantie de la confidentialité du dossier.

Outre l'information préalable, le même cahier des charges exige que l'expert chargé des essais informe le sujet de la survenue de nouvelles données en cours d'essai et qui sont susceptibles de le faire changer d'avis quant à la poursuite de sa participation à l'essai ou non. Une fois que la tâche d'information ait été dûment accomplie, il appartient au sujet de faire son choix, d'où la reconnaissance au patient d'un droit au refus.

L'article 5 du décret n°1401 du 3 septembre 1990 stipule qu'aucune expérimentation médicale ou scientifique ne peut être mise en place sans que les sujets de recherche aient donné leur consentement **libre ,éclairé et écrit** et après que l'expert clinicien leur ait communiqué les informations mentionnées plus haut.

Dans le même ordre d'idées, le Code de Déontologie Médicale met l'accent sur la nécessité pour le médecin qui entreprend aussi bien une expérimentation thérapeutique ou non thérapeutique de se procurer le consentement libre et éclairé du malade – article 103 pour le premier cas et l'article 107 du code pour le second.

L'exigence par les textes du consentement du sujet repose sur le principe fondamental de l'inviolabilité du corps humain et du respect de son intégrité.

Cela implique naturellement qu'on confère au malade un droit de décision qui doit être conjugué à une bonne information. Il ne peut en aucun cas être inclus dans un essai à son insu.

Le patient participe à la décision du médecin et du chercheur.

Quand est ce que le consentement peut être qualifié d'éclairé ?

Il importe que les informations produites au malade lui permettent de prendre une décision éclairée. Pour cela il faut qu'il ait une information complète et non approximative, qu'il ait saisi le sens de cette information et qu'il ait un délai de réflexion raisonnable pour prendre sa décision finale.

D'autre part, l'article 111 du Code de Déontologie Médicale dispose que le consentement à l'expérimentation est précaire et révoquant, il donne toute la latitude au sujet de recherche de suspendre sa participation à tout moment sans encourir aucune responsabilité. Cependant, le problème que pose ce texte a trait au fait que cette garantie accordée par l'article 111 ci-dessus concerne uniquement l'expérimentation n'ayant pas de but thérapeutique d'où la nécessité de faire bénéficier le sujet se prêtant à une expérimentation thérapeutique de la même disposition.

En outre, **le consentement doit être libre** puisque l'expert chargé des essais doit rester neutre en s'abstenant d'exercer toute pression, coercition ou incitation sur le malade. Il ne pas avoir recours aux tromperies, ou dissimuler des informations qui entraîneraient éventuellement un refus de participer.

Les textes réglementaires précisent également que **le consentement doit être donné par écrit** d'ailleurs le cahier des charges approuvé par l'arrêté du ministre de la santé publique du 28 mai 2001 déjà mentionné, conditionne la participation du sujet de recherche à l'essai à l'obtention d'une preuve écrite, de l'information et du consentement, matérialisée par l'apposition de sa signature sur le formulaire de consentement. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous une forme écrite le recueil du consentement doit reposer sur l'intervention d'un témoin qui signera le formulaire pour le compte du soigné, ce qui attestera que ce dernier a été bien informé sur la question et qu'il est consentant.

Cependant, il est utile de signaler que dans certains cas le consentement fait difficulté. Le libre-arbitre prescrit par les textes devient illusoire. C'est le cas notamment du praticien en urgence qui est fondé à passer outre la règle du consentement du malade d'autant qu'il n'y a aucune commune mesure entre les expérimentations thérapeutiques en médecine d'urgence et celle en médecine normale.

La médecine d'urgence pose le double problème du respect de l'autonomie de décision et de l'obligation d'assister une personne en péril. L'urgence justifie logiquement que le médecin commence à donner les soins sans le consentement explicite du malade soit parce que le temps manque pour donner des explications ou que l'état du malade ne le permet pas. La question devient encore plus délicate quand il s'agit de recherche!

Les textes juridiques en Tunisie sont muets sur la question.

A l'heure actuelle, il faudrait s'en tenir aux termes strictes de ces textes et considérer que la procédure à suivre en urgence est la même que pour les autres cas de la médecine normale.

Toutefois, il est souhaitable de réglementer la question en tenant compte des spécificités de la médecine d'urgence qui ne permettent pas toujours de recueillir le consentement préalable du soigné.

Ace titre, il serait possible d'envisager l'alternative du recueil du consentement des membres de sa famille au lieu et place du concerné. C'est la solution adoptée par la loi Huriet en France qui prévoit d'informer l'intéressé dès que possible pour la poursuite éventuelle de la recherche

D'ailleurs, la médecine d'urgence ne constitue pas le seul cas où le consentement du sujet fait difficulté. L'expérimentation porte également sur des personnes fragilisées tels que les enfants les handicapés mentaux les personnes âgées, les majeurs protégés. Là aussi l'articulation de l'autonomie et de la vulnérabilité revêt une grande importance surtout quand l'expérimentation proposée offre une dernière chance de guérison à un patient en état de détresse.

Le décret de 1990 a prévu le recours au tuteur qui va consentir pour les malades mentaux alors qu'il a interdit toute expérimentation sur les autres personnes incapables (enfants femmes enceintes et allaitantes).

En contre partie, le même décret n'a pas abordé les cas d'incapacité provisoire (fièvre, traumatisme crânien, coma et autres), les personnes atteintes par ces maladies se retrouveront mal protégées en l'absence d'un représentant légal capable de prendre à leur place des décisions importantes pour leur santé.

Le Comité Consultatif National Français avait proposé dans son avis n°58 sur le consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche que soit mise à l'étude la possibilité pour ces personnes de désigner «un mandataire» chargé d'être l'interlocuteur du médecin ou investigateur au moment ou elle est hors d'état d'exprimer ses choix. Le nom de ce représentant pourrait être indiqué sur le carnet des soins ou mentionné sur les formulaires à remplir au moment de l'admission à l'hôpital.

2- Une protection plus affirmée en faveur de certaines catégories de malades:

Le décret de 1990 fait bénéficier certaines catégories de malades de protections supplémentaires. En effet, son article 2 annonce le principe selon lequel toute possibilité d'effectuer une expérimentation médicale ou scientifique de médicaments destinés à la médecine humaine sur des mineurs, des malades ou déficients mentaux, ainsi que sur des femmes enceintes ou allaitantes est exclus.

Par contre, le même article permet de soumettre les malades ou déficients mentaux à une expérimentation médicale sous certaines conditions. Pour cela, il faudrait que l'expérimentation ait une finalité thérapeutique, soit spécifique à leur maladie ou déficience et doit être consentie par écrit par leur tuteur.

2-1) Les mineurs et femmes enceintes ou allaitantes :

a - Les enfants mineurs :

Il ressort de l'article 2 déjà cité que toute expérimentation sur des enfants mineurs est interdite en Tunisie quelque soit sa finalité thérapeutique ou non.

On est en droit de se demander si une telle solution radicale est réellement protectrice de l'enfant d'autant qu'elle freine sensiblement l'élan du progrès scientifique qui va dans le sens de la préservation de la santé de l'enfant à travers l'adéquation des médicaments avec ses besoins, ce qui permet de mieux cerner sa spécificité biomédicale et d'améliorer le traitement existant. L'illustre Claude Bernard disait à ce propos : « l'enfant n'est pas un adulte en miniature » .

Certes, un bon nombre de raisons d'ordres éthiques et liés à la sécurité sanitaire militent en faveur d'une plus grande protection de l'enfant contre toute expérimentation abusive. Mais cela ne devrait pas, à notre avis, aboutir à son interdiction pure et simple par les textes en vigueur surtout que les différents textes internationaux ont permis de tels essais, à commencer par la Déclaration d'Helsinki.

Il est indéniable que la recherche clinique sur les mineurs doit être réalisée à titre subsidiaire tout en étant limitée aux cas où les essais ne permettent pas d'obtenir par des extrapolations à partir de l'adulte des résultats équivalents. Elle doit être entourée d'un suivi et d'une surveillance plus rigoureuse.

De même, on doit diminuer les essais et risques inutiles par un filtrage plus rigoureux. On devrait bien sûr passer par le consentement du tuteur, qui est généralement le père censé protéger son enfant

En somme, on devrait entourer ces essais de toutes les précautions nécessaires sans pour autant aller jusqu'à les interdire.

C'est dans cette optique qu'on pourra dans un premier temps commencer par modifier les textes en vigueur en autorisant l'inclusion d'enfants dans certains E.C.E dans le cadre de leur traitement considéré le meilleur au moment de l'essai.

Une telle solution privilégie en même temps le souci du bien collectif, de la santé publique et fait en sorte que le traitement contribue au progrès de la médecine .

Par ailleurs, on remarque que le décret de 1990 ne fait aucune distinction entre les mineurs en fonction de leur âge. Cela implique que l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine en Tunisie est interdite sur toute personne n'ayant pas atteint l'âge de la majorité civile -20 ans- tel que stipulé par l'article 7 du Code des Obligations et des Contrats Tunisien.

Or, le COC distingue bien entre deux catégories de mineurs : ceux absolument incapables- qui ont moins de 13 ans- et ceux qui ont une capacité limitée –âgés de 13 ans et plus jusqu'à 20 ans – (articles 5 et 6 du COC .).

Le décret de 1990 devrait s'aligner sur la législation en vigueur et réserver un traitement différencié à ces deux catégories de mineurs. Dans ce sens, la Déclaration d'Helsinki dispose dans son article 25 que lorsque le sujet mineur est en mesure d'exprimer son accord à la

participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

De même la Déclaration de Manille appelle à obtenir la coopération volontaire de l'enfant en fonction de l'âge. Elle présume que les enfants plus âgés sont capables de donner leur consentement éclairé

b- Les femmes enceintes ou allaitantes :

Le décret de 1990 envisage la protection de la femme enceinte ou allaitante d'un angle différent de celui déjà évoqué puisqu'il ne s'agit pas d'un problème lié à la capacité du sujet mais plutôt à l'impact de son consentement sur autrui à savoir son enfant que ce soit au cours de sa conception- femme enceinte- ou après sa venue au monde -femme allaitante.

La spécificité d'une telle situation réside dans le fait qu'outre la nécessité d'entourer la femme enceinte d'une protection particulière, le bébé, incapable de se prononcer sur la question, va subir passivement les retombées du choix fait par la mère .En effet, le consentement de cette dernière peut mettre en cause un être en devenir ou un bébé qu'elle allaite .La société doit en l'occurrence protéger le plus faible cd l'enfant, c'est ce qui fût fait par le décret de 1990 qui a interdit toute expérimentation sur ce groupe de femmes.

Tout en s'accordant sur le caractère noble d'une telle interdiction qui vise à préserver un être en devenir, l'on ne peut s'empêcher de considérer qu'une telle démarche freine, elle aussi, l'élan du progrès scientifique dans le domaine sanitaire.

La Déclaration de Manille de 1981 relative à la recherche biomédicale impliquant des sujets humains a trouvé un compromis à une telle situation à travers le recours à des expérimentations sur des femmes enceintes ou allaitantes mais en les entourant de toutes les précautions nécessaires.

A cet effet, la déclaration suscitée a posé des conditions spécifiques à de tels cas, elle exige que la recherche ne puisse se faire sans finalité thérapeutique et l'interdit systématiquement s'il y a un risque pour le fœtus ou pour le bon développement du nourrisson ou l'aptitude de la mère à le nourrir.

Une telle solution est salutaire puisqu'elle permet d'approfondir la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement avec le minimum de risques pour les patients. Elle pourrait être transposée en Tunisie.

Enfin, il va de soi que la législation ou réglementation devrait accorder au père la place qui lui revient de droit puisque l'enfant n'est autre que le fruit d'une relation matrimoniale dans laquelle la responsabilité du père ne pourrait être méconnue et il serait, donc, préférable que les textes prévoient l'accord du père avant d'entreprendre toute expérimentation sur un enfant mineur.

2-2) Les malades ou déficients mentaux :

Le décret de 1990 ne protège pas uniquement les mineurs et les femmes enceintes ou allaitantes, il préserve également les intérêts des malades ou déficients mentaux.

Les raisons d'une telle démarche de protection plus affirmée en faveur des malades ou déficients mentaux n'ont pas besoin d'être expliquées puisque ses personnes sont malheureusement inaptes à consentir.

Il reste qu'à la différence des mineurs et des femmes enceintes ou allaitantes, le dernier alinéa de l'article 2 a prévu une dérogation en permettant le recours à une expérimentation

médicale si et seulement si elle poursuit une finalité thérapeutique, spécifique à la maladie ou déficience c'est à dire que les malades et déficients mentaux ne peuvent participer à une expérimentation véhiculée dans le seul but de la recherche.

- Le mutisme du texte sur le cas des volontaires sains:

On ne pourra terminer ce paragraphe consacré à la protection des sujets de recherche sans relever le mutisme des textes sur la question des E C sur les volontaires sains.

Certes, ces personnes ne sont pas vulnérable comme c'est le cas pour les catégories suscitées, mais leur participation à des E C mériterait quelques éclaircissements afin d'assurer leur protection.

Tout d'abord, on est en droit d'affirmer que l'interprétation juridique de ce silence observé par le décret de 1990 nous permet de considérer que le recours à une telle expérimentation est possible en application du principe général qui dit que tout ce qui n'est pas interdit est permis.

En effet, le Code des Obligations et des Contrats considère dans son article 559 – figurant dans le cadre des règles générales de droit- que : «Tout rapport de droit est présumé valable et conforme à la loi ,jusqu'à preuve du contraire».

Seulement, l'on ne peut nier l'existence de certaines difficultés d'ordre éthique liées aux risques qu'encourent ces personnes en se soumettant à ces essais d'autant qu'ils sont inclus dans ces expérimentations dans le seul but d'apporter des éléments de connaissances sur un traitement sans en tirer directement de bénéfices.

Il aurait été utile que le texte de 1990 leur mentionne leurs droits et obligations afin de les inciter à participer dans la recherche clinique.

En outre, les dispositions de l'article 3 du décret de 1990 vont dans le sens de l'interdiction de toute expérimentation moyennant une contrepartie pécuniaire.

Dans ses conditions, on est en droit de se demander s'il y a vraiment des volontaires en Tunisie susceptibles d'être intéressés ou attirés par une éventuelle participation à un E C.

Tout en étant conscient que les textes doivent protéger les personnes contre toute forme de commerce et d'exploitation et se trouvent, donc, devant l'obligation d'interdire un quelconque profit tiré du corps humain. Une telle attitude radicale ne peut inciter les personnes saines à se prêter à des E C.

En France, le Code de la Santé Publique prévoit un plafond annuel aux indemnités que pourrait percevoir toute personne saine qui se prête à une recherche biomédicale en contrepartie des désagréments, isolement, stress, suivi médical contraignant qu'elle a enduré durant le déroulement de l'E C.

Une telle solution ne remet nullement en cause le principe de la gratuité, elle tolère simplement une exception pour le cas des volontaires sains se prêtant à des recherches sans bénéfice individuel direct.

Les textes, tout en introduisant cette possibilité de dédommagement, pourraient s'entourer par d'autres garanties pour éviter toute forme de profit tiré du corps humain par la mise en place d'un fichier national comportant le nom des volontaires sains qui ont été soumis à des E C (comme c'est le cas dans plusieurs pays tel que le Canada), ce qui permettrait d'éviter les abus.

I- LA QUALITÉ DES ESSAIS CLINIQUES :

Les conditions dans lesquelles un essai clinique peut être engagé sont précisément définies par l'article 4 du décret de 1990.

Aucune expérimentation ne peut être engagée sur l'être humain :

Si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation pré clinique suffisante.

Si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes.

On peut en déduire que l'autre priorité du décret de 1990, en plus de la protection du sujet, c'est d'assurer la qualité des essais cliniques.

Force est de constater, à ce propos, que la qualité de ses essais constitue sans nul doute une condition indispensable qui garantit à son tour la protection des sujets de recherche .

Certes, la bonne information du sujet, son consentement en bonne et due forme constituent des conditions importantes qui visent à faire prévaloir son autonomie.

Mais ces conditions, tout en étant indispensables, ne se suffisent pas à elles seules pour garantir la meilleure protection des sujets de recherche, elles doivent être complétées par des essais de qualité qui visent à assurer sa sécurité, ce qui ne peut se réaliser qu'à travers des moyens de contrôle renforcé, d'où l'importance du rôle qui devrait être imparti par les textes aux différentes structures qui suivent de près le bon déroulement de l'essai à savoir :

- Le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques.
- Les experts ou investigateurs.
- Le comité technique des spécialités pharmaceutiques.

Les questions qui méritent d'être posées : Est-ce que les textes en vigueur définissent bien ces structures ? Est-ce qu'ils délimitent parfaitement leurs rôles respectifs ?

1- Le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques :

Le cahier des charges, approuvé par l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 28 mai 2001, prévoit l'intervention d'un comité consultatif d'évaluations des essais cliniques. Il exige à cet égard la consultation préalable dudit comité sur les questions suivantes :

Avant d'entreprendre un essai, l'investigateur doit obtenir une opinion favorable écrite et datée du comité concernant le protocole de l'essai, le formulaire de consentement éclairé, les mises à jour apportées au formulaire de consentement, et tout autre document d'information à fournir aux sujets.

L'essai doit être réalisé conformément au protocole ayant reçu l'opinion favorable du comité.

Toutes les modifications introduites sur le protocole pour éliminer un danger immédiat pour les sujets doivent être soumises au comité pour opinion favorable.

En cas d'effets indésirables graves débouchant sur le décès du sujet, l'investigateur doit fournir au comité toutes les informations additionnelles requises.

En cas d'interruption ou d'abandon d'un essai, l'investigateur doit en référer au comité. De même que ce comité peut interrompre un essai en annulant son opinion favorable.

La première remarque qu'on pourrait formuler à ce propos concerne la terminologie employée par le texte dans sa version française : « opinion favorable » du comité, cette expression devrait être remplacée par : « avis favorable » qui correspond beaucoup plus au rôle consultatif du comité.

D'un autre côté, on note la présence d'un certain nombre de zones d'ombre liées au manque sinon à l'inexistence de données autour de ce comité au rôle si important.

Le problème essentiel réside dans le fait que le cahier des charges et ses annexes se contente d'énoncer les différentes étapes qui nécessitent l'intervention de ce comité sans pour autant lever le voile sur la composition de cette structure en elle-même et sur son mode de fonctionnement.

C'est comme si on laissait les destinées de toute l'expérimentation médicale sur l'homme entre les mains d'une structure fantôme puisque depuis la parution de l'arrêté du 28 mai 2001 portant approbation du cahier des charges relatif aux expérimentations médicales ou scientifiques des médicaments destinées à la médecine humaine, aucun texte réglementaire n'est venu fixer sa composition ou les modalités de son fonctionnement d'où l'urgence de prendre un texte dans ce sens. Il y aurait une circulaire traitant cette question.

D'après la jurisprudence du Tribunal Administratif, la circulaire doit se limiter à interpréter les textes juridiques et ne peut, en aucun cas, édicter des dispositions réglementaires au risque d'être illégale.

Or, la circulaire dans ce cas précis est venue réglementer une matière restée sans texte, d'où son aspect réglementaire.

D'autre part, les circulaires ne sont pas opposables aux administrés et aux sujets de recherche ou promoteurs privés, ce qui complique davantage la situation.

A notre avis, il serait souhaitable de s'aligner sur le texte référence qu'est la Déclaration d'Helsinki d'autant que les principes directeurs des bonnes pratiques annexés au cahier des charges appelle les différents intervenants dans les essais cliniques à respecter les principes d'éthique découlant de cette déclaration.

L'article 13 de la Déclaration d'Helsinki stipule à ce propos que l'EC doit être clairement défini dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue... Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur, quant à lui, a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude.

On propose, donc, de changer la dénomination de ce comité consultatif en comité d'éthique pour être conforme aux standards internationaux mais on insistera surtout sur la nécessité d'édicter un texte réglementaire qui définirait sa composition, le mode de sa saisine, le quorum à atteindre pour que ses réunions soient régulières, le délai de réponse aux demandes les modalités de vote la nature de son contrôle c'est-à-dire les critères sur la base desquels il délivre les autorisations de faire ou de ne pas faire un essai clinique.

En outre, ce texte devrait prévoir que l'avis conforme de ce comité soit motivé afin que l'investigateur ou le promoteur connaisse les raisons du refus de son dossier dans le but de rectifier le tir. Ce qui lui permettra de le présenter à nouveau conformément aux exigences du comité.

D'autre part, on ne pourrait concevoir qu'un seul et unique comité d'éthique contrôle la validité de tous les projets en matière d'essais cliniques. Il faudrait songer à multiplier le nombre de ces comités de manière à quadriller tout le territoire en les décentralisant et en les dotant d'une indépendance par rapport aux fabricants et investigateurs.

Enfin, la composition d'un tel comité devrait être pluraliste de manière à permettre la participation de compétences dans le domaine biomédical, mais aussi de juristes, sociologues, philosophes et autres spécialités et éventuellement des représentants d'associations de malades. Ce pluralisme conduit à une diversité des points de vue, source d'enrichissement.

Pour ce qui est de la nature du contrôle exercé, le rôle de ce comité ou plutôt de ces comités serait de vérifier l'existence des pré requis suffisants, la bonne information du sujet et son consentement libre et éclairé. C'est précisément à ce dernier niveau que le rôle du comité prend toute son importance surtout pour certains groupes de malades qui sont dans l'impossibilité de donner leur consentement conformément aux exigences des textes.

Le comité sera, dans ces cas, la dernière soupape de sécurité en faveur des personnes vulnérables. Il constituera l'ultime rempart pour juger du respect des règles d'éthique dans les projets d'E C.

Dans le même sens, le comité contrôlera la pertinence scientifique du projet (méthodologie et conduite de l'expérience), la compétence des experts, l'évaluation de la balance bénéfices/risques pour tout protocole expérimental, l'assurance du fabricant, l'agrément des lieux de recherche).

- Les experts ou investigateurs :

a- Mode de désignation:

Les experts ou investigateurs cliniciens sont obligatoirement des médecins. Ils doivent détenir au sens de l'article 9 du décret de 1990 un diplôme d'état de docteur en médecine et justifier d'une expérience clinique et statistique suffisante.

Toutefois, le texte de 1990 n'énonce pas la durée de l'expérience requise, ni la fonction - le grade administratif - que l'expert doit occuper pour pouvoir postuler à l'exercice de la recherche.

Une telle ambiguïté dans le texte peut être une source de problèmes d'interprétation et peut entraîner des nominations contestables et contestés par les professionnels de la santé.

Plus encore, le texte ne désigne pas une structure appelée à départager les candidats puisque l'article 10 du même décret se contente de disposer que les experts son nommés par arrêté du Ministre de la Santé Publique pour une période de cinq ans renouvelable.

Or, il est improbable qu'en pratique le ministre statue de manière individuelle sur ses cas. Il serait, donc, souhaitable de prévoir dans les textes une structure formée de professionnels de la santé hautement qualifiés — professeurs et maîtres de conférence en médecine — qui aurait pour rôle de soumettre ou de proposer au ministre un classement des candidats selon des critères objectifs fixés par le texte afin de garantir la nomination des meilleurs experts, ce qui constitue une garantie supplémentaire pour une qualité supérieure des E C.

b -Attributions

Il ressort des principes directeurs des bonnes pratiques dans les E C que les investigateurs doivent notamment s'acquitter des tâches suivantes : Consulter le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques pour recueillir son avis avant le démarrage de l'essai, informer avec précision le sujet de recherche et obtenir son consentement éclairé, informer le promoteur du déroulement de l'E C.

Avant de procéder à l'expérimentation, les experts signent un contrat avec le promoteur et à partir de ce moment leur responsabilité est engagée vis-à-vis de lui, ils lui deviennent redevables pour toute violation délibérée du protocole, d'où leur rôle essentiel de veiller scrupuleusement à son respect.

Il ressort des principes directeurs des bonnes pratiques dans les E C que les investigateurs doivent notamment s'acquitter des tâches suivantes : Consulter le comité consultatif d'évaluation des essais cliniques pour recueillir son avis avant le démarrage de

l'essai, informer avec précision le sujet de recherche et obtenir son consentement éclairé, informer le promoteur du déroulement de l'E C.

2- Le comité technique des spécialités pharmaceutiques:

L'article 7 de la loi de 1985 réglementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine précise qu'il appartient au comité technique des spécialités pharmaceutiques d'accepter un médicament, de le rejeter ou de faire procéder à son expertise.

La même loi de 1985 laisse au ministre de la santé publique le soin de fixer par arrêté la composition et conditions de fonctionnement de ce comité. C'est l'objet de l'arrêté du 9 juin 1987 tel qu'il a été modifié le 6 juin 1990.

Le rôle de ce comité technique consiste à proposer au ministre de la santé publique d'accepter un médicament, de le rejeter ou **de faire procéder à son expertise**. Il lui revient aussi de retirer un médicament du marché.

Il découle de ce qui précède que l'intervention de ce comité concerne beaucoup plus l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament que l'essai clinique lui-même. Seulement ce comité peut dans certains cas faire procéder à une nouvelle expertise d'un médicament avant sa mise sur le marché.

Il pourra ordonner l'exécution d'expérimentations additionnelles non faites au cours de l'E C. Ce qui représente une garantie supplémentaire en faveur d'une meilleure qualité des E C puisque le rôle de ce comité technique, tout en étant différent de celui du comité d'évaluation des E C, peut aboutir à la modification de l'E C dont les résultats étaient incomplets.

Ce comité est censé apporter une vue d'ensemble sur toute l'industrie pharmaceutique, il pourra de ce fait demander des éclaircissements supplémentaires concernant l'E C d'un médicament pour décider de sa mise sur le marché ou non.

ESSAIS CLINIQUES ASPECT ADMINISTRATIF

Dalila DARGHOUTH
Ministère de la Santé Publique

L'aspect Juridique et Réglementaire régissant les essais cliniques ayant été exposé
Nous rappellerons que :

- ⇒ Avant d'entamer un essai clinique, les promoteurs et les investigateurs sont tenus de se présenter auprès de la Direction de la Pharmacie et du Médicament afin de recevoir des exemplaires du cahier des charges.

Chacun d'entre eux doit conserver un exemplaire et en déposer un auprès de la DPM après l'avoir signé à la dernière page, avec légalisation de la signature

L'exemplaire déposé à la DPM doit être accompagné des documents suivants :

1. Le protocole spécifique à l'expérimentation
2. Le contrat signé entre les différentes parties participant à l'expérimentation
3. Le formulaire de consentement éclairé
4. La documentation écrite à fournir aux sujets
5. La brochure de l'investigateur

Les promoteurs et les investigateurs des essais cliniques doivent en même temps fournir au Ministre de la Santé Publique les renseignements suivants :

1. L'objet de l'essai clinique
2. Les noms de tous les participants
3. Le lieu où cet essai sera réalisé

Le Ministre de la Santé Publique doit être informé par lettre recommandée avec accusé de réception de la date du commencement d'un essai clinique ainsi que la fin de cet essai.

4. L'accord du comité ou du conseil scientifique de l'établissement où il doit être réalisé
5. L'assurance

(Article 21 du décret n°90-1401 du 3/9/90) qui couvre les experts et les personnes qui prêtent leur concours ou se prêtent à l'expertise contre les recours qui leur seraient intentés ou les dommages qui leur seraient causés à cette occasion.

6. Le contrat signé entre le fabricant et l'expert

Ce contrat doit mentionner que l'expert :

- a pris connaissance des renseignements relatifs au produit à expertiser et des propriétés soumises à la vérification
- A été informé des noms des autres experts auxquels le produit a été confié.

Les experts

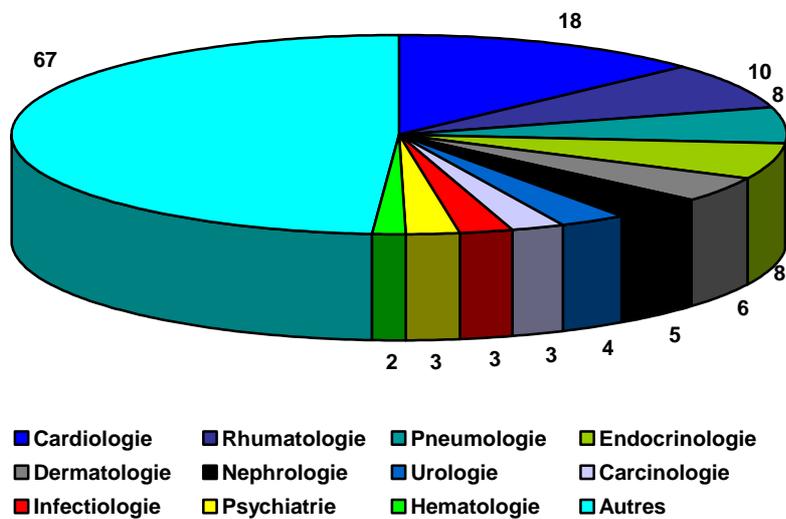
- ⇒ Sont nommés sur leur demande par arrêté du Ministre de la Santé Publique, dans leur discipline pour une période de cinq ans renouvelable

⇒ Ils doivent certifier sur l'honneur par une déclaration écrite n'avoir aucun intérêt financier direct ou indirect même par personne interposée dans la fabrication et la commercialisation des médicaments

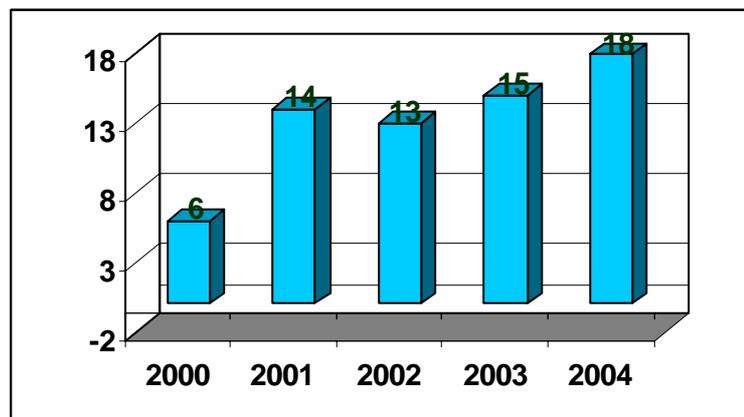
⇒ L'experts et tenu d'avertir le Ministère de la Santé Publique des éventuelles complications apparues en cours d'expertise.

Dans ce cas le Ministre de la Santé publique peut faire opposition à la poursuite de l'exécution de l'expertise

Etat des experts cliniciens par Spécialité

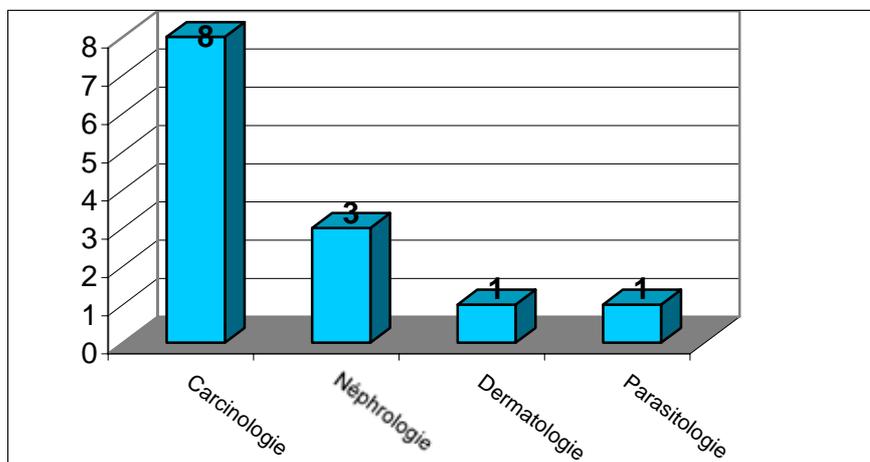


Etat du nombre d'essais cliniques

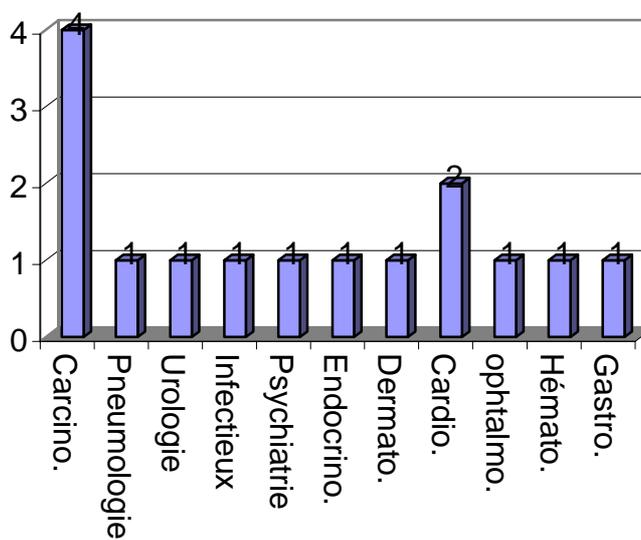


Parution en 2001 du cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.

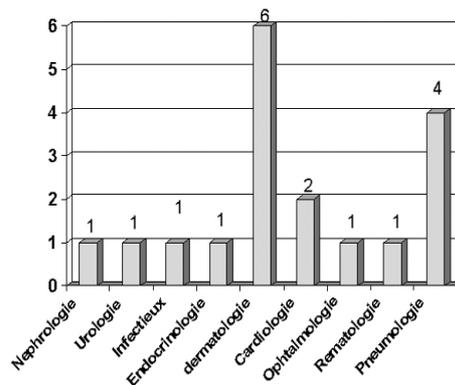
Répartition des essais par année



Année 2002



Année 2003



Année 2004

Les essais cliniques comprennent 4 phases I, II, III, IV

Phase 1 :

But : Connaître le comportement du médicament chez l'homme

- comment il est absorbé
- à quel taux il est présent dans le sang
- comment il s'élimine
- à quelle vitesse etc....

Les essais sont conduits chez des volontaires sains.

Sans bénéfice individuel direct.

Phase 2 :

But : Déterminer les modalités optimales d'administration du produit pour obtenir l'effet escompté.

- voie d'administration, nombre de prises journalières, posologie, etc. ...

Sont conduits le plus souvent chez des malades présentant la maladie que le médicament est sensé traiter.

Avec bénéfice individuel direct

Phase 3 :

But : Confirmer que le médicament

- est bien toléré
- qu'il est bien actif
- Le comparer à d'autres médicaments déjà prescrits dans la même indication

Sont conduits sur un grand nombre de patients.

**Avec bénéfice individuel direct
AMM à l'issue de la phase III**

Phase 4 :

Succède à la mise sur le marché

But : étudier les effets à long terme du traitement

confirmer sa bonne tolérance sur des milliers de personnes malades.

avec bénéfice individuel direct

Les essais cliniques réalisés en Tunisie ont concerné les phases II, III et IV

Echantillons destinés aux essais cliniques

- ⇒ Les documents d'importation sont visés par la DPM dans le cadre du contrôle à l'importation des médicaments
- ⇒ La gestion et le stockage des produits de recherche est sous la responsabilité du pharmacien de la structure où est réalisé l'essai
- ⇒ Les produits de recherche doivent être conservés selon le contrat établi avec le promoteur et conformément aux exigences réglementaires en vigueur

Difficultés

I / Demandes pour des essais non couverts par les dispositions actuelles qui concernent uniquement les médicaments

- ⇒ essais des dispositifs médicaux

Exp: pace maker

- ⇒ Essais de produits cosmétiques

II/ demandes pour essais sur mineurs, nourrissons

Actuellement interdits par la législation Tunisienne (dermato, cosméto)

III/ Comité d'Ethique – Comité scientifique

- Société savante

ETAT DES LIEUX DES ESSAIS DE NOUVEAUX MEDICAMENTS EN TUNISIE : POINT DE VUE DU PROMOTEUR

Philippe UNGER

EURAXI PHARMA - Contract Research Organisation - France

La recherche clinique est devenue internationale, suivant en cela l'évolution des firmes pharmaceutiques. La législation internationale s'impose donc naturellement à tous les pays désireux de s'impliquer dans cette recherche.

Toutefois, cette activité, plus que tout autre, touche des domaines aussi variés que : la morale ; la religion, la politique et l'économie, d'où l'impérative nécessité pour chaque pays d'adapter ces règles à sa propre réalité.

Dans les interventions précédentes, ont été évoqués un certain nombre de points directement liés à l'éthique :

- Expérimentations chez l'enfant et les mineurs.
- Expérimentations chez les personnes dépendantes.
- Etudes de phase I sans bénéfice pour le patient.

Les réponses à ces questions sont de votre ressort et de votre conscience.

Je voudrais personnellement insister sur le côté fonctionnel de la recherche clinique internationale qui aujourd'hui s'impose à tous et dans tous les pays.

LA NAISSANCE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT

Aujourd'hui, trouver de nouvelles molécules relève de l'exploit. Les deux moyens les plus efficaces pour trouver une molécule sont la recherche aléatoire où des échantillons sont prélevés sur des plantes, des insectes, des animaux, puis étudiés en laboratoire. La seconde est la synthèse chimique. Les chimistes, véritables apprentis sorciers, sont aujourd'hui capables d'imaginer l'activité d'une molécule avant de la créer. Les candidates reçues passent des tests de pharmacologie expérimentale sur des micro-organismes ou des cultures de cellules animales. Une première sélection est alors réalisée selon des critères pharmacologiques et toxicologiques, puis des tests sont réalisés sur l'animal. Sur 10 000 molécules testées environ 15 sont sélectionnées pour être étudiées chez l'homme par des essais cliniques et seules une ou deux seront commercialisées ! 5 ans se sont alors écoulés depuis le dépôt du brevet. Les essais cliniques correspondent à l'étude de l'action des futurs médicaments chez l'homme. Ils se déroulent en 4 phases :

La phase I, qui se déroule chez quelques dizaines de volontaires sains, permet de déterminer la **dose maximale** et d'explorer le devenir du médicament dans l'organisme.

La phase II, qui se déroule chez quelques dizaines de malades, permet de déterminer la **dose optimale** pour traiter une maladie.

La phase III, qui se déroule chez quelques centaines à quelques milliers de volontaires malades, permet de vérifier à grande échelle **l'efficacité et la non-nocivité** du traitement. Une commission de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) analyse les données scientifiques obtenues lors des précédentes étapes et autorise ou non la commercialisation du médicament (AMM) selon des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité. Le médicament est alors disponible chez votre pharmacien. C'est le cas de seulement une à deux molécules sur les 10 000 testées initialement !

La phase IV correspond à **la pharmacovigilance**, c'est-à-dire l'étude et le suivi du médicament après sa commercialisation : veille sur les effets secondaires, recherche d'amélioration des conditions d'utilisation, recherche de nouvelles propriétés thérapeutiques.

Pour arriver à cela, il aura fallu entre 7 et 12 ans et un investissement moyen de 530 millions d'euros. Le brevet qui protège le médicament de la concurrence et du générique dure environ 20 ans. On comprend donc facilement l'engouement des promoteurs à réaliser les essais cliniques en un court délai afin d'optimiser la rentabilité du médicament.

LES REGLES DU JEU

La recherche clinique répond à des règles très strictes qu'elles soient législatives, réglementaires ou scientifiques.

- Au niveau international, les BPC-ICH s'imposent pour toutes les études de développement (Bonnes Pratiques Cliniques – International Conference of Harmonisation - Consultation par Internet sur le site www.ich.org)
- Au niveau national, il existe une réglementation mise au point en France par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et en Tunisie par la DPM (Direction de la Pharmacie et du Médicament – site Internet : www.dpm.tn). S'il existe des différences de formes, le fond des réglementations nationales reste identique :
 - Pour qu'une étude clinique soit mise en place, elle doit être éthiquement acceptable. Les Comités d'Ethiques (CCPPRB en France) qui regroupent des personnes de tous horizons, sociaux, culturels et religieux, en décident.
 - La réalisation de toute étude doit se faire dans la transparence et selon la réglementation en vigueur. Pour cela, un dossier doit être remis à la DPM (AFSSAPS en France) qui donne son accord ou non pour la réalisation de l'étude.
 - La recherche clinique est réalisée sous la responsabilité de médecins investigateurs. Outre leur niveau de compétences médicales (médecins experts), ils doivent bien connaître les règles qui régissent la recherche clinique, d'où la nécessité d'une formation spécifique validée.
- Pour prouver l'efficacité et la tolérance d'un nouveau produit, les études doivent répondre à des critères scientifiques et statistiques très précis. Ils sont fondés sur les données recueillies par les investigateurs et un calendrier très précis de ce recueil.

D'où la responsabilité majeure de l'investigateur dans le recueil des données qui doivent être exactes, pertinentes, complètes et exhaustives. Tout oubli, erreur ou incohérence pouvant avoir des répercussions dramatiques pour l'étude. Le monitoring de l'étude est là pour essayer d'optimiser les données recueillies.

L'ORGANISATION SUR LE TERRAIN

Pour participer à la recherche clinique internationale, il faut aujourd'hui :

- des compétences médicales avérées,
- une bonne connaissance de l'anglais,
- une grande disponibilité (monitoring, audits, réunions..),
- une parfaite organisation pour suivre à la lettre les contraintes logistiques de l'étude,
- une écoute permanente du patient et son accompagnement tout au long de l'étude.

Tout cela n'est plus compatible avec le travail isolé de l'investigateur mais impose la mise en place d'équipe de recherche clinique (Study Team) :

- Le médecin investigateur principal comme référent scientifique de l'étude.
- Les médecins investigateurs en charge du suivi médical des patients.
- Les techniciens d'étude clinique (TEC) ou Clinical Study Administrateur (CSA) en charge de la logistique de l'étude et du suivi matériel des patients.
- Les autres intervenants : radiologues, biologistes, anesthésistes, infirmières...

Toutes ces personnes doivent être informées du protocole, formées à la recherche clinique et reconnues comme acteurs de cette recherche.

➤ **Le TEC ou CSA**

Un médecin est fait pour faire de la médecine et n'a que le temps de faire de la médecine.

Tout le reste doit être confié à des personnes dont c'est le travail : ce sont les TEC ou CSA.

Ils sont en charge de la logistique de l'étude et du suivi technique du patient.

La logistique c'est tout ce qui n'est pas la consultation médicale :

- prise de rendez-vous et rappel des RDV de consultation au patients,
- IVRS,
- Documents de traçabilité – accusés de réception,
- Remplissage du CRF (hors données sources),
- Carnets d'auto-évaluation,
- Aide au remplissage des questionnaires et échelles patient,
- Suivi de l'observance des traitements,
- Prise en charge des déplacements du patient,
- Rendez-vous pour examens complémentaires,
- Préparation des dossiers pour le monitoring, etc.

Le suivi du patient permet de répondre à toutes les questions qu'il se pose tout au long de l'étude et qu'il n'ose pas poser au médecin ou n'en a pas le temps. Si l'on veut que les patients acceptent le protocole et ses contraintes, ils doivent devenir des patients « VIP », écoutés et choyés.

➤ **L'information**

Outre l'information du patient indispensable éthiquement et nécessaire pour une bonne adhésion du patient au protocole, l'information de toutes les personnes concernées par l'étude doit être systématique pour éviter une déviation au protocole : infirmières, biologistes, radiologues, psychologues, etc.

Il est nécessaire de les avertir de la participation du patient à un protocole et des consignes spécifiques que ce protocole impose pour la réalisation de leur partie.

➤ **La formation**

La formation à la recherche clinique est une nécessité absolue pour toutes les personnes impliquées dans les protocoles internationaux. Cette formation s'accompagne d'un certificat toujours demandé par les promoteurs.

La formation à la pratique de la recherche clinique comprend la législation, la réglementation, les techniques.

Elle concerne tous les acteurs, investigateurs principaux, investigateurs, TEC.

La formation à la méthodologie de la recherche clinique concernant plus particulièrement les investigateurs.

➤ **La reconnaissance**

Le niveau de perfection demandé aujourd'hui par la recherche internationale nécessite une implication très forte de tous les acteurs de cette recherche. Quoi de plus normal que de reconnaître équitablement tous ces acteurs.

Cela passe par la déclaration « officielle » de tous les acteurs de la recherche, auprès du Comité d'Éthique et des promoteurs.

Déclaration pour leur assurer une couverture par l'assurance promoteur

Déclaration pour bénéficier d'une juste rémunération de leur travail.

Déclaration qui permettra d'enrichir leur CV et leur notoriété en recherche clinique.

De même qu'un contrat financier est signé avec l'investigateur principal, un contrat financier doit être signé avec les co-investigateurs et avec les TEC (ou CSA).

Il s'agit aujourd'hui d'une exigence des promoteurs.

La Recherche Clinique est un vrai métier. Il nécessite de la part de tous ceux qui y participent :

- Une bonne formation pour le connaître ;
- Une bonne compréhension pour en respecter toutes les règles ;
- Une bonne organisation pour apporter les réponses pertinentes.

ETAT DES LIEUX DES ESSAIS DE NOUVEAUX MEDICAMENTS EN TUNISIE : POINT DE VUE DES INVESTIGATEURS

Farhat BEN AYED *, Samir KHALFALLAH *, Amel MEZLINI *, Héla RIFI *, Wided BEN AYOUB *, Mohamed MAAMER **

* Institut Salah Azaïez – Tunis

** Association Tunisienne de Lutte Contre le Cancer (ATCC) - Tunis

I - INTRODUCTION

L'activité d'un chef de service hospitalier, comporte trois missions essentielles : soins, enseignement et recherche. Les essais de nouveaux médicaments entrent donc bien dans ces missions car par leur nouveauté ils peuvent constituer une activité de recherche, leurs résultats permettent d'améliorer le traitement des malades, la démarche de rigueur scientifique exigée par leur réalisation est un bon moyen de formation des étudiants et de l'équipe soignante autour du chef de service. Ils permettent également, dans une certaine mesure, de répondre à l'obligation de connaissance que doit avoir tout médecin.

C'est dans cette optique que nous avons développé dans notre service de médecine à l'I.S.A. une unité de recherche clinique disposant de moyens humains (médecins investigateurs formés) et d'un plateau technique permettant de répondre aux demandes des promoteurs et à nos propres besoins de connaissance et de recherche.

II - ETAT ACTUEL AU SERVICE DE MEDECINE DE L'I.S.A.

Notre unité de recherche clinique dispose de 4 médecins formés et entraînés pour prendre en charge des essais cliniques de phase II et III avec bénéfice individuel direct. Nous pouvons également entreprendre des études sans bénéfice individuel direct à partir de spécimens tissulaires ou cellulaires tumoraux cryopréservés dans notre sérothèque-tumorothèque (voir annexe 1)

III - DEROULEMENT DES ESSAIS

Nos essais se déroulent toujours dans un établissement public hospitalier.

Les essais avec bénéfice individuel direct :

Ce sont des essais de nouveaux médicaments en phase II ou III de molécules originales entièrement nouvelles ou de molécules déjà utilisées dans certaines indications et dont les promoteurs cherchent à évaluer leur possible utilisation dans d'autres indications en oncologie.

Les essais sans bénéfice individuel direct :

Ces essais permettent d'établir un meilleur diagnostic et classification des tumeurs, d'établir les facteurs pronostiques, de déterminer les thérapeutiques optimales et de dépister précocement les rechutes.

Elles permettent également, des échanges scientifiques dans le cadre de projets multicentriques et des études épidémiologiques ou fondamentales, de comprendre la

cancérogénèse par comparaison du tissu sain et du tissu malade, d'établir des fiches d'identité moléculaire des tumeurs, de mettre au point de nouvelles technologies (DNA array, puces ADN etc.)

IV - CADRE ETHIQUE, JURIDIQUE, ADMINISTRATIF

Quel que soit le type d'essai nous veillons toujours :

- à soumettre le protocole en premier lieu à un "Conseil d'Ethique" (voir annexe 2), indépendant de l'investigateur, du promoteur et de l'institution où se déroule l'essai, pour avis. Ce conseil est constitué au sein de l'Association Tunisienne de lutte Contre le Cancer (ATCC);
- à obtenir le consentement libre et éclairé, signé par toute personne acceptant de se soumettre à l'essai, après une explication détaillée fournie par l'investigateur;
- au respect de la déclaration d'Helsinki (adoptée par la 18^{ème} Assemblée Mondiale , Helsinki, Finlande, Juin 1964) et ses divers amendements;
- au respect des exigences réglementaires applicables aussi bien en Tunisie (décret n°90-1401 du 3 septembre 1990 réglementant l'expérimentation médicale et scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. modifié par le décret n° 2001-1076 du 14 mai 2001 instituant le cahier des charges), que dans le pays du promoteur (Loi française n° 88-1138 du 20 décembre 1988 dite Loi Huriet-Serusclat et ses diverses modifications);
- à la fourniture gratuite des médicaments par le promoteur;
- à la prise en charge des examens complémentaires spécifiques à l'essai par le promoteur, au besoin dans un centre privé ne dépendant pas de l'hôpital;
- à l'obtention d'une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur couvrant les risques éventuels aux patients et aux investigateurs participant aux essais;
- au suivi de l'essai par le promoteur en collaboration avec une structure mise en place dans notre service de médecine;
- à la fourniture gratuite par le promoteur de tous le matériel nécessaire à l'étude dans les essais sans bénéfice individuel direct;

V - ASPECT FINANCIER

Pour les essais avec bénéfice individuel direct qui seuls sont actuellement pris en considération par la réglementation tunisienne un contrat signé par l'investigateur et le promoteur est déposé à la Direction de la Pharmacie et du Médicaments avec les autre documents exigés par cette administration dans le cadre du cahier des charges réglementant l'expérimentation médicale et scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. En pratique constante dans la cancérologie à l'I.S.A., quel que soit le type d'étude (avec bénéfice individuel direct ou sans bénéfice individuel direct), l'investigateur signe un dessaisissement de ses honoraires (voir annexe 3), au profit de l'A.T.C.C., ce qui permet à cette association de financer des projets de recherche, aider à la formation des chercheurs et des investigateurs en cancérologie en plus de son activité caritative pour les malades cancéreux et son action de sensibilisation et d'information auprès des citoyen et des pouvoirs publics en matière de cancer.

VI - DISCUSSION ET BILAN

Apport des essais cliniques en cancérologie:

- Formation des médecins investigateurs à la rigueur nécessitée par les essais cliniques
- Actualisation des connaissances sur les pathologies traitées ainsi que sur les produits en cours d'utilisation ou en développement
- Participation aux publications internationales en cancérologie

Cancer du sein (16)

1. Multicenter randomised open label phase III study of FEC-High dose combination chemotherapy supported by subcutaneous Lenograstim (rHuG-GFS) compared to conventional dose FEC chemotherapy in the treatment of non metastatic de novo unilateral inflammatory Breast Cancer. GCF 303.
Chugay-Rhone Poulenc 1994.
2. Double blind, double dummy, randomised, multicenter, 2-arm, Phase III trial comparing Letrozole 2,5mg versus Tamoxifen 20mgas first- line therapy in post menopausal women with advanced cancer.
Novartis Pharma 2000.
3. An open randomised, multicenter, phase IIIb trail comparing 2,5 mg Femara versus 1mg Arimidex as second line therapy in post menopausal women with advanced breast cancer previously treated with anti-oestrogens.
Novartis Pharma 2000
4. Multicenter randomised open label phase III study of FEC-High dose combination chemotherapy supported by subcutaneous Lenograstim (rHuG-GFS) compared to conventional dose FEC chemotherapy in the treatment of non metastatic de novo unilateral inflammatory Breast Cancer. GETIS 3 study.
Chugay-Rhone Poulenc 2000.
5. A multicenter phase III trial of Taxotere and Doxorubicin versus 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in patients with unresectable locally advanced breast cancer TAX IMA 301
Rhone Poulenc 2000.
6. A multicenter phase II randomised trial of Docetaxel, in combination with Doxorubicin or Doxetaxel and Doxorubicin given sequentially as first line chemotherapy for metastatic Breast Cancer TAX IMA 201.
Rhone Poulenc Rorer 2000.
7. Essai non randomisé évaluant l'association Epirubicine-Taxoter (ET) en traitement d'induction (néo-adjuvant) dans les cancers du sein inflammatoires non métastatiques.
Aventis Pharma 2000-2001

8. A multicenter phase II randomised trial of Docetaxel, in combination with Doxorubicin or Doxetaxel and Doxorubicin given sequentially as first line chemotherapy for metastatic Breast Cancer TAX IMA 201.
Rhône Poulenc Rorer 2000.
9. Essai non randomisé évaluant l'association Epirubicine-Taxoter (ET) en traitement d'induction (néo-adjuvant) dans les cancers du sein inflammatoires non métastatiques.
Aventis Pharma 2000-2001
10. Essai non randomisé évaluant l'association Epirubicine-Taxoter (ET) en traitement d'induction (néo-adjuvant) dans les cancers du sein inflammatoires non métastatiques.
Aventis Pharma 2000-2001
11. Etude multicentrique européenne de phase II/III randomisée Oxaliplatine-5Flu(5FU) versus Vinorelbine -5FU dans les cancers avancés ou métastatiques du sein, après échec aux Antra et aux Taxanes.
Debiopharm 2001
12. Vinorelbine + Epirubicine combinationas treatment for locally advanced Breast Phase II study of IV Vinflumine as 2nd line treatment of métastatic Breast Cancer. PM 259 IN 2O1 BO. PM 259 IN 2O2 BO
Pierre Fabre 2002-2003.
13. Phase II study of IV Vinflumine as 2nd line treatment of metastatic Breast carcinoma after failure of anthracycline/taxane based chemotherapy.L000 70 in 206BO
Pierre Fabre 2002-2003
14. Phase II study of IV Vinflumine as 3rd line treatment of metastatic Breast carcinoma after failure of anthracycline/taxane based chemotherapy.L000 70 in 207BO
Pierre Fabre 2002-2003
15. Multicenter Phase III randomized trial comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetaxel (AC→T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetael and Trastuzumab(Herceptin) (AC→TH) and with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab(TCH) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative patients with operable Breast Cancer containing the Her2 alteration. BCIRG 006 TX GMA 302
Pierre Fabre 2003-2004
16. Etude de phase II de Vinflumine administré en perfusion intra-veineuse suite à un échec à une 1ère ligne de traitement à base de Vinorelbine dans le Cancer du Sein avancé. L00070 in 212 BO
Pierre Fabre 2003-2004

Cancers Colo-Rectaux (3)

17. A randomised phase II trial evaluating different schedules of CPT 11 combined with infusional or blus 5 FU/FA as front line therapy for advanced Colorectal Cancer.
Rhône Poulenc Rorer 2000.

18. Essai multicentrique de phase II ouvert, évaluant plusieurs schémas d'administration de l'Irinotecan (Campto) associé au 5 Fluo-Uracile/Acide folinique, chez les patients ayant un Adénocarcinome Colorectal en rechute et/ou métastatique en 1ère ligne thérapeutique.

Aventis Pharma 2002.

19. Multi-centre phase III randomised trial comparing fortnightly Irinotecan plus infusional 5-Fluorouracil modulated by Leucovorin-CPT 11+De Gramont regimen to monthly bolus 5 Fluorouracil modulated Leucovorin-Mayo clinic regimen as adjuvant chemotherapy in high risk stage III (N2) Colon Cancer. (Fluorouracil-Leucovorin-Irinotecan-Colon cancer-adjuvant therapy: FLICA)

Adventis Pharma 2002.

Autres (5)

20. Protocole « Pamidronate versus Zolédronate » dans les hypercalcémies malignes.
Novartis Pharma 1999.

21. A biocomparability study of Alkeran (Melphalan) in patients with multiple Myeloma Ovarian Cancer, Breast Cancer or other solid tumors for which Alkeran has activity.
Glaxo Wellcome 2000.

22. Essai multicentrique de phase II évaluant en néoadjuvant l'association Docetaxel plus Cisplatine chez les sujets atteints d'un Carcinome indifférencié de type Nasopharygé (Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type = UNCT)
Aventis Pharma International 2002.

23. A Phase III study of radiation therapy with concurrent Docetaxel versus radiation alone in non- small cell lung stage IIIA/B. Oslo study – XRP6976/6004
Aventis Pharma 2002-2003.

24. Essai randomisé phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance de Miconazole dans le traitement des Candidoses Oropharyngées post radiques des Cancers de la tête et du cou. BA/2002/01/02.
Bio-Alliance Pharma 2003.

Projets de recherche (8)

1- Étude Internationale de l'Épidémiologie Environnementale et Génétique du cancer du nasopharynx en collaboration avec le CIRC Lyon OMS.(2001-2004).

2-Étude du cancer inflammatoire chez la femme jeune - the university of Texas MD ANDERSON CANCER CENTER USA –2005.

3-Étude sur les marqueurs sériques du cancer du sein- Pierre Fabre 2003.

4-Projet de quantification de l'ADN du virus d'Epstein-Barre chez des patients atteints de cancer du nasopharynx -2004.

5-Étude du syndrome de Lynch et de la polypose adénomateuse familiale du colon en Tunisie. HCN- ISA -2005.

6-Congélation de sérum et des tumeurs dans le cadre de la consultation d'oncogénétique 2004.

7- Étude épidémiologique et moléculaire du cancer du poumon primitif en Tunisie - DEA en génétique et biologie moléculaire de Melle Meryem RABHI faculté des sciences de Tunis. 2004.

8- Étude sur la prédisposition héréditaire au cancer du sein chez des patientes tunisienne. DEA en génétique et biologie moléculaire de Melle Wafa TROUDI faculté des sciences de Tunis. 2003.

- Contribution à la participation de la Tunisie à l'effort de recherche internationale de haut niveau en cancérologie

VII - CONCLUSION

- C'est le patient qui doit rester le principal bénéficiaire des essais clinique.
- C'est la protection du patient qui doit être la préoccupation de toutes les considérations éthiques mises en œuvre par la réglementation des essais cliniques.
- C'est toujours l'éthique qui doit prévaloir sur les aspect administratifs dans les essais cliniques.

Annexe 1

Sérothèque - Tumorothèque

DEFINITION ET HISTORIQUE

- Définition : Banque de spécimens tissulaires ou cellulaires tumoraux cryopréservés.
- But : préserver la possibilité de réaliser des analyses tissulaires et des analyses moléculaires fiable sur tout prélèvement tumoral.
- Créée en 2002 (la coopération Tuniso-italienne).
- Service de médecine Institut Salah Azaïz
(Pr Farhat Ben Ayed)

EQUIPEMENTS

- pièce fermant à clé, climatisée avec un système d'alarme
- Utilisation du ARN later (intégrité de l' ARN et de l'histologie de la Tumeur) 1
semaine à 25°C / 1 mois à + 4°C / à l'infini à -20°C ou -80°C

LOGISTIQUE - INFORMATIONS MINIMALES:

- l'établissement + nom du médecin responsable.
- Information concernant le malade (NOM+N°DOSSIER+N°TEL)
- Identification du prélèvement
- Éléments de gestion pour chaque prélèvement
- Traçabilité du prélèvement (documents écrits parfaitement archivés)

BILAN QUANTITATIF

Tumeurs : 206

fragments: 618

sérum : 359

tubes: 687

ADN : 100

COMITE SCIENTIFIQUE

- Mission:
évaluation scientifique et sélection des projet de recherche clinique
- Composition:
2 oncologues
2 histologistes
Un Docteur ès-Sciences
Un gastro-entérologue
Une généticienne

LE POINT SUR LES TEXTES LEGISLATIFS (français)

Dans 3 circonstances le consentement du malade doit être recherché:

- Consentement à l'acte médical (prélever les tissus ou organes).
- Consentement pour la participation à des recherches biomédicales (loi Huriet-Sérusclat de 20 décembre 1988).
- Consentement du don d'organe ou de cellule dans un but thérapeutique (loi n°94-654 DU 29 juillet 1994).

- L'archivage des fragments congelés n'est régi par aucun texte de loi !
- La loi « informatique et liberté » n°78-17 du 6 janvier 1978 concerne les traitements automatisés de données directement ou indirectement nominatives.
- L'article L145-15 Du Code de La Santé Publique définit les conditions dans lesquelles peuvent être réalisée une analyse génétique.
- L'importation et l'exportation des tissus congelés à visée scientifique sont régies par le décret n° 96-327 du 16 avril 1996.

Annexe 2

Conseil d'Éthique - ATCC

Conseil d'éthique de l'Association Tunisienne de lutte Contre le Cancer (ATCC) constituée de personnes qualifiées indépendantes de l'investigateur, de l'institution I.S.A où s'effectue la recherche et du promoteur.

- Mission: examiner les protocoles d'essais cliniques et les projets de recherche et donner un avis à l'investigateur.
- Composition:
 - Un médecin interniste
 - Un Docteur ès-Sciences
 - Un professeur de philosophie
 - Un juriste
 - Une sociologue
 - Un infirmier

Annexe 3
Modèle de dessaisissement d'honoraires

**FORMULAIRE DE DESSAISISSEMENT D'HONORAIRES
AU BENEFICE D'UNE ASSOCIATION**

ENTRE:

Monsieur le Professeur Farhat BEN AYED
Chef de Service d'Oncologie Médicale
Institut Salah Azaïz - Bab Saadoun
1006 Tunis – TUNISIE

ET:

L'Association Tunisienne de Lutte Contre le Cancer
Immeuble SNIT, Boulevard du 9 Avril 1938
B.P. 173
1006 Tunis - TUNISIE

Ci-après dénommée: l'ASSOCIATION

Le Professeur Farhat BEN AYED a accepté d'effectuer, à la demandeagissant au nom et pour le compte du laboratoire promoteur, des travaux de recherche objet de l'étude intitulée :

""

Et ayant fait l'objet d'une convention de recherche biomédicale rédigée en date du

Le Professeur Farhat BEN AYED déclare se dessaisir définitivement, au bénéfice de l'ASSOCIATION qui l'accepte expressément, du montant de ses honoraires, soiteuros par observation complète évaluable, pour son activité d'Investigateur.

Rédigé à le en trois (3) exemplaires originaux, (un pour l'Investigateur, un pour l'Association et un pour le promoteur.....).

Professeur Farhat BEN AYED
L'Investigateur
.....

Pour l'ASSOCIATION
.....

Date:

Date

ETHIQUE ET ESSAIS CLINIQUES EN TUNISIE :
POINT DE VUE DES INVESTIGATEURS :
EXPERIENCE DE L'INSTITUT NATIONAL DE NEUROLOGIE :
EXPERIENCE DE LA LEGALITE ILLEGALE.

Mounir KEFI, Rim AMOURI, Fayçal HENTATI
Institut National de Neurologie

Les essais cliniques représentent la section Humaine du développement d'un médicament. De la phase I à la phase III, les recherches entreprises chez l'homme conduiront à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par définition l'essai clinique soulève d'importantes questions d'ordre moral tant globales (il est immoral de se servir de l'être humain comme support d'une recherche) que ponctuelles (chaque étape de l'essai et de sa réalisation doit être confrontée à sa dimension éthique). En Tunisie les essais cliniques sont actuellement réglementés et officiellement très encouragés. La participation des équipes tunisiennes à des essais cliniques internationaux constitue une reconnaissance internationale de l'efficacité et le savoir faire tunisien. En outre la participation des équipes tunisiennes à de tels projets constitue une opportunité de mise à un niveau international de ces équipes.

A l'Institut National de Neurologie de Tunis, nous avons commencé les essais cliniques depuis 4 ans. Nous nous proposons dans cet exposé, de soulever les problèmes rencontrés sur le terrain en tant qu'investigateurs.

1. les démarches

Pour commencer, une demande d'essai clinique comprenant les documents suivants est adressée à la direction de la pharmacie et du médicament du Ministère de la Santé Publique :

- Cahier de charge signé. (Une signature légalisée du promoteur et de l'investigateur principal est nécessaire).
- Protocole spécifique au projet.
- Avis du comité d'éthique.
- Contrat signé entre le principal investigateur et le promoteur du projet.
- Contrat signé entre l'Institut National de Neurologie et le promoteur du projet.
- Formulaire de consentement éclairé des patients.
- Documentation écrite aux patients.
- Résumé des caractéristiques du produit.
- Manuel d'instruction à l'investigateur.

Le **cahier de charge** signé constitue le document officiel de l'acceptation. Toutes les pages de ce cahier doivent être signées par le promoteur et le principal investigateur. L'acceptation de ce cahier de charge se résume à un tampon du ministère sur ses différentes pages. L'utilisation de ce cahier est difficile en pratique en tant que document officiel. Nous pensons qu'une attestation d'acceptation est nécessaire. Une telle attestation permettra à l'investigateur a l'utiliser pour ce qui, est de droit dans un esprit de transparence et de sérénité. A titre d'exemple, le **contrat signé entre le principal investigateur et le promoteur du projet** nécessite l'ouverture d'un compte bancaire spécifique au projet. L'ouverture d'un compte bancaire spécifique au projet nécessite une attestation d'acceptation du Ministère de la Santé Publique, qui n'existe pas !

Le **contrat signé entre l'Institut National de Neurologie et le promoteur du projet** se heurte à une incompréhension et une méconnaissance de la loi par la direction générale de l'institut national de neurologie. Pour l'administration, qui se base sur des textes législatifs concernant les fonctionnaires de l'état la conduite de tel projet est illégale. Cette ambiguïté donne l'impression aux investigateurs de travailler dans *une illégalité légale*. S'agit il d'un conflit entre textes législatifs ou un abus de pouvoir administratif ? Aucune réponse n'a pu être obtenue à cette question. Actuellement le déroulement des essais se fait dans une atmosphère de marchandage administratif peu enviable.

2. Le consentement éclairé

L'obtention du **consentement éclairé des patients** est une étape obligatoire et importante mais nécessitant une réflexion sur les conditions de l'obtention de ce consentement éclairé à signer. En effet, notre expérience nous a montré combien il était facile d'obtenir ce consentement de malades qui veulent que leur médecin décide pour eux. Mais, très vite nous avons été confronté à des patients qui refuseront par la suite de poursuivre l'essai. C'est pour cela que nous avons décidé de choisir pour les essais, des patients les plus instruits possible. Nous demandons à ces patients une semaine de réflexion pour lire et comprendre le consentement éclairé avant de le signer, tout en insistant qu'il n'y aura pas de sanctions si le patient refuse de participer.

3. Le comité d'éthique de l'hôpital

Une autre difficulté rencontrée est celle du **comité d'éthique de l'hôpital**. Ce comité est composé de médecins de spécialité différente entre lesquels règnent le plus souvent des malentendus personnels ou professionnels ou parfois des conflits d'intérêts. L'approbation de l'essai clinique par ce comité d'éthique dépend plutôt de l'état des relations entre l'investigateur principal et les membres de ce comité plutôt que du projet lui-même. nous avons été confronté à des difficultés dans les différentes procédures avec par exemple, refus de se réunir, refus de donner un avis ou même de demander des explications par certains membres du comité. Sur ce point, nous proposons la formation de comités d'éthiques régionales qui seraient indépendantes des structures hospitalières où vont se dérouler les essais cliniques et qui ne vont étudier que l'aspect éthique de ces essais.

4. Envoi des échantillons

Enfin, la dernière difficulté est d'ordre logistique qui intéresse l'**envoi des échantillons sanguins à l'étranger** qui doit avoir lieu le jour même. Ceci impose la nécessité d'une structure adéquate pour assurer la manipulation et la préparation des échantillons, ainsi qu'une coordination entre l'investigateur-clinicien, l'investigateur-biologiste et le transporteur. Responsabiliser les patients est un temps capital pour le bon déroulement de cette étape.

DROIT COMPARE : NORMES ET PRATIQUES

Amel AOUIJ MRAD

Professeur à la Faculté de Droit et des Sciences Politiques de Tunis.

"Chaque homme porte la forme entière de l'humaine condition"¹. Tout homme, tout unique qu'il soit, est à la fois fragile et précieux. Le même homme est aussi téméraire et égoïstement désireux de savoir et découvrir toujours plus, fut-ce au détriment d'autrui. Dans ce cadre, la recherche et les essais de nouveaux médicaments sur l'homme, s'ils peuvent apparaître comme étant immoraux² n'en sont pas moins nécessaires pour la progression de la médecine. Axel Kahn³ rappelle à juste titre les folies commises par les hommes, tout au long des siècles derniers, en toute bonne foi, et toujours en espérant mieux comprendre: depuis Frédéric II Hohenstaufen jusqu'à Pasteur en passant par Ehrlich ou Jenner, le triste mot de la fin (?) étant celui de Mengel et de Hörlein, qui réveillera brutalement le monde entier à l'absolue nécessité de normes universelles pour encadrer tout essai mené sur l'homme. D'ailleurs, la fâcheuse habitude de qualifier de tels essais de "thérapeutiques" "frôle l'abus de langage"⁴.

C'est dans cet état d'esprit de crainte de l'homme lui-même que fut élaboré le Code de Nuremberg, et quelques années plus tard la Déclaration d'Helsinki de 1964, plusieurs fois modifiée: dans le but de poser le minimum logique de protection face aux risques naturels mais toujours graves et imprévisibles des essais médicamenteux de l'homme sur ses semblables. Ne s'agit-il pas là d'une éthique minimale universelle? Ces textes ne sont d'ailleurs pas les seuls ayant pour objectif: l'on peut y rajouter la Déclaration de l'Association Médicale mondiale, la Convention Européenne pour la protection des droits de l'homme (...)⁵, la proposition de directive du Parlement européen et du Conseil relative aux bonnes pratiques dans la conduite des essais cliniques des médicaments à usage humain⁶. Se trouverait ainsi vérifiée la thèse de Hegel selon laquelle les libertés humaines ne peuvent être laissées à elles-mêmes. Le besoin de balises est réel et justifié. Un délicat équilibre doit être à tout prix trouvé entre les intérêts de la science et de la société et le bien-être et la dignité des sujets d'expérience. Le principe de libre recherche scientifique, que l'on trouve consacré par exemple dans l'avis numéro 10 du Groupe européen pour l'éthique de la science et des nouvelles technologies doit être régulé par le droit à l'information du malade, lato sensu, par son libre consentement, par la préservation de son intégrité et de son intimité⁷. Il s'agit bien là d'une régulation du progrès médical⁸.

¹ Montaigne, Essais, III, 2.

² Le professeur Jean Bernard écrivait: "La méthode des essais comparés est à la fois moralement nécessaire et nécessairement immorale".

³ "Et l'homme dans tout ça?", NiL éditions 2000.

⁴ H. Edgar et R. Cruz-Coke: Considérations éthiques sur l'accès aux traitements expérimentaux et à l'expérimentation sur des sujets humains. Actes de la quatrième session du CIB. Octobre 1996, volume I, page 42.

⁵ ...et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, élaborée dans le cadre du Conseil de l'Europe le 19 novembre 1996.

⁶ Du 3 septembre 1997, ayant pour but le rapprochement des cadres juridiques des Etats membres.

⁷ Voir l'article 16-IV de la Convention des droits de l'homme du Conseil de l'Europe.

⁸ Louis Dubouis, Conclusions du colloque "Progrès médical et droit européen". Publié par la Documentation française-CERIC, 1999, page 101 et s.

Ces textes internationaux ne sont pas les seuls: s'y rajoutent tous les textes internes, propres à chaque pays, dont certains constituent la base de notre présente étude. Des avis de comités d'éthique nationaux nous apparaissent également comme étant fondamentaux, comme l'avis n°2 du comité français relatif aux nouveaux traitements chez l'homme⁹. L'approche comparative en ce domaine comme en bien d'autres s'imposait à nous. Il nous fallait nous situer, à l'aube de recherches et d'essais, par rapport aux autres plus avancés et donc plus expérimentés: le droit doit évoluer et s'améliorer. Les expériences étrangères ne peuvent être qu'enrichissantes et pour bonne part transposables.

De quels pays parleront - nous ? La richesse de leur expérience, sa transposabilité, son apport, nous ont guidé, presque naturellement d'abord vers la France, puis vers la Belgique, le Canada, les Etats Unis, la Suisse, complétés par la législation européenne.

Ces expériences révèlent des points communs qui sont importants; certaines cependant consacrent des exigences supplémentaires, sous forme de procédures plus affinées, que les autres. Toutes se révèlent perfectibles et elles peuvent être étudiées sous leur double angle structurel (I) et fonctionnel (II).

I – LE GARDE FOU INSTITUTIONNEL

Les expériences étudiées nous révèlent l'importance d'un organe spécialement institué à l'effet de protéger les hommes qui se prêtent à des essais de nouveaux médicaments, qu'ils soient sains ou malades. Il s'agit des comités d'éthique locaux, différents du comité d'éthique existant au sein des structures hospitalières. La rédaction des textes de référence étant élaborés par une instance centrale supérieure¹⁰, le Comité national d'éthique étant chargé d'émettre un avis¹¹ et le rôle clé revenant en fin de compte à des instances locales, totalement indépendantes.

1°) La place privilégiée de l'instance locale

Evoquer la "place privilégiée" laisse comprendre que cette place est justement partagée par d'autres instances. En effet, dans tous les pays étudiés, existe une superposition de structures compétentes en matière d'essais de nouveaux médicaments sur l'homme. Chaque structure a un rôle fondamental mais qui lui est propre.

Cette exigence d'un organe spécifique, chargé de contrôler d'une manière très pointue, l'application des protocoles est parfois même la contrepartie obligatoire pour l'obtention d'une subvention ou d'une publication de travaux. Elle est clairement exigée par la directive européenne de 2001, relative aux bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain¹².

⁹ Du 9 octobre 1984.

¹⁰ Exemple: la Food and Drug administration ou encore la Commission pour l'Union Européenne.

¹¹ Exemple: le CCNE en France.

¹² Directive 2001/20/CE du Parlement et du Conseil, détaillée par la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005. La directive 2001/20/CE innove en abandonnant la précédente distinction avec ou sans bénéfice individuel direct et en la remplaçant par le couple bénéfice/risque.

Ces comités disposent du rôle clé dans la conduite des essais de nouveaux médicaments sur l'homme, du fait essentiellement de leur neutralité et de leur indépendance.

Une constante importante nous semble être l'obligation de les instaurer par un **texte législatif**. Pourquoi une loi? Il nous semble que dans un monde où le pouvoir réglementaire, par facilité, technicité ou renonciation, envahit le quotidien textuel, la loi, texte encore paré malgré ses vicissitudes et sa désuétude relatives¹³, de l'aura de la toute théorique approbation nationale et des avantages du débat public. Comme en **Allemagne** où la loi du 9 août 1994 oblige à recourir à un comité d'éthique avant toute expérimentation de médicament. Avant cette date, les médecins considéraient déjà que l'avis d'un comité indépendant, avant la mise en route de tout protocole d'essai, était une obligation déontologique, ce qui a sans doute rendu plus naturelle l'application de la loi. Il y a eu une sensibilisation profonde et mûrie à l'existence d'un organe spécialisé que l'édition d'un texte législatif est venue formaliser. Au **Royaume Uni**, cette obligation est déjà ancienne puisque le Medical Research Council l'instaura pour la première fois en 1962, tandis que le Federal Research Act **américain** l'exige depuis 1974¹⁴.

Quant aux autres organes et à leurs rôles respectifs en matière d'essais de nouveaux médicaments, les situations sont variées. Ainsi, aux **Etats Unis**, il y a superposition entre d'une part le Département de la Santé et la Food and Drug Administration et d'autre part le comité régional d'éthique et les conseils locaux. Les premiers ont un rôle de police générale et d'orientation, les seconds un rôle réellement d'application ponctuelle, plus éthicien. Ce sont eux qui, au cas par cas, sont chargés de dire si le projet est éthiquement acceptable. Cette superposition laisse apparaître parfois une indépendance séduisante. Ainsi au **Royaume Uni** où, se situant à la suite du Ministère de la Santé Publique et du Medical Research Council (à qui ils délivrent les avis), les comités locaux ont parfaitement le droit de ne pas se conformer aux guidelines du ministère de la santé publique.

2°) Les caractéristiques fondamentales de l'organe

L'avis numéro 6 du Conseil de la recherche médicale canadien de l'année 1978 insiste sur le fait que le comité d'éthique doit être permanent et pluridisciplinaire, c'est-à-dire comporter un grand nombre de profanes et le plus éloigné possible de l'investigateur. Nous retenons donc que les caractéristiques fondamentales de l'organe reposent sur l'indépendance, la représentativité et l'expertise de ses membres.

Les expériences étudiées révèlent en effet une totale indépendance organique du comité local. Cette indépendance se manifeste par rapport au promoteur d'abord et au pouvoir de l'argent; par rapport à l'investigateur ensuite et au pouvoir médical; par rapport à la direction de l'hôpital dans lequel doivent avoir lieu les essais et donc par rapport au pouvoir administratif.

Ensuite, les membres de l'instance locale sont réellement représentatifs. Ainsi, aux **Etats Unis**, cette instance locale voit sa composition précisément fixée doit comprendre

¹³ Pour les raisons que nous venons d'évoquer.

¹⁴ Tant pour les recherches effectuées aux Etats Unis qu'à l'étranger par des institutions américaines.

au moins cinq membres, dont obligatoirement un non médecin, une personnalité extérieure et un citoyen, chacun ayant un rôle différent et important à jouer. Lorsque l'essai est destiné à des catégories vulnérables (comme les femmes enceintes ou une minorité raciale...), celles-ci devront y être représentées. Il en est de même lorsque les essais doivent être menés sur des prisonniers, des mineurs ou encore qu'ils concernent les fécondations in vitro. Sa composition, même permanente, doit refléter la diversité culturelle et raciale. Certains de ses membres du comité d'éthique local doivent être des experts et ce, afin de pouvoir évaluer les protocoles de recherche.

On peut s'interroger sur le pourquoi de toutes ces exigences cumulatives dans des pays structurellement plus avancés que nous en un domaine sensible. En fait, expertise et indépendance constituent les fondements des pouvoirs qu'ils détiennent, dont celui d'être à même de s'assurer de l'existence de risques encourus et de bénéfices attendus, ou encore de l'existence d'une protection assurée du sujet, du recueil de son consentement éclairé. Il doit pouvoir suivre le déroulement de chaque expérience avec au moins un examen annuel¹⁵. Ces derniers nous apparaissent donc axés autour des points suivants: lecture critique des guidelines et pouvoir de révision, pouvoir de rejet des protocoles même déjà approuvés et ce, pour des raisons éthiques, et enfin pouvoir de suivi de l'expérimentation. Si l'expérience doit s'étaler sur plusieurs années, il faut – aux **Etats Unis** par exemple – représenter une nouvelle demande d'autorisation chaque trois ans.

II – LE GARDE FOU TEXTUEL

L'expérimentation de nouveaux médicaments doit s'effectuer selon des règles strictes, claires et préexistantes. Ces règles sont toutes contenues dans le protocole de recherche. Nous allons découvrir que si leurs auteurs varient, par contre l'exigence de leur strict respect est uniformément reconnue.

1°) L'élaboration des règles

Une constante existe: l'exigence de l'écrit et ce, tant pour l'information du malade ou du volontaire que pour le recueil de son consentement; le devoir d'information est ici absolu. Les guidelines doivent donc être clairement rédigés : il y va de leur lisibilité. Cela amène à savoir quelle autorité les rédigera. Les solutions sont variées.

En **Belgique**, c'est l'investigateur lui-même qui fournit au comité d'éthique le protocole de l'expérimentation et une série d'informations. C'est sur cette base que le comité statuera¹⁶, sachant qu'il peut refuser ou modifier ledit protocole. On considère que le fait d'être capable d'introduire un protocole complet est déjà signe de la qualité éthique du projet de recherche. Ici, comme ailleurs, le comité examinera prioritairement la légitimité de la recherche proposée, la sécurité des sujets se prêtant à l'expérience et la procédure de recueil de leur consentement éclairé¹⁷. Mais il ne faut *pas se leurrer, et*

¹⁵ Voir C. Byk et G. Mémeteau: Le droit des comités d'éthique. Op. cit. page 238.

¹⁶ A la majorité des présents.

¹⁷ Voir A. André: L'expérimentation humaine et l'ordre des médecins. In: Les comités de la recherche biomédicale...page 72. Englert, page 81.

rechercher derrière tout protocole, si clair soit-il, "la volonté de masquer le diagnostic ou encore de minimiser les contraintes ou effets adverses"¹⁸.

En **Suisse**, c'est l'Académie suisse des sciences qui en est chargée; aux Etats Unis, c'est le ministère de la Santé publique; au Canada, la Commission de réforme du droit, suivant en cela les directives du Medical Council Research. Il en est de même en **France** où la loi Huriet exige une information complète et sincère des individus. Un document bien rédigé facilitera la communication entre l'investigateur et le patient. Il faut toujours, cependant, qu'il soit revu et accepté.

Enfin, la directive 2001/20/CE est aussi très claire et réitérative sur cette obligation d'information du sujet, sain ou malade: elle définit le consentement éclairé, le pose comme condition à l'expérimentation, en énumère les cas particuliers (incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal, mineur...).

2*) *Le respect des règles*

Les contrôles exercés sur les essais doivent être bien réels: la marge à ne pas dépasser doit pouvoir être toujours bien vite ramenée. Ainsi, le comité local doit notamment avoir pouvoir pour réviser à tout moment les guidelines ; la communauté médicale et scientifique doit être tenue informée des résultats des essais: la publication constituera ici une forme de contrôle transparent.

Malgré toutes ces précautions les observateurs laissent toujours poindre leurs craintes que ces contrôles soient pour large part formels et relèvent que l'aspect financier des essais soit toujours occulté puisque vu uniquement sous l'angle du dédommagement. D'une manière générale, nous avons relevé que c'est le comité d'éthique local qui est chargé du respect des règles élaborées. Ainsi, en **Belgique**, tout incident survenu au cours du déroulement des essais doit lui être signalé et il dispose d'énormes pouvoirs de suspendre ou de retirer l'autorisation accordée et d'en avertir le ministère de la Santé. Il joue donc le double rôle de contrôleur et de *relais*.

Deux actes, intimement liés au déroulement même de l'essai pose de graves problèmes éthiques aux Etats : l'utilisation du double aveugle avec recours au placebo et le tirage au sort pour savoir justement quelles personnes bénéficieront réellement du traitement à l'essai. Ces deux actes, pourtant indispensables au déroulement de l'essai, demeurent difficilement avouables.

Aucune solution valable ne semble avoir ici été trouvée si ce n'est celle-ci justement déchirée entre son cynisme et son objectif aveuglement.

Mais d'autres devoirs éthiques semblent être correctement atteints dans les procédures des pays étudiés, et notamment celle de traiter l'homme malade avec égards: partout nous avons relevé l'exigence et le respect de l'information. Il est du devoir du médecin de se mettre à son niveau et lui expliquer la totalité des contraintes du traitement auquel il va se soumettre – surtout si c'est un volontaire sain

¹⁸ F. Beaufils: Information et consentement. In "Les comités de recherche biomédicale", op.cit page 171.

– ainsi que de faire un équilibre sincère entre ces contraintes et les bénéfices escomptés. C'est bien un risque minimal qu'il s'agit là de dégager.

L'exemple **américain** nous révèle ainsi des personnes sensibles surprotégées: prisonniers, mineurs, et femmes se prêtant à des fécondations in vitro: un nombre important de garanties supplémentaires se mettent alors en place pour elles.

De même, si le risque encouru par le fœtus dépasse un minimum ou que les conditions initiales de l'essai ne sont plus respectées, alors l'Etat refait son apparition avec les "ethics advisory board" (15 membres). Le même Etat est d'ailleurs toujours présent lorsque la situation dépasse un certain seuil de gravité.

Enfin, les investigateurs peuvent voir leur responsabilité pénale engagée en cas de dérives. La loi Huriet-Sérusclat du 20 novembre 1988 est à cet égard édifiante avec pas moins de sept articles relatifs à celle-ci, prévoyant des peines pécuniaires et d'emprisonnement.

L'on en arrive à se demander si finalement la protection ne s'intéresserait pas davantage aux chercheurs qu'aux sujets; pis encore: si nous ne sommes pas en train d'instaurer une éthique de la protection du sujet plutôt qu'une éthique de la responsabilité. Cependant, malgré tout ce qu'on peut en dire, malgré leurs insuffisances, il est positif que tous ces textes existent. Il est bon que corresponde, à une reconnaissance désormais universelle des connaissances scientifiques, une reconnaissance tout aussi large des notions juridiques et des règles éthiques de base dans la conduite à tenir lors des essais de nouveaux médicaments sur l'homme.

***DES IMPERATIFS ETHIQUES AUX REGLES JURIDIQUES :
APPROCHES PHILOSOPHIQUES SUR LES ESSAIS CLINIQUES***

LES ESSAIS CLINIQUES : BREVES REFLEXIONS PHILOSOPHIQUES

Mohamed Khéreddine BASLY

Universitaire, Chercheur - Docteur en philosophie, Faculté des Lettres et Sciences Humaines, Sousse.

Notre approche n'a pas pour projet d'instaurer entre la science et l'éthique une dichotomie irréversible due à deux visions opposées et irréductibles l'une à l'autre de la réalité humaine, mais s'évertue humblement à tenir un langage de l'approfondissement. Elle récuse tout dogmatisme scientiste en matière de connaissance de l'homme qui reste en définitive simpliste et indûment réducteur. Nous ambitionnons de justifier la possibilité de vérité d'une perspective où science et éthique cessent d'être deux discours discordants pour progressivement s'affirmer solidaires. Ceci implique que la vérité de l'homme relève d'une logique de convergence que l'on pourrait qualifier positivement d'éclectique et non péjorativement de syncrétique, où la science et l'éthique demeureraient en permanence ouvertes et attentives l'une à l'autre.

Dans un dialogue avec l'homme de science Albert Delaunay, le penseur et essayiste Pierre-Henri Simon affirmait déjà que « le mouvement scientifique actuel » est porteur d' « un aspect de puissance extraordinaire, mais qui aboutit ajoute-t-il pour la science elle-même et sur le plan des applications, à créer des périls où domine la notion d'une fragilité naissant de cette puissance »¹.

C'est à partir de ce contexte théorique critique que notre approche s'évertue, contre toute dérive scientiste notamment dans le domaine controversé de la recherche biomédicale où se pratiquent la procréation assistée et les manipulations génétiques etc., à montrer le danger que peut représenter toute recherche qui occulterait les valeurs humanistes qui fondent l'identité de l'homme et s'inscrirait dans une dynamique qui, à terme, pourrait conduire à la désintégration de la personne humaine et à une possible dissolution de son identité. Il ne s'agit pas d'adopter une attitude a priori hostile à la recherche bio-médicale mais de dénoncer certaines formes de dérives souvent induites par la frénésie d'une recherche incontrôlée et l'oubli des valeurs éthiques qui nous fondent.

Notre approche s'emploie à essayer de répondre à des questions de cette nature – nous retenons celle-ci fondamentalement : Peut-on concilier le principe de la liberté en matière d'essais cliniques avec le souci de préserver l'identité humaine contre toute forme d'atteinte possible à son intégrité morale et physique ?

Tout progrès en matière de recherche et de pratique médicales qui ont pour objet le corps humain, nécessite un changement au niveau du référent normatif auquel se réfère la pratique médicale. Cela signifie qu'il importe que le référent normatif dépasse sans le nier le strict contexte normatif médico-technique pour s'ériger de manière plus englobante en contexte incluant le monde des valeurs éthiques. Ce monde, incontournable, fonde en conscience, les questions de décision, de pratique et de responsabilité, questions que ne saurait fonder la seule et simple considération médico-technique qui ignorerait tout pré-supposé éthique.

¹ Cf. « *l'Homme et sa vérité* » Ed. Beauchesne, 1972 P 31.

Nous voudrions à titre d'exemple évoquer la question de la recherche et de la pratique bio-médicales telles qu'elles s'exercent dans les pays communément qualifiés de sous développés ou d'émergents. Cette recherche et cette pratique cèdent, nous semble-t-il, quelque peu hâtivement à la volonté de projeter purement et simplement des pratiques bio-médicales consacrées en occident sur des milieux non encore préparés à les assimiler et à les concevoir. En effet, la pratique bio-médicale telle qu'elle s'exerce dans les pays avancés est liée, comme appelle à en prendre conscience avec raison nombre de théoriciens bien inspirés, à des antécédents civilisationnels et culturels qui fondent un horizon normatif bien différent de celui des pays en voie de développement. Il s'en suit que la recherche ou la pratique médicales ne sauraient être perçues comme des formes d'abstractions sans rapport avec l'évolution des structures mentales d'une société à un moment donné de son histoire et sans rapport aucun avec la réalité spécifique d'un milieu telle qu'elle nous est objectivement donnée. Or, s'agissant des pays en voie de développement, des blocages d'ordre culturels et culturels et le cadre peu affermi des dispositions rationalistes et des conceptions scientifiques rendent quasiment difficile pour ne pas dire illusoire, la pratique bio-médicale telle qu'elle s'opère en occident. Ceci explique du reste la nature différente des législations en présence au Nord et au Sud et soulève la question de savoir comment concevoir une coopération possible dans un domaine aussi sensible que la recherche bio-médicale entre deux mondes différents de par les normes qui les fondent et les guident. Il s'agit là fondamentalement de peuples dont les convictions, les modes de penser et les certitudes qui concernent la manière dont les gens vivent la maladie, perçoivent le corps et conçoivent la mort restent différents.

Certes, respecter l'autre c'est l'accepter dans sa différence ; c'est admettre au nom de la tolérance que l'égalité puisse se concevoir dans la différence. Mais ces nobles idées se heurtent à deux obstacles : Le premier obstacle concerne le risque de voir la coopération avec un partenaire largement en avance sur le plan scientifique, compromise par une possible logique hégémonique et altérée par une non moins possible vision monopolistique. Le 2^{ème} obstacle concerne la nature du rapport existant entre la science et le milieu socio-culturel à l'intérieur duquel elle émerge. Dans sa marche vers le progrès, la science ne peut ignorer les valeurs symboliques qui fondent ce milieu et caractérisent sa spécificité culturelle et d'époque que l'on aurait tort d'ignorer ou d'occulter. D'où cette question problématique : comment concilier la science et ses critères spécifiques avec les critères et valeurs symboliques propres au milieu où elle s'exerce ? Pour l'explicitation de cette problématique nous voudrions prendre pour exemple la perception anthropologique du corps telle qu'elle s'explicité dans l'imaginaire populaire. Nous remarquons que cette perception s'origine dans une représentation mentale qui excède les limites de la conception strictement empirique du corps au sens où le corps n'est plus perçu comme un objet comme en biologie ou en physiologie ni réduit aux conceptions psycho-somatiques perçues comme étant autant d'optiques réductrices parce-qu'unilatérales en dernière analyse. L'imaginaire populaire intègre le corps dans une dimension métaphysique incompatible à l'évidence avec la méthode d'investigation propre aux sciences. Ainsi, l'imaginaire populaire ne perçoit le corps du vivant ou du mort qu'à travers un ensemble de normes culturelles et civilisationnelles à caractère éthique qui nous éclaire sur la manière dont telle ou telle civilisation conçoit et vit son rapport au corps et par extension, autorise telle ou telle recherche sur le corps ou se montre rétive et affiche une retenue souvent teintée d'opiniâtreté à l'endroit de ce type de recherche.

Si l'on place cette question dans le cadre du dialogue des civilisations ardemment souhaité aujourd'hui par tous mais qui reste à approfondir et qui gagnerait à l'être à partir d'une volonté d'éclairer les uns et les autres sur l'univers mental des peuples perçus dans leurs enrichissantes différences, nous remarquons l'existence d'une déplorable et affligeante méconnaissance de l'autre. En particulier, s'agissant du corps, celui-ci jouit, par exemple dans la tradition arabo-islamique bien comprise, correctement interprétée et débarrassée de toutes

les formes et figures de dérivés dogmatiques injustifiables, de tous ses droits qui ne sont ni spoliés, ni sublimés, ni refoulés, ni ignorés mais pleinement vécus dans la sphère de l'existence réelle. Mais le corps n'est pas pour autant livré à lui-même mais intégré dans une dimension que fonde une éthique du corps qui le préserve de ses élans aveugles.

A partir de là, nous comprenons la raison pour laquelle une stricte conception objectiviste et positiviste du corps ne peut être pensée qu'en termes de mode de penser réducteur susceptible de heurter nombre de valeurs dont les racines plongent dans le culturel et l'éthique qui le fonde et de provoquer une rupture avec tout mode de réflexion pluridisciplinaire. Pour cela, la conception du corps qui préside à toute recherche et pratique dans ce domaine sensible et critique doit veiller à ne pas céder à une logique de rupture ou de disjonction des savoirs variés et multiples au sens où cette logique engendre à tort des différences spécifiques au niveau de recherches qui s'ignorent et s'excluent comme s'ignorent et s'excluent les civilisations nourries de préjugés (sur l'autre que soi), au lieu de se compléter en s'inscrivant dans une logique de décentrement et d'ouverture comme commence à en prendre conscience la réflexion actuelle sur la biologie qui annonce, en particulier, une reconceptualisation théorique de la pratique médicale face au corps.

Je voudrais brièvement ajouter que certains courants philosophiques, comme cela est notoirement connu, ont constitué une sorte d'idéologie justificative par rapport à certaines recherches et pratiques biomédicales qui relèvent d'un certain biologisme. Parmi ces courants, nous pouvons citer le structuralisme qui a exercé et exerce toujours une fascination aveuglante sur bien des esprits. L'idée que véhicule cette philosophie se résume en ceci : cette réalité humaine qui nous fonde et que nous sommes chacun de nous relève de l'illusoire.

A partir de là, les sciences humaines évoluent dans un champ de connaissance sans fondement donc illusoire et vain, au sens où la réalité n'est plus à situer au niveau de l'homme mais au niveau des structures primordiales qui l'ont rendu possible (telles que la psychanalyse, la linguistique, etc.). On peut dès lors considérer le structuralisme comme étant une forme de dérive antihumaniste et nihiliste qui conduit à une désintégration de la personne humaine et à une dissolution de son identité, le structuralisme en vient à considérer le souci éthique comme étant un fondement illusoire, obsédant et mystificateur. Il nie et récuse la possibilité de vérité de l'éthique où qu'elle s'évertue à se rendre présente.

Contre cette dérive nihiliste et contre la prétention incongrue de vouloir ériger le non – sens et l'absurde en normes, nous soutenons qu'il y a là matière à réflexion par rapport aux formes de dérives souvent induites par la frénésie de la recherche qui doit demeurer l'objet d'une responsable et vigilante attention critique où qu'elle s'effectue et opère en philosophie* comme en science.

=====

Bibliographie succincte

- **Pierre-Henri Simon et Albert Delaunay** : « L'Homme et sa vérité » (verse et controverse). Ed. Beauchesne, Paris 1972.
- **Pierre-Henri Simon** : « Questions aux savants ». Ed. Seuil 1969.

* Dans « Au-delà du structuralisme », le philosophe Henri Lefebvre parle de « cybernétisation de la société » (pages 315 et 316) et s'interroge à propos du structuralisme en ces termes : « Comment une doctrine qui se trouve "dans l'air" aujourd'hui et, même, à la mode, n'aurait-elle ni support social ni porteur dans sa démarche ». (Idem page 317).

- **J. Ruffié** : « De la biologie à la culture ». Ed. Flammarion, Paris 1976.
- **J.L. Nancy** : « L'oubli de la philosophie ». Ed. Galilée, 1986.
- **E. Levinas** : « Ethique et infini ». Ed. Fayard, Paris 1982.

REFLEXIONS BIOETHIQUES SUR LES ESSAIS MEDICAMENTEUX

Moncef BOULAKBECHE¹, Chelbi BELKAHIA², Saïda DOUKI³, Amor TOUMI⁴

- 1- Membre du Comité National d’Ethique Médicale.**
- 2- Médecin Directeur du Centre de Pharmacovigilance – Hôpital Charles Nicolle**
- 3- Chef de Service de Psychiatrie – Hôpital Razi – La Manouba**
- 4- Directeur du Laboratoire des Contrôles des Médicaments - Ministère de la Santé Publique.**

Les progrès considérables de la biologie et de la médecine, les menaces qu’on fait naître en la matière certains rapports de force ou d’intérêt, les enseignements de l’histoire, tout devait concourir à la fin du 2^{ème} millénaire à l’émergence d’une interrogation éthique et aboutir à un certain nombre d’attitudes de précaution et de dispositions écrites.

L’expérimentation sur l’homme a cristallisé les débats, et fait apparaître ce concept qui confond dans un même mot une science et sa légitimation ; la « **bioéthique** ».

Tel est en effet le propos : que la recherche biomédicale réponde à un besoin légitime et n’affecte la personne objet de son projet ni dans son bien-être, ni dans ses intérêts ni dans les valeurs qui la fondent.

Les essais cliniques des nouveaux médicaments constituent la forme la plus courante et, diront certains, la plus banale de l’expérimentation sur l’homme. Ils s’inscrivent dans la problématique bioéthique que nous venons de formuler quand bien même les éléments de réponse peuvent paraître acquis.

Leur légitimité ne ressort-elle pas de l’évidence et ne sont-ils pas conditionnés et balisés par des dispositions juridiques inspirées de normes universellement établies ?

La légitimité d’abord : sachant qu’un médicament, destiné à l’usage humain, est fatalement administré une première fois autrement dit essayé, doit-on codifier cet essai, établir une méthodologie et en maîtriser les étapes ou alors s’en remettre à la seule providence ?

La réponse nous semble de simple bon sens. Et c’est d’ailleurs ainsi que l’entendent les pouvoirs publics qui délivrent l’A.M.M.

Au-delà, nous ne pouvons qu’abonder dans le sens de la déclaration d’Helsinki qui, après avoir admis que la recherche imposait In-fine de recourir à l’expérimentation humaine, prescrit de constamment mettre en question les méthodes thérapeutiques par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.

De la même façon que nous souscrivons à l’avis du comité consultatif d’éthique français qui, à propos des essais des nouveaux traitements sur l’homme considère que l’évaluation clinique est nécessaire.

Nous disons que les essais cliniques sont non seulement dans leur principe conformes à l'éthique mais qu'ils relèvent d'une démarche éthique.

Encore faut-il que les conditions de leur mise en œuvre, leur déroulement, les vertus requises des intervenants, et enfin le souci de la liberté et des intérêts physiques et moraux des personnes qui en sont l'objet, s'inscrivent dans la même préoccupation.

Tel est le but visé par nos textes réglementaires. Nous avons donc fait de leur lecture le fil conducteur de notre réflexion dans le groupe de travail que nous avons formé avec les professeurs, Chelbi BELKAHIA, Saïda DOUKI et Amor TOUMI.

LA PROPOSITION D'ESSAIS CLINIQUES

Elle est d'abord fondée sur 3 impératifs cardinaux :

- La rigueur scientifique du projet ;
- Un pré-requis In Vitro et sur l'animal ;
- Un rapport risque-bénéfice escompté acceptable.

Les deux derniers méritent peut-être quelques commentaires.

S'agissant des essais sur les animaux, on nous pardonnera de passer sous silence le problème moral posé par leur souffrance pour souligner combien cette expérimentation constitue une étape cruciale : elle fournit les données essentielles en matière de tolérance et d'efficacité, elle indique la toxicité générale ou la toxicité par organe, elle décèle les effets cancérogènes ou tératogènes.

Elle constitue le meilleur si ce n'est le seul véritable test de recevabilité par l'homme malgré d'évidentes limites qui tiennent à des spécificités de métabolisme ou à des fonctions nettement plus différenciées.

S'agissant du 3^{ème} impératif : il est *a priori* de simple bon sens de n'entreprendre l'essai d'un nouveau médicament sur une personne qu'à la condition d'en escompter un bénéfice, entendu ici comme une amélioration de l'évolution de son affection. Sauf que cette formulation est ambiguë quant à l'éligibilité des volontaires sains.

C'est une attitude de précaution qui était également jusqu'en 1988, celle du législateur français. Depuis, la loi Huriot-Seluscat a introduit la notion de recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct.

Avec le Professeur BELKAHIA, nous pensons qu'une réforme dans le même sens ouvrirait chez nous des perspectives utiles ; elle permettrait entre autre ces études de pharmacocinétique et surtout de bioéquivalence, rendues de plus en plus nécessaires en Tunisie où l'encouragement des médicaments génériques fait partie de la stratégie nationale en matière de médicaments.

L'AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES

Les textes ont confié à l'administration de la santé publique l'autorisation des essais cliniques. Cette autorisation est délivrée ou non au vu d'un dossier précisant le but du projet, son protocole et ceux qui en ont la charge.

On peut penser que cette sorte d'argumentaire, à la condition de respecter les dispositions en vigueur, a toutes les chances d'être agréée.

On peut donc regretter que l'administration ne puisse être aidée dans sa décision par un avis spécifique des considérations éthiques mises en exergue dans l'article premier du principal texte de référence.

La loi française a créé les comités consultatifs régionaux de protection des personnes dans la recherche biomédicale et fait obligation de recourir à leur avis.

Sans préconiser un tel dispositif géographique nous pensons que l'avis de comités consultatifs d'éthique ad-hoc, qui restent à mettre en place, apporterait les meilleures garanties non seulement en matière de protection des personnes mais aussi de conformité des projets avec nos spécificités et nos attentes.

LE DEROULEMENT DES ESSAIS CLINIQUES

On distingue 4 phases que nous rappellerons très brièvement :

La phase 1 : De première administration à l'homme : s'effectue sous haute surveillance en centre spécialisé. Elle définit la tolérance du produit, son devenir dans l'organisme et les doses utiles.

La phase 2 : Vérifie l'hypothèse d'efficacité et détermine les modalités d'administration.

La phase 3 : De confirmation ; apprécie les effets thérapeutiques et indésirables et évalue le bilan efficacité-sécurité en fonction duquel sera délivrée ou non l'A.M.M.

La phase 4 : D'actualisation des informations ; situe le produit dans l'arsenal thérapeutique.

On observera qu'au fur et à mesure de la chronologie des essais cliniques, il y a une intensité décroissante en matière d'enjeux, de risques et de précautions à prendre.

Nous pensons donc que la réglementation devrait explicitement envisager dans ses normes et ses prescriptions chacune des 4 phases ; rien n'excluant pour nos cliniciens ou pour les promoteurs que nous pourrions devenir, d'avoir à y recourir.

LA METHODOLOGIE DES ESSAIS

Un nouveau médicament ne peut être prescrit qu'après avoir fait la preuve de son efficacité par rapport à l'affection où il est indiqué, sans comporter par ailleurs d'effets nocifs ou d'inconvénients rédhibitoires.

Pour être probantes, les conclusions doivent correspondre à un nombre significatif de cas ; il arrive de procéder en phases 3 et 4 à des milliers d'essais.

Les évaluations doivent toujours se faire par rapport à des groupes références non traités, ou traités différemment, ou recevant des placebos.

Pour un surcroît de crédibilité, on fait appel aux méthodes de « **randomisation** » c'est-à-dire de tirage au sort, ou « **d'Insu** » en aveugle ou en double aveugle.

Cette méthodologie qui est discutable et discutée, en raison de la discrimination de traitement qu'elle introduit, reste une garantie de fiabilité. Ce qui a inspiré au professeur Bernard une très belle formule reprise à l'envi par tous ceux qui traitent des essais cliniques : ils sont « **moralement nécessaires et nécessairement immoraux** ».

LES RESPONSABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les textes distinguent les promoteurs et les investigateurs ou experts.

Aux premiers reviennent la mise en œuvre, le financement et la gestion des essais sans intervention en cours dans les protocoles. Ils n'ont à se situer que par rapport aux dispositions administratives et juridiques en vigueur.

Les seconds, sont des praticiens en contact direct et constant avec le patient, maîtres de leurs interventions et de leurs évaluations ; exerçant la responsabilité déterminante dans les limites fixées par le cadre règlementaire, les prescriptions de leur déontologie, et leur conscience, puisque la législation actuelle n'exige véritablement d'eux aucune qualification spécifique.

Nous pensons avec le professeur Saïda DOUKI que l'expérience statistique qui est évoquée n'a pas grand intérêt et que l'expérience clinique qui ne serait pas quantifiée et qualifiée ne signifie pas grande chose.

Nous pensons également avec elle que l'expertise dans l'état actuel de ce qui est exigé ne peut plus être une affaire individuelle, mais l'affaire d'un centre ou d'une équipe, accrédités en tant que tels. Les investigateurs devraient y justifier d'une formation conforme aux normes internationalement admises ou, à tout le moins, d'une formation spécifique à l'étude à entreprendre.

Cette redéfinition de l'accréditation des experts, permettra peut être d'esquisser une sortie de l'actuelle interdiction légale de toute contrepartie ou transaction en matière d'essais cliniques ...

- Que le corps humain ne soit monnayable en aucune circonstance et sous aucune forme est un principe infiniment respectable.
- Qu'un professionnel, quel que soit son niveau d'activité ou de responsabilité puisse remplir une mission ou aider à remplir une mission et effectuer une tâche quelconque sans contrepartie est très discutable.
- Que l'industrie pharmaceutique avec les enjeux et les moyens qui sont les siens prétende à la gratuité ou à la quasi gratuité des services qu'elle sollicite est évidemment inconcevable.

L'interdiction telle que libellée est de nature à entraîner plus d'effets pervers qu'à en éviter et mérite d'être reformulée.

LES PERSONNES QUI PEUVENT SE PRETER AUX ESSAIS CLINIQUES

Le décret fixant les modalités de l'expérimentation des médicaments à usage humain désigne de façon on ne peut plus laconique mais on ne peut plus claire les personnes qui peuvent ou non se prêter aux essais cliniques.

Il en écarte notamment les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes et les malades ou déficients mentaux.

Cela signifie que des médicaments prescrits dans des indications essentiellement ou exclusivement pédiatriques n'auront éventuellement subi d'essais que chez l'adulte. L'enfant est à ce point protégé, nous dit le professeur BELKAHIA, qu'on en a fait un « **orphelin thérapeutique** » privé des avancées scientifiques que sont les essais cliniques contrôlés.

Cela signifie aussi que des produits spécifiques des affections de la femme enceinte auront été testés sur des personnes dont on se sera scrupuleusement assuré (parce que telle est la démarche en vigueur) qu'elles ne sont pas et ne pourront pas se trouver dans cette situation en cours d'essais.

Cela signifierait enfin que des psychotropes devraient être évalués à l'aune de leurs effets sur des personnes ne présentant aucun trouble.

Une dérogation, que nous dirons de bon sens, a été introduite dans ce dernier cas prévoyant que les essais deviennent possibles s'ils ont une finalité thérapeutique spécifique de la maladie ou de la déficience mentale en question.

Il nous apparaît utile que le même type de dérogation avec la même mention de spécificité de pathologie soit introduite en faveur des mineurs et des femmes enceintes ou allaitantes.

A la condition impérative, pour éviter tout risque de dérapage, que le caractère dérogatoire et les dispositions qui l'entourent soient formulées avec la plus extrême exigence.

L'EXPRESSION DU CONSENTEMENT

Les conditions objectives réunies, les prescriptions relatives aux intervenants satisfaites, les essais restent soumis à une disposition-clé : le « **consentement libre, éclairé et exprès** » de la personne concernée.

Cette formulation que nous retrouvons dans la déclaration d'Helsinki comme dans le texte français devrait nous apporter toute satisfaction sur le plan éthique tant le souci de responsabilisation est exhaustif. L'objectivité nous incite à plus de circonspection :

- Pour qu'un consentement soit libre, il faut bien sûr qu'il s'exprime hors de toute contrainte tenant à l'interlocuteur, aux circonstances, ou à la situation dans laquelle on se trouve. Il faut qu'il procède de surcroît d'une délibération individuelle sans interférences ni motifs de faiblesse.

Dans le cas des essais cliniques à but thérapeutique, un malade se voit proposer par le praticien-expert qui se trouve être en général son médecin traitant une expérimentation, sa décision est triplement conditionnée.

- Elle est exprimée dans une situation de mal-être, donc de vulnérabilité, inhérente à la maladie.
- Elle est influencée par la relation de « dépendance » qui s'est établie avec son médecin.
- Elle ne vise pas en réalité l'expérimentation mais est sous-tendue par la conviction d'une amélioration de son état.

Dans le cas des volontaires sains qui se prêtent à des essais cliniques, il n'y a évidemment pas de débat s'ils sont mus par le seul souci du progrès médical.

Nous avons la faiblesse de penser que cela reste une hypothèse d'école et qu'ils attendent en général soit un bénéfice direct matériel ou de situation soit une compensation indirecte non exprimable, non quantifiable, mais tout autant revendiquée.

Le consentement n'est plus alors de liberté mais de nécessité.

- **Le consentement doit aussi être « éclairé »**

Cela devrait signifier que la décision est prise par une personne qui est scrupuleusement informée du projet expérimental, de ses buts, de ses protocoles, des évaluations à effectuer, des effets attendus et des inconvénients possibles, mais qui a surtout la pleine intelligence de ces informations.

Est-ce la réalité des choses ?

Excluons, parce que contraire à la déontologie, la possibilité d'une attitude « incitatrice » de l'investigateur ; il reste toutes les difficultés, toutes les insuffisances, tous les malentendus même, de la communication médicale. Ils ne peuvent que laisser sceptique quant à une décision de pleine conviction puisque tel est le but recherché à travers le qualificatif « éclairé ».

Ces réserves exposées, il ne s'agit pas de réfléchir aux modifications que l'on pourrait apporter à la formulation mais de rechercher les conditions d'un surcroît de crédibilité pour l'assentiment exprimé.

En traitant de l'autorisation des essais cliniques nous avons souhaité que l'administration puisse être aidée dans sa décision par l'avis de comités d'éthique locaux.

Nous pensons que, si elles étaient mises en place, ces mêmes instances, instruites de tous les éléments du projet expérimental, pourraient, par les informations et préconisations qu'elles apporteraient en pleine compétence et en toute indépendance, aider les personnes sollicitées dans leur décision.

Au terme de ces quelques réflexions, qu'il nous soit permis de souligner que, jusqu'ici, notre culture du respect de la personne humaine, et un cadre juridique très pertinent, ont fait qu'en termes d'essais cliniques, les choses se sont déroulées de façon irréprochable : on a pu être pêcher par excès d'exigence, jamais par défaut.

Néanmoins, les enseignements de la pratique, l'évolution des connaissances et des consciences, l'augmentation de la demande et ses dangers, nos ambitions même de maîtriser l'économie du médicament, tout nous impose une actualisation des textes.

Notre souhait est que les comités d'éthique locaux y soient institutionnalisés parce que nous sommes convaincus qu'ils doivent devenir la clé de voûte d'un encadrement de l'expérimentation humaine.

Gardons à l'esprit que le rôle du législateur n'est pas de dire l'éthique mais de l'accompagner et que la vocation de l'homme de science n'est pas d'interpréter l'éthique mais de s'y conformer.

LES ESSAIS CLINIQUES. ASPECTS ETHIQUES

A.S.ESSOUSSI, A. ABDELBERI, M.K.BASLY, H. GHANNEM, M. ZEMNI, R. AZAIEZ
Groupe de travail de Sousse.

INTRODUCTION

L'éthique médicale est née au V^{ème} siècle avant J.C avec Hippocrate qui énonçait déjà dans son fameux serment 3 principes éthiques fondamentaux devant prévaloir dans tout acte médical :

- Respecter la confidentialité dans la relation médecin-malade ;
- Veiller d'abord à ne pas nuire « Primum non nocere » ;
- Agir toujours pour le bien du patient.

Maïmonide, médecin andalou du XII^{ème} siècle a été le premier à se préoccuper des dérives possibles de la recherche médicale sur l'homme. En effet, il instruisait ses élèves et ses collègues à traiter leurs patients comme « des êtres humains à part entière et non pas en tant que moyens pour apprendre de nouvelles vérités ».

Au XIX^{ème} siècle, Claude Bernard écrivait, dans son introduction à la médecine expérimentale : « Il est immoral de faire sur un homme une expérience dangereuse pour lui, quoique le résultat puisse être utile aux autres ».

Il est tout à fait remarquable que depuis les premiers balbutiements de la médecine scientifique, les anciens médecins, hommes de science souvent imbus d'humanisme, aient eu très tôt la clairvoyance de prévoir les dérives éthiques liées à la recherche effrénée de nouvelles connaissances médicales, quand bien même elles auraient été justifiées par la seule nécessité d'améliorer les soins proposés aux patients.

L'histoire contemporaine et même récente apporte la preuve que les craintes formulées depuis des millénaires par les « sages » étaient fondées : Ainsi les abus perpétrés contre des êtres humains dans le cadre d'expérimentations biomédicales sur des prisonniers et des déportés lors de la 2^{ème} guerre mondiale, jugés comme des crimes de guerre au procès de Nuremberg. Plus récemment, le scandale provoqué par l'étude de Tuskegee, effectuée au sud des Etats-Unis entre 1932 et 1972 : Près de 400 malades atteints de syphilis, appartenant tous à une population afro-américaine défavorisée et donc vulnérable, ont été inclus dans l'étude dans le seul but de décrire l'évolution naturelle de la maladie, et de ce fait avaient été maintenus exclus de toute thérapeutique, ni avant ni surtout après la découverte de la pénicilline devenue le traitement de référence depuis 1948. Une centaine de patients sont morts au cours de l'étude dont 28 directement en rapport avec la syphilis et le reste par les complications de la maladie ; 40 femmes et 19 nouveaux-nés ont été infectés. L'étude est interrompue en 1972 sur ordre du Department of Health, Education and Welfare après qu'un journaliste du Washington Star eût révélé l'affaire.

Ces événements ont eu pour effet de démontrer la nécessité d'établir des codes éthiques afin de baliser les expérimentations sur l'homme :

- Le code de Nuremberg, publié en 1947, est le premier texte éthique des temps modernes qui a consacré notamment le principe du consentement libre et éclairé des personnes sur lesquelles se fait l'expérimentation.
- La déclaration d'Helsinki élaborée en Juin 1964 par l'Association Médicale Mondiale et révisée plusieurs fois depuis, a précisé les principes éthiques de base d'un protocole de recherche sur l'être humain.
- Le rapport Belmont, publié en 1978 par la Commission Nationale pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et behaviouriste (USA), est une série de principes éthiques et de recommandations à l'intention des chercheurs participant à un projet d'expérimentation sur l'homme.
- Les directives de Manille établies en 1981 par le CIOMS* précisent les modalités de la recherche biomédicale dans les conditions des pays en voie de développement.

LA REFLEXION ETHIQUE SUR LES ESSAIS CLINIQUES : JUSTIFICATIONS

Au cours des deux dernières décennies, les essais cliniques ont connu une formidable croissance et les pays du sud sont de plus en plus sollicités dans cette dynamique, pas toujours pour des raisons avouables.

Les raisons de cette multiplication des essais cliniques sont de 2 ordres :

- La nécessité des essais randomisés, seule méthode scientifiquement acceptable pour valider un schéma thérapeutique mais aussi méthode à « risque éthique » accru.
- L'émergence de nouveaux problèmes de santé publique liés à l'identification de nouveaux virus, le retour de certaines maladies infectieuses, le problème de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales, le vieillissement de la population et la multiplication de la pathologie dégénérative et cancéreuse, l'amélioration des connaissances de la pathologie génétique et métabolique, l'élan de la recherche induit par le formidable essor des techniques de biologie moléculaire etc., autant de raisons qui ont justifié l'expérimentation - parfois dans l'urgence - de médicaments nouveaux ou de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dans cette course où les enjeux financiers sont importants, les promoteurs et les puissants laboratoires font de plus en plus appel aux services des pays du sud dans lesquels les garde-fous juridiques et éthiques peuvent ne pas être porteurs de garanties suffisantes et où la notion de « consentement libre et éclairé » n'a pas nécessairement la même signification.

Ces considérations montrent que si les essais cliniques sont nécessaires, la coopération internationale dans ce domaine nécessite la mise en place d'un cadre juridique approprié et inspiré d'une profonde réflexion éthique tenant compte du contexte socioculturel et spirituel du pays dans lequel s'effectue la recherche.

PRINCIPES ETHIQUES DE BASE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Dans les essais cliniques, les principes éthiques se situent à 2 niveaux : Ceux qui prévalent pour toute recherche biomédicale et ceux qui sont plus spécifiquement en rapport avec les essais cliniques de nouveaux médicaments sur l'homme.

Les principes éthiques liés à toute recherche biomédicale sont :

* Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales.

- Respect de la dignité humaine
- Nécessité d'un consentement libre et éclairé
- Protection des personnes et des populations vulnérables
- Principes de justice, d'équité et d'intégrité devant les risques et les bénéfices liés à la recherche
- Principe de non nuisance et nécessité d'équilibre entre les avantages et les Inconvénients de la recherche et mieux, un rapport Avantages / Inconvénients positif

Les principes éthiques applicables aux essais cliniques de nouveaux médicaments chez l'homme seraient, en plus de ceux cités plus haut :

- Les essais cliniques doivent être scientifiquement justifiables et méthodologiquement irréprochables
- Ils doivent être conduits par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent expert dans le domaine exploré
- L'essai doit être arrêté si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ; dans tous les cas, il doit être conçu de façon à exposer au risque le minimum de personnes et le moins longtemps possible
- La personne se prêtant à l'essai clinique doit pouvoir à tout moment retirer son consentement sans crainte de préjudice pour sa santé ou ses intérêts personnels
- Les avantages et les risques d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle méthode thérapeutique doivent être évalués par rapport aux meilleures méthodes thérapeutiques en usage
- En règle générale, les essais avec témoins sous placebo doivent être utilisés avec la maximum de précautions et seulement quand il n'existe pas de traitement alternatif efficace

INTERROGATIONS ETHIQUES

Les principes énoncés plus haut permettent de baliser la réflexion et le comportement éthique devant des situations réelles ; celles-ci doivent être traitées au cas par cas et dans les faits, les questionnements éthiques vont souvent au-delà de l'énoncé simple de ces principes.

- ***L'expérimentation hors AMM est-elle permise et quelles en sont les limites éthiques ?***
Admettons d'abord que les essais cliniques de nouveaux médicaments chez l'homme sont nécessaires et incontournables parce qu'ils constituent le seul moyen que nous avons pour améliorer la connaissance des médicaments et obtenir la validation scientifique de leur efficacité thérapeutique et/ou de leur toxicité. Les essais cliniques sont donc éthiquement acceptables. Mieux, c'est leur interdiction qui ne serait pas conforme à l'éthique.

L'expérimentation des médicaments sur l'homme avant l'AMM* (Phases I, II et III)** est tout aussi éthiquement acceptable sous réserve du respect strict des conditions et principes énoncés plus haut. Le Décret 90-1401 du 3 Septembre 1990, notamment dans son Article 4 ne l'interdit pas et en rappelle du reste le principe fondamental du rapport bénéfice/risque. En Tunisie, la majorité des travaux portent sur les médicaments après AMM, dans le but

* AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

** Les phases I et II visent essentiellement à tester la toxicité d'un nouveau médicament sur l'homme, et accessoirement son efficacité thérapeutique. La phase III permet surtout d'étudier l'efficacité du nouveau produit par rapport au meilleur traitement connu.

d'explorer de nouvelles posologies ou de nouveaux schémas thérapeutiques ; mais les essais de médicaments hors AMM existent dans les services hospitaliers.

- ***Quelles sont les conditions de validité du « consentement libre et éclairé » de la personne pressentie pour l'essai ou de son tuteur ?***

Le promoteur et l'investigateur doivent obtenir le consentement libre et éclairé du sujet pressenti ou du tuteur de la personne incompétente ; la validité du consentement libre et éclairé est soumise à plusieurs conditions. Le sujet volontaire ou le tuteur doit prendre sa décision en toute indépendance et sans aucune contrainte ; les personnes incompétentes, enfants ou adultes sujets à des troubles de jugement ont une aptitude limitée à donner un consentement en toute indépendance ; le caractère éclairé du consentement suppose que l'information qui lui est fournie est complète et parfaitement compréhensible, orale ou écrite ou encore sous les deux formes si besoin ; le promoteur doit s'assurer que le candidat ou son tuteur ont parfaitement compris les enjeux, les risques et les modalités de l'expérimentation et accepter que toutes les questions puissent être librement posées et obtenir une réponse appropriée et honnête ; Une rétention d'information équivaut à une tromperie, sauf dans les cas où des obligations de méthodologie scientifique de l'investigation l'imposent, notamment pour éviter une variation de comportement qui peut troubler les résultats d'une investigation randomisée en double aveugle ; dans ce cas, le candidat doit être averti qu'il n'aura pas accès à certaines informations avant la fin de l'essai.

Il faut admettre que dans un milieu social de tradition orale, un consentement obtenu après lecture « mécanique » d'un document écrit devant le sujet n'offre pas dans la majorité des cas les garanties suffisantes pour être éthiquement acceptable ; aussi, toutes les précautions doivent-elles être prises pour s'assurer de l'adhésion réelle et sans aucune ambiguïté de la personne pressentie ; celle-ci doit pouvoir bénéficier d'un délai de réflexion raisonnable avant de donner son consentement. En particulier, il doit être clairement expliqué au candidat qu'il est libre de refuser et qu'il peut, à tout moment et sans aucun risque de pénalité, mettre fin à sa participation.

On doit considérer qu'une personne ou un groupe de personnes sont en situation de vulnérabilité chaque fois que leur consentement est empêché ou perturbé par des contraintes sociales, culturelles, économiques, politiques ou juridiques.

En principe, le consentement doit être écrit et signé par l'intéressé ; dans la réalité, et pour toutes sortes de raisons, et notamment un contexte de tradition orale d'une communauté, le sujet peut montrer de l'appréhension à apposer sa signature sur un document bien qu'il soit parfaitement consentant ; dans ces conditions, et conformément aux traditions locales, il peut être admis que le consentement exprimé oralement devant témoins suffise, sous réserve de faire jurer l'intéressé devant le coran en cas de déni à posteriori de l'engagement initial, ce qui, dans notre contexte, constitue une garantie suffisante en cas de litige. Le consentement oral non signé n'est pas valide éthiquement quand il s'agit de celui du tuteur d'un enfant ou d'un adulte en incapacité.

Il existe des situations où l'expérimentation sur des humains doit être effectuée dans des situations extrêmes d'urgence ou de maladies en phase terminale au cours desquelles le consentement libre et éclairé du malade est matériellement impossible à obtenir ; dans ce cas l'investigateur doit obtenir l'approbation d'un comité d'éthique avant d'engager l'étude et solliciter l'accord du membre de famille le plus proche du malade ou toute autre personne habilitée à donner son accord au nom du malade en état d'incapacité.

- ***Le Décret 90-1401 exclut-il définitivement dans son article 2 toute expérimentation chez « les mineurs, les malades ou déficients mentaux et les femmes enceintes ou allaitantes » ?***

Le 2^{ème} alinéa de l'Article 2 fait dérogation en autorisant les essais cliniques chez les malades ou les déficients mentaux sous réserve du consentement écrit du tuteur et de la conformité de la thérapeutique à leur maladie ou déficience ; cette dernière condition souligne le souci du législateur de protéger les intérêts, la dignité et la sécurité de cette catégorie jugée vulnérable. A ce sujet, le texte paraît en retrait par rapport à la réalité et les exigences de l'expérimentation clinique dans les situations impliquant les personnes vulnérables comme les femmes enceintes ou les enfants pour lesquels des traitements ou des protocoles thérapeutiques spécifiques doivent être mis au point. Autrement dit, certains médicaments spécifiques de la femme enceinte ou allaitante ou de l'enfant ne peuvent être testés que sur cette catégorie de personnes ou de malades (exemple : les médicaments du col de l'utérus de la femme enceinte ou les médicaments de la croissance chez l'enfant). Dans cette situation, et pour être en conformité avec les principes éthiques, les investigateurs doivent apporter les preuves suffisantes que la recherche ne pourrait être scientifiquement valide chez des catégories moins vulnérables et qu'elle vise exclusivement à améliorer les connaissances et les possibilités thérapeutiques pour les pathologies spécifiques de cette catégorie vulnérable. Aussi, est-il éthiquement justifié que la dérogation apportée par le 2^e Alinéa de l'Article 2 du Décret 90-1401 soit -par extension- applicable aux mineurs et aux femmes enceintes et allaitantes, l'interdiction juridique étant interprétée comme ne concernant que les médicaments non spécifiques à ces catégories de personnes vulnérables.

- ***Est-il éthiquement acceptable d'autoriser un essai clinique proposé par des firmes étrangères dans un pays où le médicament testé se trouve être loin des priorités sanitaires nationales ?***

La notion de firme étrangère est à relativiser au vu de la mondialisation des systèmes de production et de commercialisation. La Tunisie étant un pays ouvert sur le système économique mondial et ses priorités sanitaires se rapprochant de ceux des pays développés au vu de la transition épidémiologique, il paraît évident d'entretenir et même de promouvoir de genre de collaboration ou de partenariat avec les firmes étrangères. De plus, vus sous l'angle de la coopération scientifique internationale, les essais cliniques sont parfaitement justifiés dès lors que les protocoles sont conformes à la législation du pays et qu'ils respectent les principes éthiques reconnus. Cependant, une vigilance éthique doit être de règle quant aux gratifications que les promoteurs de l'essai clinique proposent aux médecins chercheurs, surtout quand elles sont financières. Assez curieusement ce délicat aspect est un peu partout occulté dans les différents avis et déclarations éthiques. Il faut donc admettre que ces gratifications sont incontournables car il y va de la viabilité des essais cliniques et plus généralement de la recherche biomédicale en coopération, mais il est évident qu'elles doivent s'inscrire dans un cadre éthique et juridique adéquat de façon à éviter les dérapages et à préserver les vraies motivations scientifiques du projet.

- ***Si le malade, peut, dans certaines conditions tirer profit d'un essai clinique auquel il a accepté de participer, quelles seraient les motivations pour l'homme sain, souvent inclus dans les essais en phase I ? N'y a-t-il pas risque de voir se développer un genre de « commerce » ciblant les plus démunis ou les plus économiquement vulnérables parmi les candidats ?***

En Tunisie, le Décret 90-1401, dans son article 3, précise que l'expérimentation des médicaments est effectuée « sans contrepartie pécuniaire ou autre forme de transaction ». Dans la pratique, il est connu que les sujets sains bénéficient de « petites gratifications » ou indemnités qui, en principe, ne correspondent pas à des rétributions.

Rétribuer régulièrement les sujets sains candidats aux essais cliniques est éthiquement inacceptable et socialement dangereux. Mais la motivation des candidats sains est nécessaire,

faute de quoi les essais en phase I seraient très difficilement réalisables. Aussi, peut-il être admis qu'ils puissent bénéficier d'indemnités de frais occasionnés par l'expérimentation (manque à gagner, frais de transport, de logement, de restauration... pendant la durée de l'essai) et de gratifications « à caractère moral » comme des attestations, des médailles ou toute autre forme de certification pouvant par exemple « enrichir » le CV du candidat, aider un jeune étudiant à poursuivre des études etc. En tout état de cause, les indemnités ne devraient pas être d'importance telle qu'elle deviennent incitatives à prendre des risques indus ou à se porter candidat contre son intime conviction. Les paiements ou récompenses compromettant l'aptitude d'une personne à exercer librement son choix invalident le consentement. Le caractère éthique ou non d'une indemnité doit être évalué en fonction des usages en vigueur localement et de la situation de chaque personne volontaire ; c'est le comité d'éthique local qui est le mieux habilité à juger si la compensation proposée constitue ou non une incitation abusive. Dans tous les cas de figure, il n'est pas éthiquement acceptable d'admettre dans les essais cliniques en phase I les personnes reconnues incapables, vulnérables ou socialement fragilisées.

- ***Le principe de non nuisance étant fondé sur le rapport positif bénéfices/risques, quelle est la signification précise du mot « bénéfice » dans ce contexte ? S'agit-il d'un bénéfice individuel pour toute personne participant à l'essai ou doit-on l'élargir à la notion de bénéfice pour la collectivité ou une communauté ?***

Cette question mérite d'être posée au vu de ce qui s'est passé dans certains pays d'Afrique où des expérimentations sur un grand nombre de malades du SIDA a permis de faire avancer notablement l'efficacité des médicaments et des protocoles thérapeutiques mais sans bénéfice réel pour les populations de ces pays pour lesquelles la trithérapie est restée inaccessible en raison de son coût.

Il paraît évident que dans certaines circonstances et plus particulièrement quand il s'agit de populations fragilisées et/ou économiquement faibles, la participation de quelques volontaires de cette communauté à un essai clinique devrait être liée à l'engagement des promoteurs d'étendre le bénéfice de l'essai à l'ensemble de la communauté. Un tel engagement peut être difficile à honorer dans les suites immédiates après la fin de l'essai en raison de l'insuffisance des stocks disponibles dans ces délais ; en tout état de cause, les autorités sanitaires du pays doivent exercer un contrôle a priori sur les projets et en négocier avec le promoteur les règles et les conditions de l'expérimentation ainsi que les bénéfices escomptés pour la collectivité et les modalités de leur mise en application. Cela implique que le nouveau produit dont l'efficacité aura été démontrée soit mis à la disposition de la population dans des conditions raisonnables. Sauf dans les cas -rares- où le produit testé concerne une pathologie jugée prioritaire dans la population concernée, il n'est pas éthique de conduire un essai clinique dans une communauté quand la disponibilité du nouveau médicament n'est pas assurée pour cette communauté une fois l'expérimentation menée à son terme. Il peut être indiqué que dans un souci d'efficacité, les autorités sanitaires du pays associent aux négociations des organismes internationaux, des organisations non gouvernementales (ONG) ou des opérateurs du secteur privé. Il va sans dire que le projet aura été préalablement agréé par le comité d'éthique, et dans le cas d'étude associant plusieurs centres d'investigation, l'avis d'un seul comité d'éthique local devrait suffire.

- ***L'utilisation des placebos dans les essais cliniques est-elle équitable ? n'est-elle pas de nature à majorer les risques pour les personnes participantes ? Quelles en sont les limites éthiques ?***

Précisons au préalable que la méthodologie des essais cliniques randomisés en double aveugle nécessite souvent l'utilisation d'un groupe placebo. Il s'agit donc d'une technique

d'investigation incontournable pour démontrer scientifiquement l'efficacité thérapeutique d'un médicament. Cependant, le principe d'équité et de non nuisance suppose que le médicament testé est totalement nouveau et que ses effets thérapeutiques ou toxiques n'ont pas été encore démontrés chez l'homme ; autrement dit, l'utilisation d'un groupe placebo dans un essai clinique ne devrait concerner que les médicaments nouveaux avant l'AMM. Dès lors qu'il existe sur le marché un produit ayant déjà obtenu l'AMM, donc jugé efficace, l'utilisation d'un groupe placebo rompt le principe de l'équité entre les participants sur le rapport risques / bénéfiques et invalide le caractère éthique du protocole ; dans ces conditions, la comparaison du nouveau médicament ne peut être éthiquement justifiable que par rapport à une molécule ayant déjà obtenu l'AMM. Toutefois, les exemples dans la littérature sont nombreux de protocoles utilisant un placebo versus une nouvelle molécule alors qu'il existe sur le marché un produit efficace, et ce dans des pathologies jugées peu graves ou peu menaçantes comme les hypertensions artérielles modérées ou les rhumatismes chroniques ; même dans ces situations où le risque de nuisance est jugé faible, l'absence d'équité entre les deux groupes sur le bénéfice escompté diminue fortement la qualité éthique de l'essai.

Les exemples les plus graves d'utilisation induite de groupes placebo ont été observés principalement dans des groupes de population défavorisées et vulnérables. En effet, des institutions comme le NIH* ont subventionné des essais cliniques dans des pays en voie de développement sur la prévention de la transmission mère-enfant du virus du SIDA. Ces expérimentations ont été effectuées avec des groupes placebo pour tester l'efficacité de différents types de traitement comme le lavage vaginal ou l'utilisation d'immunoglobulines antivirales alors même que depuis 1994, une étude de l'AIDS clinical trial group avait montré dans un essai randomisé qu'un traitement par la zidovudine diminuait significativement l'incidence de la transmission du virus du SIDA de la mère à l'enfant. Deux « arguments » ont été avancés par les promoteurs pour justifier cette « flexibilité » éthique : 1- Les femmes du groupe placebo n'auraient de toutes façons pas reçu de Zidovudine non disponible et inaccessible pour elles et 2- l'inclusion d'un groupe placebo a été décidé dans le but d'obtenir rapidement des résultats fiables sur la valeur d'un mode thérapeutique par rapport au « standard local de traitement » ; ce terme constitue un glissement sémantique - assimilable au terme placebo quand il s'agit de populations défavorisées- par rapport à la déclaration d'Helsinki qui parle de « meilleur traitement connu » pour le groupe témoin. Accepter une telle nuance équivaut à accorder un blanc-seing aux promoteurs des puissantes firmes pharmaceutiques pour l'exploitation des populations vulnérables du tiers monde pour des expérimentations qui ne pourraient pas être réalisées ailleurs. Ceci est éthiquement inacceptable.

En résumé, un essai randomisé utilisant un groupe témoin recevant un placebo peut être autorisé sous réserve qu'il n'existe aucune thérapeutique alternative d'efficacité avérée, qu'aucune autre méthode scientifique n'est valide pour obtenir des résultats fiables de même niveau et que l'utilisation du placebo entraînerait au pire un malaise passager ou un retard de l'atténuation des symptômes et en aucun cas une aggravation de l'état de santé des participants à l'essai.

* *National Institute of health.*

CONCLUSION

Les déviations éthiques fréquemment observées ces derniers temps dans les essais cliniques appellent à renforcer la vigilance et à se doter de textes juridiques appropriés et de références éthiques solides. Les exigences méthodologiques de certains essais cliniques, les velléités de changer dans un sens plus laxiste certains points de la déclaration d'Helsinki, les enjeux financiers et le manque de protection des populations socio-économiquement défavorisées et vulnérables exposent constamment au risque de dérapage éthique. La responsabilité des comités d'éthique nationaux et locaux est importante et leur avis doit être exigé avant la mise en œuvre de tout projet d'expérimentation de médicaments sur l'homme ; ces avis doivent être particulièrement vigilants quand il s'agit d'essais randomisés en phase I et II et de catégories vulnérables de personnes ou de populations.

=====

Bibliographie

Angell M. The ethics of clinical research in the third world.
New England Journal of medicine, 337, 4, 1997.

Assemblée Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki.
www.wma.net/f/policy

Chadly A, Zemni M, Souguir M.K, Ben Dhiab M. L'expérimentation médicale chez l'homme.
3è Journée de médecine légale. Sfax 31.10.1997

CCNE. Avis sur l'utilisation d'un placebo dans les essais thérapeutiques d'Antidépresseurs.
Avis N°34 du 9 Février 1993.

COMS. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.
www.cioms.ch/french_text.htm

Conseil des recherches médicales du Canada. Ethique de la recherche avec des êtres humains.
Ministère des approvisionnements et services du Canada. Catalogue N° MR 21-18 / 1998 F. ISBN 0-0662-83137-3 www.mrc.gc.ca

Décret 90-1401 du 3 Septembre 1990 fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine.
JORT N° 60 du 21 Septembre 1990.

Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research.
New England Journal of medicine 317, 3, 1987.

Ghachem A. La révolution thérapeutique et ses conséquences éthiques. Les essais des nouveaux médicaments.
Extraits de la conférence du Pr A.GHACHEM : « de la bioéthique au droit médical ». Journée organisée à Tunis par l'association des jeunes avocats et l'association des jeunes magistrats. Mars 1998.

Greco D. Réviser la Déclaration d'Helsinki : Ethique vs Economie. Ou le sophisme de l'urgence
Revue Canadienne VIH/SIDA ET DROIT, 5,4 , 2000.

Kremer R. Une violation de l'éthique médicale (USA 1932-1972).
www.md.ucl.ac.be./ama-ucl/edito14.

Ministère de la Santé Publique.Tunis. Cahier des charges relatif à l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine

Perrin C. Essais cliniques : La nouvelle législation.
Le concours médical, 127, 3,2005.

Rapport Belmont. Principes éthiques et directives concernant la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche.
www.fhi.org/training/fr/Retc/pdf_files/FrenchBelmont.pdf.

LA QUESTION DE L'ACTUALISATION DES TEXTES RELATIFS AUX ESSAIS CLINIQUES

Mohamed Kamel CHARFEDDINE

Professeur à la Faculté de Droit et des Sciences Politiques de Tunis.

Les qualités indéniables d'une bonne législation sont l'accessibilité et l'intelligibilité des textes qui la composent. De ce point de vue, l'unité substantielle et matérielle qui distingue les dispositions relatives aux essais cliniques de médicaments à usage humain, contraste avec l'étonnante diversité et disparité des normes actuelles qui la régissent. La matière est éparpillée, émiettée et il faut convenir que cette infirmité formelle des textes porte gravement atteinte à la fonction normative et au rôle de la règle de droit dans ce domaine assez sensible. La diversité des sources textuelles est également à l'origine de certaines contradictions et laisse apparaître quelques zones d'ambiguïté.

L'objectif serait, donc, de réunir, d'une manière rationnelle, ces textes épars, non point « à droit constant » (selon l'expression très usée) et avec « *une main tremblante* » qui craint de toucher à l'édifice, mais pour opérer une réforme assez profonde, en vue de dépasser l'état actuel des textes et de remplacer le « *patchwork juridique* » actuel aux contours incertains. L'actualisation des textes viserait ainsi, à mettre en valeur les principes directeurs en la matière et à préciser les conditions de réalisation des essais cliniques. En somme, il y a lieu d'adopter une réforme formelle (I) et substantielle (II) de la réglementation en vigueur.

I- REALISER LA RATIONALITE FORMELLE DES NORMES

L'unité de la matière s'accommode mal de la diversité des textes.

- **Formellement** : voici le **constat** : un tableau disparate de textes divers.

- D'abord une loi :

C'est la loi n° 85-91 du **22 novembre 1985** *règlementant la fabrication et l'enregistrement des médicaments destinés à la médecine humaine* (JORT n° 84 du 26-29 novembre 1985, p. 1574), qui a fixé les jalons de la construction actuelle. L'al. 2 de son article 7, inséré au chapitre II relatif à l'autorisation de mise sur le marché de médicaments, dispose que : « *l'expérimentation médicale ou scientifique dont les modalités sont fixées par décret se fait dans le respect des principes de la convention internationale des droits de l'homme et des règles de déontologie médicale* ».

- Ensuite le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, *fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine* (JORT n° 60 du 21 septembre 1990, p. 1356). Ce décret se voulait exhaustif : il comporte 4 chapitres et 24 articles.

- Le décret n° 90-1401 a été relayé, en **1993**, d'une manière incidente, par le décret n° 93-1155 du 17 mai 1993, *portant code de déontologie médicale*, code qui réserve à l'expérimentation sur des êtres humains son titre 6 (articles 99 à 111) (JORT n° 40 des 28 mai et 1^{er} juin 1993, p. 764).

- Le décret n° 90-1401 est modifié ensuite, en **2001**. Pris dans le sillage des textes, très nombreux, qui pour simplifier l'action administrative, remplacent l'autorisation par des cahiers des charges, **le décret n° 2001-1072 du 14 mai 2001** a notamment, modifié l'art. 6

du décret n°90-1401 pour soumettre l'action d'expérimentation au régime du cahier des charges. Ce cahier des charges est effectivement par **l'arrêté du Ministre de la Santé Publique du 28 mai 2001**. Il comporte trois chapitres et onze articles. Il contient également un **document annexe** intitulé : « Dispositions et principes directeurs relatifs aux bonnes pratiques dans les essais cliniques », (document de 28 pages).

En somme : la matière est régie par :

- 1) quelques principes fondamentaux dans les textes internationaux ratifiés par la Tunisie,
- 2) et, en droit interne, par
 - un alinéa d'un article de loi (al.2 de l'art. 7 de la loi n° 85-91) ;
 - trois décrets n° 90-1401, n° 93-1155 et n° 2001-1072 ;
 - un cahier de charges paru par arrêté ;
 - un document administratif annexe ;

Cette diversité appelle quelques remarques :

- 1) **La nature disparate des textes** : (loi / décret / arrêté / Cahier des charges / document contractuel / protocole) : Pour la pratique, la diversité est source de difficulté. Pour les principes, Mr JAMOUSI K., a souligné le caractère discutabile du recours au pouvoir réglementaire pour intervenir dans une matière relevant plutôt de la compétence du parlement car touchant aux droits fondamentaux des individus ainsi qu'aux principes régissant la santé.
- 2) Il y a lieu également de souligner **le manque d'harmonie formelle entre ces différentes normes** : elles se superposent sans ordre. Cela les rend difficilement intelligibles.
- 3) Le document le plus détaillé étant le cahier des charges et son annexe, il convient de rappeler **la force obligatoire assez relative** d'un tel document qui est *signé* (avec légalisation) par « le fabricant » et l'investigateur et « déposé aux services compétents du Ministère de la Santé Publique ». **C'est un document de nature contractuel. Il ne lie le « fabricant », le promoteur, ou les investigateurs que vis-à-vis de l'administration. Il n'a aucune force obligatoire à l'égard des tiers, notamment les sujets participants.**
- 4) Des discordances **conceptuelles** affaiblissent, enfin, ces textes : les appellations sont variables : « *fabricant* », « *promoteur* », « *investigateur* », « *expert* » de sorte que les intervenants en matière d'expérimentation des médicaments sont en droit, mal qualifiés.

Ces observations invitent à une remise en forme rationnelle des instruments normatifs dans le texte d'une loi, ad hoc et unique. Cela signifie la nécessité de l'abrogation des textes anciens et l'élaboration d'une nouvelle codification de la matière.

II- REFORMER SUBSTANTIELLEMENT LES NORMES :

Une lecture attentive des textes en vigueur, révèle plusieurs insuffisances quant au fond. Pour rester fidèle aux principales idées échangées, je vous propose d'exposer :

- l'état des lieux par un rappel des « *points sensibles* » de la réglementation (A) ;

- puis de présenter une *proposition de méthode normative* pour l'actualisation substantielle (B).

A- L'ETAT DES LIEUX

1- Les fondements de la recherche sont certes exprimés mais méritent d'être détaillés :

- **Nul part, n'est souligné la nécessité des essais et de l'expérimentation médicale des médicaments destinés à la médecine humaine.** Or cette nécessité est patente et irréductible.
- **Le champ d'application de ces essais, leurs fondements éthiques et scientifiques** sont certes mentionnés par les textes mais ils méritent une actualisation :

. **art. 7 loi n° 85-91 du 22 novembre 1985** « *L'expérimentation médicale ou scientifique dont les modalités sont fixées par décret se fait dans le respect des principes de la convention internationale des droits de l'homme et des règles de déontologie médicale* ». Il y a lieu de préciser davantage les fondements de la recherche.

. **art. 1 Décret n° 1990-1401** : « *L'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine doit se faire conformément aux conventions internationales relatives à la santé et aux droits de l'homme, dûment ratifiées par la Tunisie, et aux règles de la déontologie médicale et de l'éthique, relatives à l'expérimentation sur l'homme* ».

2- Les choix fondamentaux ne sont pas toujours clairement exposés :

a) **Quant au régime des essais :**

- . Doit-on distinguer, comme France, entre *les recherches biomédicales avec Bénéfice Individuel Direct* et *les recherches biomédicales sans Bénéfice Individuel Direct* ?
- . Ou devrait-on épouser la démarche européenne fondée sur la *balance Bénéfices / Risques* ?

b) **Nature et fonction de la structure de contrôle éthique**

- . En pratique : ce sont les comités d'éthique dans les hôpitaux et les établissements publics de santé qui interviennent alors que le **Cahier des charges** évoque un « **Comité consultatif d'évaluation des essais cliniques** », il précise que ce comité émet « **une opinion** ».

Il y a lieu de préciser le statut de cet organisme.

- **Pour les Comités d'éthique ad hoc, locaux**, les textes doivent indiquer :
 - **Leur dimension par institution** (locaux ou régionaux) ,
 - **Leur compétence**,
 - **Leur saisine**,
 - **Leur composition multidisciplinaire pour dépasser la formation restreinte aux médecins**,

- **L'indépendance de la structure et de ses membres,**
- **Leur mode de fonctionnement,**
- **Le caractère obligatoire de leur avis,**
- **Leur rôle dans le suivi des essais.**

Autant d'éléments de réponse inévitables et précieux.

c) Structures de contrôle médical et administratif

A cet égard, la réforme doit préciser la nature et la fonction de ces structures de contrôle.

d) Le protocole, cadre juridique des relations entre intervenants :

La réforme peut faire appel à la technique du document-type, cadre modèle pour les parties.

e) **Statuts des intervenants** : Sur ce plan, la réforme pourra avoir pour objectif :

- D'unifier les concepts autour de deux parties essentielles :
 - **Le promoteur**
 - **L'investigateur.**
- De fixer avec précision **les qualités requises et les obligations** de ces intervenants essentiels.
- De détailler **les règles régissant le rapport promoteur / investigateur / administration.**
- De réserver la qualité **d'investigateur aux seuls médecins justifiant d'une expérience** et dépasser, sur ce point, les formules vagues : le document de cahier des charges p. 7/28 mentionne actuellement que l'investigateur « ... doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience nécessaires pour réaliser l'essai de façon appropriée ». Termes utiles mais imprécis.

[*Déclaration d'Helsinki (Déclaration de l'Association Médicale Mondiale adoptée par la 18ème Assemblée Générale, Helsinki, juin 1964) : médecins exclusivement. Décret n°90- 1401 art. 9 : médecin*]

3- Le régime des sanctions

Il y a lieu de poser clairement les règles du régime de **la responsabilité** qui incombe aux promoteurs et à l'investigateur. Dans l'état actuel, cette question est quelque peu malmenée : L' art. 20 du décret n° 90-1701 envisage la responsabilité du « fabricant » pour son fait et pour le fait des experts, des personnes qui se prêtent à l'essai et celles qui prêtent leurs concours.

Le code de déontologie (**art. 109**) évoque la responsabilité exclusivement de « *l'homme de science* ».

Par ailleurs, il convient :

- a) d'affirmer **le caractère impératif d'une telle responsabilité** (qui ne pourra pas être écartée par une clause évasive ou limitative de responsabilité civile plus ou moins imposées au malade).

- b) et de prévoir **des garanties pour assurer l'effectivité des recours** .. (*ainsi la directive CEE oblige le promoteur à avoir un représentant siégeant en Europe*). Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001, Journal Officiel des C.E., 1-5-2001, L121/34)
- c) de clarifier **les sanctions administratives** encourues par les intervenants contrevenants et de **déterminer les sanctions disciplinaires éventuelles**, et enfin de préciser **les incriminations pénales** contre les personnes physiques et les personnes morales, notamment dans les hypothèses suivantes :
- La violation des règles imposant un consentement libre et éclairé et exprès.
 - Le non respect de l'avis du comité d'éthique.
 - La non application de l'intervenant des dispositions particulières aux personnes vulnérables.

4- Le consentement du malade

Il faut reconnaître que les textes actuels empruntent des qualificatifs assez universels et suffisants (*article 5 du décret n° 90-1401, articles 103, 106, 107 et 109 du code de Déontologie*). Mais parfois, dans **la protection du consentement**, on constate quelques lacunes dans les dispositions existantes :

- a) Un malade peut-il, en fait, avoir un consentement « **libre** » ? « *Etat de dépendances* » (*art. 110 Code Déontologique. Etat physique 108 du même code*) (*59 C.O.C : maladie : vice de consentement. L'état de nécessité altère également le consentement*).
- b) Comment un sujet peut exprimer un consentement « **éclairé** » s'il est **illettré ou peu initié** ?

Actuellement les textes sont muets sauf l'allusion au « *témoin* » par le document annexe (p. 10/20). **Faut-il appliquer le droit commun** (article 454 du C.O.C.) et **exiger la forme authentique** ?

- c) **Le tuteur peut-il « disposer » en lieu et place de son représenté** ?
- d) **Qui doit recueillir le consentement** ? L'article 5 du décret n° 90-1401 ne le précise pas, L'article 23 de la Déclaration d'Helsinki exige l'intervention d'un médecin tiers ne prenant pas part à l'étude et non concerné par la relation sujet-investigateur.
- e) (En France, l'article L 1122-1 du code de Santé Publique : l'investigateur peut réserver certains aspects liés à la nature de la maladie et les occulter).
- f) **Personnes en situation d'urgence** : Comment peut être conçu, dans ce cas, le consentement ? Les textes sont muets. Le document annexe les mentionne, incidemment, sous la rubrique « personnes vulnérables » sans préciser le régime spécial pour leur consentement). **Il y a lieu, donc, de prévoir des règles spécifiques pour les sujets en coma, ou souffrant de traumatismes graves ...**

5-Toujours à propos des sujets :

Certaines positions sont discutables.

- a) Ainsi **l'exclusion absolue des mineurs** comme sujets à essais (Art.2 al. 2 décret n° 90-1401 « aucune expérimentation ne peut être effectuée sur

des mineurs »), peut être discutée. En droit comparé, le caractère absolu de la prohibition n'est pas retenu (*Helsinki (24): Tuteur*), (*Fr L.1121-6 : admet la possibilité et pose les conditions*), (*La directive 2001/20 admet également cette possibilité tout en insistant sur le caractère vulnérable de cette catégorie*).

b) De même l'exclusion absolue des **femmes enceintes ou allaitantes** », n'est pas toujours retenue en droit comparé. (Fr : (art. 1121-4) l'admet « *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* »).

6) Les conditions objectives de la réalisation des essais :

- Instaurer le mécanisme de suivi **d'un suivi permanent**.
- Affirmer plus clairement la **confidentialité** et la **protection des données personnelles** conformément aux exigences de l'article 9 de la Constitution.
- Fixer le régime des « **incidents de parcours** » : *risque anormal, complications, effets indésirables*.

Enfin, la réforme devra « **affronter** » des questions sensibles en fait,

- **les gratifications aux unes et aux autres ;**
- **les taxes dûs à l'administration ;**
- **le bénéfice des résultats pour l'Etat et pour le malade lui-même ;**
- **l'opportunité de l'essai par rapport aux priorités sanitaires nationales.**

B- ESQUISSE D'UNE METHODE NORMATIVE :

L'actualisation des textes pourrait s'articuler autour de plusieurs idées. Il s'agit avant tout de réaffirmer ou d'affirmer les principes directeurs sur la question.

Ces principes sont proclamés par les **normes internationales** [*notamment le pacte international relatif aux droits civiques et politiques (art. 7) ; la Déclaration d'Helsinki (riche de ce point de vue)*] et par les **normes nationales** (*notamment la constitution (art. 5, 9)*).

Parmi ces principes directeurs figure la nécessité de respecter la **dignité humaine**, concept en émergence à continu riche qui s'accommode bien avec les exigences de la question objet de notre journée. **De ce principe, fondateur, peuvent découler plusieurs règles gouvernant les modalités de la mise en œuvre des expérimentations :**

- **L'obligation d'informer ;**
- **Le libre consentement ;**
- **La protection consolidée pour certains sujets ;**
- **La non patrimonialité du corps humain ;**
- **Le respect de la vie privé ;**
- **La responsabilité des intervenants.**

Autant de règles constitutives, en réalité, de l'éthique médicale.

SYNTHESE DES TRAVAUX

Pr Saïda DOUKI

Chef de Service de Psychiatrie à l'Hôpital Razi - Manouba

INTRODUCTION : Essais cliniques, Loi et Ethique.

Les formidables avancées de la médecine ont imposé la prise en compte de la dimension éthique dans la pratique de la recherche, ainsi que le rappela le Professeur Abdelaziz GHACHEM dans son rapport introductif.

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

Les essais cliniques, en particulier, sont indispensables pour établir la sécurité d'emploi et l'efficacité des médicaments chez l'homme. Si l'expérimentation animale permet parfois de prédire les effets thérapeutiques des médicaments, elle ne peut remplacer les études chez l'être humain volontaire ou malade. Certains produits se comportent de manière différente chez l'animal et chez l'homme et maintes actions des médicaments n'apparaissent que chez le sujet malade.

Toutefois, même conduite dans des conditions idéales, une telle recherche ne saurait être dépourvue de risques. Il est donc impératif que toutes les mesures soient prises pour assurer la protection des sujets soumis à l'étude tout en cherchant à atteindre le plus grand bénéfice thérapeutique. La protection des individus, qu'il s'agisse de sujets sains ou malades, doit être assurée chaque fois qu'ils participent à la recherche clinique. Leur santé et bien-être doivent l'emporter sur les impératifs purement scientifiques.

Le dilemme éthique posé par les essais thérapeutiques est admirablement résumé par le Professeur Jean BERNARD, Président Honoraire du Comité National d'Ethique : « *Cette méthode est à la fois moralement nécessaire et nécessairement immorale. Moralement nécessaire, car il n'est pas possible de répandre, de diffuser un médicament sans connaître son efficacité. Nécessairement immorale, car dans ce cas, les malades ne sont pas traités seulement en fonction de leur maladie mais avec l'espoir de recueillir des informations utiles pour les malades du futur* ».

Les dérives dans un récent passé des « *expériences* » médicales illustrent, par ailleurs, les risques potentiels d'une « *science sans conscience* ».

Elles eurent toutefois pour heureux effet de susciter l'élaboration de conventions internationales et de dispositifs réglementaires nationaux visant « *la protection des personnes qui se prêtent à des recherches bio-médicales* », selon l'intitulé de la loi française du 20 décembre 1988.

Pour assurer le respect de ce principe éthique fondamental qu'est la protection de l'homme, des règles ont ainsi été établies dans divers pays.

Elles font référence à la Déclaration d'Helsinki, portant Recommandations destinées aux médecins participant à la recherche biomédicale sur des sujets humains. Adoptée par la 18^{ème} Assemblée médicale mondiale d'Helsinki, en 1964, elle fut l'objet d'amendements périodiques, à Tokyo en 1975 et à Venise en 1983. Les médecins ne sont pas pour autant exemptés de leur responsabilité civile, pénale, déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur pays.

En effet, poursuit le Professeur GHACHEM, par-delà des principes fondamentaux qui sont des INVARIANTS UNIVERSELS, chaque Etat doit adapter sa législation à son contexte économique, politique, culturel, religieux.

Il souligna d'ailleurs que la Tunisie avait été le premier pays arabe et africain à s'être doté d'un tel cadre législatif.

Dans son allocution d'ouverture, Madame Naziha CHEIKH, Secrétaire d'Etat à la Santé, rappela que les essais cliniques sont régis, depuis 15 ans, par le décret n° 90-1401 du 3 septembre 1990, fixant les modalités de l'expérimentation médicale ou scientifique des médicaments destinés à la médecine humaine. Plus tard, un arrêté du Ministre de la Santé Publique du 28 mai 2001 viendra instaurer un cahier de charges ayant pour objet (article premier) d'en fixer les conditions spécifiques.

Elle se félicita de la tenue du colloque et de la pertinence du thème choisi par les organisateurs, qui répondait aux interrogations actuelles du département quant à savoir si le cadre juridique tunisien avait permis d'atteindre le niveau de transparence et de sécurité recherchés ?

Elle ébaucha certains axes de réflexion qui seront abondamment développés par les participants, tant au cours des interventions que de la discussion qui s'ensuivit. Responsables administratifs, juristes, investigateurs, promoteurs se succédèrent pour dénoncer les insuffisances de la réglementation, les difficultés rencontrées dans son application et proposer divers aménagements pour mieux répondre à l'objectif primordial de la protection des sujets de recherche.

I- LES QUESTIONNEMENTS

1- La réglementation en vigueur

Elle a, certes le mérite d'exister, et a, à ce jour, fourni un cadre pertinent aux essais cliniques, mais son application depuis 15 ans en a montré certaines limites. Mme Dalila DARGHOUTH, en rappelant les principales dispositions du cahier de charges, s'étonna que la loi ne concernât que les médicaments, ignorant les appareillages et autres dispositifs médicaux (tels les pace-makers), les cosmétiques etc.

Le Professeur BEN AYED ajoutera l'oubli par la loi de l'archivage des fragments congelés.

Le Professeur Amor TOUMI regrettera l'omission par la loi de la dimension scientifique de l'expérimentation (pourtant portée en titre), de l'obligation de publication des résultats ou de l'autorisation de l'établissement d'accueil.

Ce furent surtout les experts du droit qui s'appliquèrent à en faire l'analyse la plus critique quant à la forme et au fonds.

Maître CHARFEDDINE, en particulier, condamna l'émiettement de la matière en une pléthore de textes (lois, décrets, arrêtés, circulaires, documents administratifs) qui se superposaient au lieu de se compléter. De même qu'il dénonça la multiplicité des « zones d'ombre » ou imprécisions concernant la confidentialité et la protection des données personnelles, les effets indésirables graves, les gratifications et aux taxes, l'opportunité des essais cliniques par rapport aux priorités sanitaires locales.

Sur le fonds, il insista sur la nécessité de proclamer la nécessité des essais cliniques, regretta les fondements juridiques et éthiques vagues et minimalistes, le manque de clarté des choix fondamentaux, comme le bénéfice des essais, ou du statut des intervenants, des rapports les régissant, de leurs responsabilités respectives, ou enfin, des sanctions y compris pénales.

Pour Maître JAMOSSI, si l'objectif primordial demeure **la protection des sujets de recherche**, un second objectif majeur de la législation est de garantir **la qualité des essais cliniques** qui est elle-même garante de la protection des personnes. Il relève l'insuffisance des moyens de contrôle et notamment du Comité d'évaluation des essais cliniques prévu par le cahier de charges mais qui reste une « *structure fantôme* ». de même, souligne-t-il les

lacunes en matière de réglementation des comités de contrôle quant à leur composition, leur mode de fonctionnement, le mode de saisine, la périodicité des réunions, la motivation des avis, les délais de réponse.

2- Le Comité d’Ethique

La soumission d’un protocole d’essai clinique à un organisme de contrôle ayant pour mission d’en examiner, en particulier, la conformité aux règles éthiques, est un préalable indispensable et indiscuté.

Dans son article 18, la loi tunisienne prévoit que « *dans le cas où l’expérimentation a lieu dans un établissement public, elle doit au préalable, être autorisée par le comité ou conseil scientifique dudit établissement* ».

En pratique, c’est l’approbation du Comité d’Ethique hospitalier qui est requise pour tout essai clinique.

Cette instance s’avéra un motif d’insatisfaction majeur et fut la cible des commentaires et critiques de l’ensemble des intervenants, à commencer par le Secrétaire d’Etat à la Santé qui l’inclut parmi les questionnements fondamentaux.

La nature, la composition, le mode de fonctionnement de l’instance de contrôle firent l’objet de constantes interventions.

Mme DARGHOUTH s’interrogea sur la nature du comité consultatif ? Devrait-il s’agir du comité d’éthique hospitalier, du comité scientifique, d’une société savante ?

Le Professeur GHACHEM rappela que les comités d’éthique hospitaliers, créés sur recommandation du Comité National d’Ethique n’ont pas d’existence légale et ne peuvent en conséquence se prononcer sur les essais cliniques. Il proposa la création par voie réglementaire de CPPR (comités de protection des personnes en recherche) au niveau régional.

Les Drs ESSOUSSI et BOULAKBECHE firent part de leur conviction que les comités d’éthique doivent être la clef de voûte d’un encadrement de l’expérimentation humaine. Ils souhaitèrent de ce fait qu’ils soient légalement institués pour aider l’Administration dans le traitement des autorisations d’essais cliniques.

Toutefois, l’ensemble des participants s’accordèrent sur deux principes absolus : la pluridisciplinarité de sa composition avec l’inclusion de représentants de la société civile et son indépendance totale par rapport à l’investigateur, au promoteur et à l’autorité administrative (établissement).

La composition actuelle des comités d’éthique hospitaliers expose, en effet, au risque de conflits d’intérêt et de blocage des procédures, comme l’a souligné le Dr Mounir KEFI.

Mme AOUIJ MRAD, dans son approche de droit comparé, a insisté sur la mise en place par la loi d’un Comité d’Ethique local, organiquement indépendant et aux prérogatives définies, ayant le pouvoir de lire de manière critique le protocole, de le réviser, le rejeter et le suivre.

3- Les catégories de recherche

Un troisième point largement abordé fut celui des personnes actuellement exclues des essais cliniques en vertu de principe de précaution.

Le décret fixant les modalités de l’expérimentation des médicaments à) usage humain en écarte de fait les **mineurs**, les **femmes enceintes ou allaitantes** et les **malades ou déficients mentaux**, bien qu’ils soient consommateurs de soins.

« *Aucune expérimentation ne peut être effectuée sur des mineurs, des malades ou déficients mentaux, ainsi que sur des femmes enceintes ou allaitantes* » (article 2).

Une dérogation a toutefois été introduite dans le cas des malades et déficients mentaux, autorisant les essais cliniques, s'ils ont une finalité thérapeutique spécifique de la maladie ou de la déficience mentale en question. Toutefois, le consentement écrit du tuteur est obligatoirement requis.

Par contre, les mineurs sont tant protégés par la loi qu'ils sont de fait, selon l'expression du Professeur BELKAHIA des « *orphelins thérapeutiques* » privés des avancées scientifiques que sont les essais cliniques contrôlés. Il en est de même des femmes enceintes ou allaitantes.

En effet, cela signifie que des médicaments prescrits dans des indications pédiatriques n'auront bénéficié d'essais que chez l'adulte ! De même, des produits spécifiques des affections de la femme enceinte n'auront été testés que sur des personnes qui ne peuvent l'être !

Les psychiatres ont, par ailleurs, soulevé le problème posé, dans notre contexte culturel, par les femmes en âge de procréer qui doivent bénéficier d'une contraception pour pouvoir être incluses dans un essai clinique, ce qui est inconcevable éthiquement dans le cas des célibataires.

Ils considèrent également qu'il n'est pas admissible d'assimiler l'ensemble des individus souffrant de troubles mentaux à des incapables majeurs, soumis à une tutelle, ainsi que le fait la loi en vigueur.

Les volontaires sains

Les volontaires sains sont également tacitement exclus de l'expérimentation clinique dans la mesure où il n'y a aucun bénéfice thérapeutique à escompter (article 4) et que toute contrepartie pécuniaire ou autre forme de transaction est prohibée (article 3).

Cette attitude de précaution était également celle du législateur français jusqu'en 1988. Depuis lors, la loi Huriet-Séculscat a introduit la notion de recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct.

En effet, l'essai sur le volontaire sain est souvent nécessaire, notamment pour les études de tolérance, de pharmacocinétique ou de bio-équivalence.

Il est éthiquement acceptable à condition que certaines règles soient respectées. Les intervenants ont mis en garde notamment contre le risque d'incitation abusive ou de professionnalisme, proposant un registre national, un plafonnement des indemnités.

4- Le consentement

Conformément aux conventions internationales relatives à la santé et aux droits de l'homme, les essais cliniques sont soumis à une disposition-clé : le « consentement libre, éclairé et écrit » de la personne concernée, « après que le clinicien lui ait fait connaître l'objectif de ses investigations, leur mode et leur durée, les contraintes et les effets indésirables prévisibles » (article 5).

La protection des personnes s'appuie fondamentalement sur le consentement qui doit avoir trois caractéristiques :

- **libre**, en ce sens qu'il ne peut être imposé ou suscité (par une sollicitation financière, par exemple) et qu'il peut être retiré à tout moment ;
- **éclairé**, c'est-à-dire qu'il est obtenu après une information préalable présentée par écrit, comportant des précisions sur l'objectif, la méthodologie, la durée de la recherche, les contraintes et risques préalables ;
- **exprès**, c'est-à-dire exprimé par écrit.

L'obtention du consentement est une obligation légale et éthique fondamentale, qui trouve son fondement sur les principes d'intangibilité du corps humain.

Toutefois, l'application de ce principe se heurte en pratique à de nombreuses difficultés soulevées par l'ensemble des intervenants.

En effet, la pratique nous interroge sur les conditions de validation du consentement tel que requis par la loi et l'objectivité nous incite à plus de circonspection.

Pour qu'un consentement soit libre, il faut qu'il s'exprime évidemment en dehors de toute contrainte tenant à l'interlocuteur, aux circonstances où à la situation dans laquelle on se trouve. Il faut qu'il procède d'une délibération individuelle sans interférences ni motifs de faiblesse.

Dans le cas des essais cliniques à but thérapeutique, où le patient se voit proposer par le praticien-expert qui se trouve être en général son médecin traitant une expérimentation, sa décision est triplement conditionnée :

- elle est exprimée dans une situation de mal-être, donc de vulnérabilité inhérente à la maladie ;
- elle est influencée par la relation de « dépendance » qui s'est établie avec son médecin ;
- elle ne vise pas en réalité l'expérimentation mais est sous-tendue par la conviction d'une amélioration de son état.

Mr CHARFEDDINE remet d'ailleurs en question la liberté du consentement en postulant que la maladie constitue de facto- un vice de consentement dans la mesure où elle place le patient en situation de dépendance vis-à-vis du médecin !

La notion de liberté du consentement se pose également avec plus d'acuité pour les sujets souffrant d'un trouble mental ou les insuffisants mentaux, incapables de discernement. Certes, la décision est déléguée au tuteur, mais le juriste pose à juste titre la légitimité de l'intervention du tuteur dans un acte portant sur le corps ?

Le consentement doit aussi être éclairé : cela signifie que la décision est prise par une personne qui est scrupuleusement informée du projet expérimental, de ses buts, de ses protocoles, des évaluations à effectuer, des effets attendus et des inconvénients possibles, qui a surtout la pleine intelligence de ses informations.

Est-ce la réalité des choses ?

Excluons, parce que contraire à la déontologie, la possibilité d'une attitude « incitatrice » de l'investigateur ; il reste toutes les difficultés, toutes les insuffisances, tous les malentendus même de la communication médicale ; ils ne peuvent que laisser sceptiques quant à une décision de pleine conviction ?

Et quel éclairage peut-on apporter à un sujet analphabète ou illettré qui n'est pas en mesure de lire ni de comprendre l'information hautement technique qui lui est apportée ?

Le Professeur Zouhaier JERBI évoque, au cours de la discussion, le cas particulier des essais cliniques en **médecine d'urgence** où l'on est confronté à des situations où le consentement est impossible à obtenir ; il suggère l'intervention d'un représentant du patient (ami, parent, médecin de famille) ou d'adopter, à l'instar des prélèvements d'organe en vue de greffe, la notion de renoncement au consentement.

Mr JAMOSSI avait également soulevé la question du consentement en situation d'urgence et dans les **populations vulnérables** (enfants, handicapés mentaux, majeurs protégés, personnes âgées) ; il a proposé d'intégrer la notion **d'incapacité provisoire** et celle de **mandataire**.

La notion de consentement éclairé demande, sans aucun doute, de nouvelles analyses, de nouvelles réflexions (A. GHACHEM).

5- Des experts

Nombre d'intervenants se sont interrogés sur les conditions d'octroi du titre d'expert.

La législation actuelle n'exige aucune qualification spécifique. De fait, elle requiert seulement pour l'expert clinicien (article 9) « *une qualification attestée par un diplôme d'Etat de docteur en médecine et une expérience clinique et statistique suffisante* » ? On peut s'interroger sur la durée «suffisante» d'une expérience comme sur la compétence statistique, sachant que de nos jours, les traitements statistiques sont confiés à des professionnels ?

Par ailleurs, les experts sont nommés «sur leur demande» (article 10).

Mr JAMOSSI a pointé dans la loi l'absence de définition précise et proposé de prévoir une structure qualifiée pour désigner une liste d'experts sur des critères objectifs.

En réalité, dans l'état actuel des connaissances, l'expertise ne peut plus être une affaire individuelle mais celle d'une équipe ou d'un centre, accrédités en tant que tels. Les investigateurs devraient justifier d'une formation conforme aux normes internationalement admises ou, à tout le moins, d'une formation spécifique à l'étude à entreprendre.

Et de fait, l'ensemble des participants, y inclus les représentants des promoteurs, ont souligné que l'essai clinique relève désormais d'une équipe de recherche.

Mr Philippe UNGER a même préconisé la composition idéale d'une équipe de recherche clinique (study team) constituée de quatre principales composantes :

- Investigateur Principal : référent ;
- Médecin Investigateur responsable du suivi médical ;
- TEC : technicienne d'études cliniques chargée de la logistique de l'étude ;
- Autres intervenants : infirmiers, biologistes, autres spécialistes, etc.

L'unanimité s'est également faite sur la nécessaire formation de tous les intervenants à la méthodologie des essais et aux bonnes pratiques cliniques telles que formulée spa l'ICH, telle que recommandée par le Dr Gaëten BOUBLIL.

Le Dr UNGER a également rappelé à juste titre la nécessité de la connaissance de la langue anglaise, langue de rédaction de la majorité des protocoles de nos jours.

La question de la place des praticiens privés a été posée, notamment par le Secrétaire d'Etat, mais rien dans la loi actuelle ne l'interdit ? (article 18).

6- La contrepartie

La législation actuelle interdit toute contrepartie ou transaction en matière d'essais cliniques.

Les groupes de travail de Sousse et Tunis, représentés par les Drs Moncef BOULAKBECHÉ et Sahloul ESSOUSSI ont convenu que le corps humain ne peut être monnayable et que ce principe est éminemment respectable. Par contre, que des professionnels puissent accomplir une mission sans contrepartie est pour le moins discutable. Enfin, il est difficilement concevable que l'industrie pharmaceutique prétende à la gratuité des services qu'elle sollicite. A ce sujet, le Dr G. BOUBLIL a même suggéré de taxer les dépôts de dossiers soumis à autorisation d'essais cliniques.

De même, le Dr Philippe UNGER a insisté sur l'importance cruciale de la reconnaissance du travail effectué par tous les membres de l'équipe ; et cette reconnaissance pourrait se traduire par des rémunérations mais également par une couverture d'assurance, un enrichissement du CV et de l'expérience.

De fait, la discussion va porter, non sur le principe d'une contrepartie mais sur ses bénéficiaires et ses modalités.

Si le patient est, bien entendu exclu de toute contrepartie financière, le volontaire sains doit recevoir des indemnités à la hauteur du risque encouru et du service rendu.

De même, la majorité des intervenants se sont accordés sur le bénéfice que l'essai doit rapporter à l'établissement où il se déroule. Le Professeur GHACHEM a évoqué les possibilités de fonds commun, d'équipement, d'approvisionnement en médicaments. Ce dernier point a été soulevé par plusieurs investigateurs qui souhaitent que le promoteur s'engage à prolonger l'approvisionnement en médicaments efficaces, dans la limite du raisonnable.

Concernant les rémunérations des investigateurs eux-mêmes, un exemple a été donné par le Professeur BEN AYED dont l'équipe s'en dessaisit au profit de l'association de Lutte contre le cancer. Il a ajouté qu'un bénéfice non négligeable des essais cliniques était la stimulation de la productivité scientifique.

En tout état de cause, la transparence en matière de transaction est absolument nécessaire pour des raisons éthiques.

7- L'effet placebo

Un nouveau médicament ne peut être prescrit qu'après avoir fait la preuve de son efficacité dans l'affection où il est indiqué, sans comporter d'effets nocifs rédhibitoires.

Pour être probantes, les conclusions doivent correspondre à un nombre significatif de cas. Les évaluations doivent se faire par rapport à des groupes de référence traités différemment ou par placebo. Et le choix (la randomisation) est tout à fait aléatoire.

De fait, cette méthodologie est discutable et discutée, en raison des discriminations de traitement qu'elle introduit, mais reste une garantie de fiabilité.

L'utilisation des placebos, selon les groupes de travail de Sousse et Tunis, est une nécessité méthodologique, mais qui doit obéir au principe d'équité et de non nuisance. En Pratique, elle ne doit être tolérée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (face à un médicament nouveau) ou de risque d'aggravation clinique.

8- Les obligations du promoteur

Le Docteur Gaëten BOUBLIL fut le premier à rappeler que tout essais clinique est passible d'un AUDIT soulignant l'importance de la rigueur pour l'obtention de données exploitables, rigueur elle-même garante de la protection des personnes. Le promoteur est également responsable du MONITORING par le biais des ARC (assistants de recherche clinique).

Une surveillance régulière et efficace des études cliniques revêt une importance capitale.

Il lui revient également d'assurer la formation et l'assistance technique à l'équipe de recherche.

Enfin, la loi lui fait obligation de prendre en charge les frais de l'expertise occasionnés à l'établissement.

II- RECOMMANDATIONS

Selon les groupes de travail de Sousse et Tunis, il nous faut souligner que jusqu'à présent, notre culture du respect de la personne humaine et un cadre juridique pertinent, ont fait que les essais cliniques effectués dans notre pays se sont déroulés de façon irréprochable : on a pu pêcher par excès d'exigence, jamais par défaut.

Néanmoins, les enseignements de la pratique, l'évolution des connaissances, l'augmentation de la demande et ses dangers, nos ambitions de maîtriser l'économie du médicament, tout nous impose une actualisation des textes. Tel était d'ailleurs le vœu général.

1- La forme de la réglementation

Les experts du droit, affirmant que le domaine de la bioéthique était matière à légiférer et non à réglementer, insistèrent sur la nécessité de promulguer une loi-cadre unique qui harmoniserait les multiples textes actuels.

Par ailleurs, la recherche clinique tend à s'internationaliser et nécessite une harmonisation des législations pour les adapter aux études multicentriques. Les dispositions légales et les ordonnances d'application doivent répondre aux exigences les plus strictes et aux standards internationaux, et être conformes aux réglementations internationales les plus récentes. A cet égard, on mentionnera en particulier la directive ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, qui a été élaborée dans le cadre de la Conférence internationale pour l'harmonisation (ICH) et qui depuis 1997, constitue la base des réglementations dans les pays les plus avancés pour le contrôle des essais cliniques de produits thérapeutiques.

Toute réglementation doit également être adaptée aux contexte national et intégrer des amendements nouveaux issus des réflexions et débats de la journée.

2- Redéfinir les sujets de recherche

- Inclure avec une protection plus affirmée les mineurs et les femmes enceintes et allaitantes pour qu'ils puissent bénéficier des avancés thérapeutiques.

Les Drs BOULAKBECHE et ESSOUSSI proposent de leur étendre la dérogation introduite en faveur des malades mentaux, à la condition impérative que le caractère dérogatoire et les dispositions qui l'entourent soient formulées avec la plus extrême exigence.

Mr JAMOSSI, à propos des mineurs, suggère d'établir la distinction apportée par le COC à l'âge de 13 ans. Quant aux femmes enceintes, on pourrait s'adjoindre l'avis du conjoint.

- En ce qui concerne les malades mentaux : il est hautement souhaitable de les désigner à l'avenir comme des sujets souffrant de troubles mentaux, conformément à la loi 92-83 sur la Santé mentale ; deuxièmement, étant l'extrême diversité des troubles mentaux, qui tous n'altèrent pas le discernement ni le jugement, il n'y a pas lieu d'exclure la majorité d'entre eux qui sont nombreux à souffrir également d'affections somatiques. Aussi, l'interdiction ne devrait être maintenue et la dérogation ne devrait-elle s'appliquer qu'aux sujets dont le discernement est suffisamment altéré pour nécessiter une tutelle.
- Inclure les volontaires sains :

Une réforme incluant les volontaires sains ouvrirait des perspectives fort utiles ; elle permettrait entre autres ces études de pharmacocinétiques et surtout de bioéquivalence, rendues de plus en plus nécessaires dans notre pays, où l'encouragement des produits génériques fait partie de la stratégie nationale en matière de médicaments. Il faudrait toutefois veiller à prévenir le risque de professionnalisme par le plafonnement des indemnités ou par l'inscription sur un registre national.

3- Redéfinir les critères de désignations des experts

Le souhait des participants est de créer une structure qualifiée pour proposer une liste d'experts ou plutôt pour accréditer des centres et équipes de recherche sur des critères objectifs.

De même, l'obligation de formation doit-elle être hautement affirmée, en matière de méthodologie des essais et de bonnes pratiques cliniques - ICH (International Conference on Harmonization).

4- Redéfinir les moyens de contrôle

Le souhait est également unanime de créer par voie réglementaire un organe de contrôle local ou régional (Comité d'Ethique, CPPR etc.) pour se prononcer sur le caractère éthique d'un essai clinique, qui soit pluridisciplinaire, incluant des représentants de la société civile et indépendant.

Il est aussi extrêmement important d'en réglementer la composition, le mode de fonctionnement, le mode de saisine, la périodicité des réunions, les avis motivés, les délais de réponse.

5- Redéfinir les conditions de validation du consentement

Malgré les nombreuses réserves exposées, les intervenants ne remettent nullement en question le principe fondamental du consentement, mais invitent à rechercher les conditions d'un surcroît de crédibilité pour l'assentiment exprimé. Les groupes de travail de Sousse et Tunis suggèrent, par exemple, que les instances de contrôle, instruites de tous les éléments du projet expérimental, pourraient, par les informations et préconisations qu'elles apporteraient en pleine compétence et en toute indépendance, aider les personnes sollicitées dans leur décision.

Pour d'autres intervenants, il faudrait redéfinir les conditions de validation du consentement au cas par cas, et tenir compte de la dimension culturelle de l'engagement écrit, en acceptant le consentement oral devant témoins.

Dans certains cas où le consentement est difficile ou impossible à obtenir, il est proposé de se référer à la notion d'incapacité provisoire et d'en appeler à un mandataire.

La question du renoncement préalable au consentement a aussi été abordée.

6- Redéfinir et réglementer les contreparties

Tout travail méritant salaire, l'interdiction actuelle, telle qu'elle est libellée est de nature à entraîner plus d'effets pervers qu'à en éviter et mérite d'être reformulée.

Les participants proposent l'établissement de contrats entre le promoteur et l'investigateur principal ainsi qu'entre le promoteur et l'établissement, dont copies doivent être remises au Ministère de la Santé, en toute transparence.

Les bénéficiaires de l'essai clinique devant profiter à l'ensemble des intervenants, dont la structure d'accueil.

Il faudrait également préciser par voie réglementaire les **obligations des opérateurs** à l'égard des structures, des patients, des investigateurs.

CONCLUSION

Les essais cliniques sont non seulement dans leur principe conformes à l'éthique mais ils relèvent d'une démarche éthique. Encore faut-il que les conditions de leur mise en œuvre, leur déroulement, les vertus requises des intervenants et enfin le souci de la liberté et des intérêts physiques et moraux des personnes qui en sont l'objet, s'inscrivent dans la même préoccupation.

Il est clair, ainsi que l'a souligné éloquemment le philosophe, Science et éthique ne sont pas incompatibles, quelque soit le contexte culturel.

Toutefois, le rôle du législateur n'est pas de lire l'éthique mais de l'accompagner et la vocation de l'homme de science n'est pas d'interpréter l'éthique mais de s'y conformer en invoquant le serment de Genève : « *La santé de mon patient sera mon principal souci* ».