



JOURNÉE
RECHERCHE & SANTÉ

JRS

Comités d'éthique : une brève histoire du diable

Philippe Amiel, *Inserm/Paris-Diderot, UMR 1123 Eceve*

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

"Le patient normal veut pouvoir (et en réalité il n'a pas d'autre choix) se reposer sur la confiance primordiale que le médecin et l'institution vont sauvegarder ses intérêts à l'exclusion de toute autre considération."

Un directeur du *Clinical Center* (NIH), en 1965,
(cité par D. Rothman 1991)

"The usual patient wants (...) (and in a real sense he has no other choice) to depend on an overriding faith that the physician and institution will safeguard his interests above any other consideration."

Rothman D. J., *Strangers at the Bedside. A History of How Law and Bioethics Transformed Medical Decision Making*, s.l., Basic Books, 1991, p. 58.

Deux piliers processuels

- **Le consentement des sujets humains de recherche**
 - parfaitement connu en principe — depuis très longtemps (cf. l'avant-Nuremberg et le "code de Nuremberg" ; la jurisprudence de Lyon, 1859, etc.)
- **La revue de projet par un comité indépendant**, préalable à la mise en œuvre des recherches sur l'être humain

Revue de projet

- Invention américaine des années 60 → *Institutional review board* (IRB)
 - NIH, 1966, 'Clinical Center' (Bethesda, 500 lits, 1 000 labos, 1953)
- Extension de l'usage de la revue par les pairs, très ancienne technique de **contrôle *a priori*** — utilisée à fins
 - d'abord de **censure** : XVIIe, privilège de publication des Académies (Londres, 1662; Paris, 1699) = assurent l'exercice du privilège pour leur compte et de la censure par elles-mêmes (vs par l'autorité politique ou religieuse)
 - puis de **contrôle de qualité scientifique** (mil. XVIIIe, Royal Society, 'Committee on Papers', *Philosophical Transactions*)

Biagioli, Mario. 2002. « From Book Censorship to Academic Peer Review ». *Emergences: Journal for the Study of Media & Composite Cultures* 12 (1): 11-45.

Le moteur de l'histoire

- Les *Horror Stories* de la recherche
 - Expérimentation insuffisante (**thalidomide**, 1962)
 - Expérimentation abusive (**Tuskegee**, 1972)
- L'exigence des éditeurs de journaux scientifiques (**Vancouver**, 1978)

Thalidomide

- Thalidomide — *Cotergan* en Allemagne —, laboratoire Chemie-Grünenthal, MM 1957
 - tranquillisant, analgésique, prescrit contre les nausées matinales de la femme enceinte, pour les enfants "*unusually uneasy*" (UK)
 - Largement prescrit en Europe : Allemagne (1 million de doses en 1960), Grande-Bretagne, Italie, — et en Australie
 - Pas en France (pas d'accords commerciaux)
 - 1959 : premiers doutes en Allemagne — avortements spontanés et enfants malformés
 - 1960 : premières investigations par pédiatres et épidémiologistes
 - été 60 : les autorités allemandes prennent la mesure de l'épidémie de phocomélies

-
- 1961 : Lenz (Allemagne) et McBride (Australie) concluent (séparément) à la responsabilité du *Cotergan*

Widukind Lenz, "Kindliche Missbildungen nach Medikament während der Gravidität," Deutsche Medizinische Wochenschrift 86 (1961), 2555-2556; William G. McBride, "Thalidomide and congenital abnormalities," Lancet 2 (1961),

- Fin 1961 : retrait du *Cotergan* en Allemagne
- En Belgique, au Brésil, au Canada, en Italie et au Japon, on continue à vendre la thalidomide pendant plusieurs mois (10 mois en Italie !)
- Au total, 8 000 à 12 000 naissances d'enfants malformés — 5 000 survivants

London SundayTimes et Elaine Potter. 1979. Suffer the Children: The Story of Thalidomide. New York: Viking Press.



Aux États-Unis...

- Demande d'AMM en juin 1960 — sous marque *Kevadon* par le laboratoire Richardson-Merrell
- Résistance "héroïque" du Dr Frances Kelsey
 - Kelsey (1914-2015)
 - Entre à la FDA en 1960 (c'est son premier mois à la FDA), médecin formée à la pharmacologie (U. Chicago)
 - Critique les données d'expérimentation animale fournies par Merrell et Grünenthal, qui ne paraissent pas probantes
 - Enorme pression du labo. Fin 61, Merrell continue d'affirmer à la FDA qu'aucun lien n'est établi entre l'épidémie européenne et la thalidomide (alors que le médicament est déjà retiré du marché allemand)
- Mars 1962 : Merrell retire sa demande d'AMM (et ses échantillons)
- En avril, l'information est passée dans le monde médical américain

Helen B. Taussig, "A Study of the German Outbreak of Phocomelia," JAMA 180 (June 30, 1962): 1106-24
- Juillet 1962 : affaire publique (*Washington Post*)

Linked to Malformed Babies

'Heroine' of FDA Keeps Bad Drug Off of Market

By Morton Mintz
Staff Reporter

This is the story of how the skepticism and stubbornness of a Government physician prevented what could have been an appalling American tragedy, the birth of hundreds or indeed thousands of armless and legless children.

The story of Dr. Frances Oldham Kelsey, a Food and Drug Administration medical officer, is not one of inspired prophecies nor of dramatic research breakthroughs.

She saw her duty in sternly simple terms, and she carried it out, living the while with insinuations that she was a bureaucratic nitpicker, unreasonable — even, she said, stupid. That such attributes could have been ascribed to her is, by her own acknowledgement, not surprising, considering all of the circumstances.

What she did was refuse to be hurried into approving an application for marketing a new drug. She regarded its safety as unproved, despite considerable data arguing that it was ultra safe.

It was not until last April, 19 months after the application was filed with the FDA,



The Washington Post

DR. FRANCES O. KELSEY
... skepticism wins

that the terrible effects of the drug abroad were widely reported in this country. What remains to be told is how and why Dr. Kelsey blocked the introduction of the drug before those effects were suspected by anyone.

Dr. Kelsey invoked her high

standards and her belief that the drug was "peculiar" against these facts:

The drug had come into widespread use in other countries. In West Germany, where it was used primarily as a sedative, huge quantities of it were sold over the counter before it was put on a prescription basis. It gave a prompt, deep, natural sleep that was not followed by a hangover. It was cheap. It failed to kill even the would-be suicides who swallowed massive doses.

And there were the reports on experiments with animals. Only a few weeks ago the American licensee told of giving the drug to rats in doses 6 to 60 times greater than the comparable human dosage. Of 1510 offspring, none was delivered with "evidence of malformation."

In a separate study, one rat did deliver a malformed offspring, but the dosage had been 1200 times the usual one. Rabbits that were injected with six times the comparable human dose also were reported to have produced no malformed births.

Recently, the FDA publicly

See **DRUG, A8, Col. 1**



Remise du President's Award for Distinguished Federal Civilian Service, par Kennedy (1962)

Mintz M., "Heroine of FDA Keeps Bad Drug Off Markets — Linked to Malformed Babies," Washington Post, July 15, 1962, page A1

Conséquences

- Aux USA, seulement 17 enfants victimes
 - pratique des échantillons de médicaments '*under investigation*' (20 000 doses distribuées)
- Focalisation sur la pertinence de l'encadrement réglementaire en santé pour la protection des consommateurs et des citoyens (Kelsey)
- Kefauver Amendment, 1962 : nouvelles obligations en matière d'expérimentation pour la NDA (New Drug Application, 'AMM')
 - "effectiveness and safety"
 - publicité des effets indésirables
 - consentement des sujets
- Déontologie, échelle mondiale : **Déclaration d'Helsinki, 1964**
- En Europe : **Directive 65/65/CEE** de 1965 sur l'AMM : détaille le contenu du dossier d'AMM et requiert des "expérimentations sur l'homme"

Tuskegee



U.S. Public Health Service Syphilis Study at Tuskegee

1932, "Tuskegee Study of
Untreated Syphilis in the Negro
Male." n=600 (399/201)

1936, premières publications

1940, Dossier médical signalé à
l'armée : ne pas traiter

1945, Péniciline



1968, Peter Buxtun (1937-), 'lanceur d'alerte'

1969 , le CDC réaffirme la nécessité de l'étude et obtient le soutien officiel des sections locales de l'AMA et de la NMA.

1972, American Star (25 juillet 1972), puis NYT → séisme public. — Fin de l'étude.

- “For 40 years, the U.S. Public Health Service has conducted a study in which human guinea pigs, not given proper treatment, have died of syphilis and its side effects”
Associated Press, 1972

1997, Excuses du président Clinton au nom des Etats-Unis (devant les 7 survivants)

J. H . Jones, Bad Blood. The Tuskegee Syphilis Experiment, New York, The Free Press, 1981.

Reverby, Susan M. s. d. *Examining Tuskegee: The Infamous Syphilis Study and Its Legacy*. 1^{re} éd. The University of North Carolina Press.

Conséquences

- *National Research Act*, 1974
 - *National Commission* → Rapport Belmont, 1979
- Helsinki II (Tokyo), 1975
 - caractère inconditionnel du consentement
 - consécration de la revue préalable (protocole écrit + évaluation)
 - art. 8 : **Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.**
- "Groupe de Vancouver", préfiguration de l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), réunion à **Vancouver**, 1978 → '*taking art. 8 seriously*'

En France

- Age d'or des comités dans les années 1980 pour répondre aux besoins de publication en biomédecine

Mino, J.C., et C. Weill. 1999. « La place et le rôle des structures locales d'éthique à l'hôpital : une enquête à l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. » *SANTE PUBLIQUE*, n° 3 (septembre): 271-85.
— Langlois, A. 1986. « Les comités d'éthique : situation canadienne, débat français ». *médecine/sciences* 2 (9): 489. doi:10.4267/10608/3570.

- CCNE, 1983
- **Loi Huriet, 1988.** Textes d'application, 27 sept. 1990. Mise en place des CCPRB
 - Extinction des comités redondants
- ≈ 2005-2010 : Recherches en santé non couvertes par CCPRB / CPP + Exigences accrues des revues internationales (nord-américaines) → comités institutionnels
 - Epidémiologie, SHS...

Sur les SHS

1) Loi Jardé, 2012

- dispose pour toutes les recherches impliquant la personne humaine, y compris études observationnelles
- position ambiguës des SHS (hors psycho), **mais inclusion fortement envisagée**
- Pas de textes d'application (concurrence du Règlement 536/2014 UE sur les essais) → pas en vigueur

2) Exigences nouvelles des financeurs européens et des éditeurs scientifiques

- Modèle nord américain qui tend à s'imposer
- Chance (qualité scientifique) et risques (dérive administrativo-juridique canadienne très débattue)

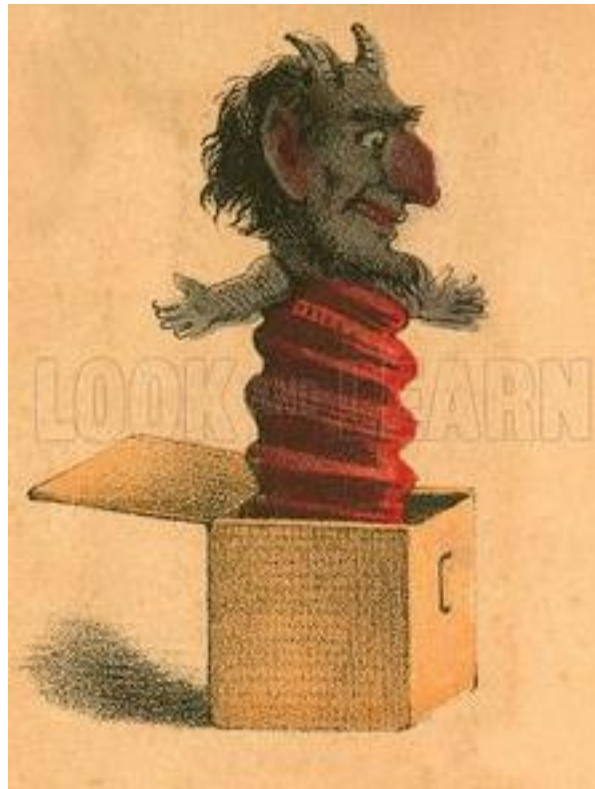
Anne-Sophie Brun-Wauthier, Etienne Vergès, et Géraldine Via. 2014. « Les comités d'éthique pour les recherches non interventionnelles. Méthodologie et enjeux du contrôle a priori des projets de recherche ». In *Ethique de la recherche et risques humains*, par Thierry Martin, 79-107. Presses universitaires de Franche-Comté.

Pour conclure

Alignement des SHS en santé sur le régime d'encadrement des recherches biomédicales et épidémiologiques

→ mouvement probablement incoercible

(Le diable est déjà dans la boîte.)



Merci.



Merci.



Merci.