



HAL
open science

Expérimentation sur l'être humain

Philippe Amiel

► **To cite this version:**

Philippe Amiel. Expérimentation sur l'être humain. C. Bonah, J.-M. Mouillie et al., Collège des enseignants de sciences humaines et sociales en faculté de médecine (COSHEM). Médecine, santé et sciences humaines. Manuel, Belles Lettres, pp.564-576, 2011, Collection Médecine et Sciences humaines, 978-2251430263. hal-00867312

HAL Id: hal-00867312

<https://hal.science/hal-00867312v1>

Submitted on 6 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Amiel P., « L'Expérimentation sur l'être humain », p. 564-576 in J-M Mouillie et al. (dir), *Médecine et sciences humaines. Manuel pour les études médicales du Collège des enseignants en sciences humaines en médecine (COSHEM)*, Paris, Belles Lettres, 2011.

Expérimentation sur l'être humain

La recherche pratiquée sur l'être humain est l'un des instruments du développement de la connaissance biologique et médicale et, particulièrement, de la mise au point des thérapeutiques nouvelles. On parle de « recherche biomédicale », d'« expérimentation sur l'être humain », d'« expérimentation humaine », d'« essais (bio)médicaux », d'« essais » ou « études cliniques », d'« essais thérapeutiques » (lorsque la visée est la mise au point d'un traitement) pour désigner (avec des connotations différentes) la même réalité : des essais et expérimentations pratiqués sur des êtres humains désignés, selon les contextes, comme des « personnes », des « malades », des « volontaires », des « sujets ».

Des règles juridiques valables pour tous les pays qui expérimentent encadrent très étroitement la conduite des expérimentateurs. Elles n'épuisent pas le questionnement éthique qui doit être conduit à propos de chaque situation d'expérimentation prise avec ses détails singuliers. C'est à cet examen que procèdent les comités d'examen préalable à la mise en œuvre des projets de recherche (*Institutional Review Boards* – IRB, dans le monde anglo-saxon ; comités de protection des personnes – CPP, en France). Non pas seulement parce que les règles juridiques peuvent poser des problèmes d'application face aux situations concrètes (elles en posent), mais parce que les dispositions juridiques ne sont pas un référent suffisant pour établir l'acceptabilité d'une recherche biomédicale sur l'être humain ; s'y ajoute l'exigence éthique.

Ethique et droit sont deux sphères de normativité complémentaires, mais distinctes. On peut dire, en simplifiant, que, dans la sphère juridique (ou déontologique), il s'agit de *rien faire contre* les règles ; dans la sphère éthique, il s'agit de *tout faire pour* réaliser les valeurs qui sous-tendent les principes¹. Il est caractéristique de l'encadrement normatif des pratiques biomédicales que les préoccupations et règles éthiques et juridiques se cumulent. A ces deux niveaux, les débats antérieurs et les décisions et textes normatifs en vigueur composent un encadrement des pratiques d'expérimentation sur l'être humain appuyé aujourd'hui sur un très large consensus. Au point que des débats qui étaient aigus il y a vingt ans paraissent aujourd'hui appartenir à l'histoire. Pour autant, la connaissance des débats éthico-juridiques antérieurs reste indispensable pour nourrir le raisonnement sur les cas ; elle permet également de situer les fronts de questions réellement nouveaux qui appellent une mise en discussion. Ces débats et l'élaboration normative qui en découle suivent l'évolution des pratiques et méthodes de l'expérimentation humaine ; les accidents et les scandales qui émaillent l'histoire des essais biomédicaux – la révélation des expérimentations conduites dans des conditions abominables sous le nazisme, tout particulièrement – furent l'occasion des principales avancées normatives. La formation des pratiques et méthodes de l'expérimentation

¹ Les situations où l'on affirme que « c'est parfaitement légal » quand il s'agit, précisément, de justifier ce qui heurte le sens moral, fournissent une bonne illustration de cette distinction entre les points de vue juridique et éthique.

humaine doit, en tout état de cause, être connue (I) pour saisir la logique de concrétisation de l'encadrement normatif actuel de la recherche biomédicale (II) et faire ressortir les questions éthico-juridiques en suspens (III).

I. Formation des pratiques et des méthodes

La notion d'expérimentation sur l'être humain en médecine, dans son sens moderne de recherche à visée essentiellement cognitive, guidée par un plan d'expérience (le « protocole »), s'applique à des pratiques qu'on peut faire remonter au début du XVIIIe siècle, mais guère au-delà². L'expérimentation en ce sens, se distingue de l'audace clinique, des tentatives risquées par lesquelles, quand elles réussissaient, la médecine a longtemps progressé, et dont on trouve la trace dans les temps les plus reculés (des crânes datant du Néolithique – c'est-à-dire vieux de 10 000 ans – portent des marques de trépanation). On peut retenir les repères suivants.

Décrite dans l'*Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert à l'article « inoculation » (1765), l'expérience de Maitland sur l'innocuité et l'efficacité de l'inoculation préventive de la variole peut être tenue pour l'acte inaugural des pratiques d'expérimentation modernes. En 1721, à la demande du roi Georges I^{er} et sous la surveillance attentive d'un collègue de médecins, chirurgiens et apothicaires, Maitland teste l'innocuité et l'efficacité de la « variolisation » sur des condamnés à mort ; on leur avait promis, en échange de leur participation, une grâce royale. Les expériences réussirent, laissant les sujets indemnes. La variolisation consistait à inoculer à des individus sains du pus ou des squames prélevés sur des malades atteints de formes de la maladie présumées peu virulentes. On avait remarqué que l'on n'est pas atteint deux fois de la variole ; il y avait avantage à contracter volontairement la maladie dans sa forme la plus légère (espérait-on) et à l'âge où l'on est en état de le supporter³. Il y avait, dans l'inoculation, des bénéfices (la protection) et des risques (la mort prématurée que la maladie inoculée occasionnait parfois). L'inoculation suscita un formidable développement du calcul des probabilités (d'Alembert, Condorcet, La Condamine, Bernouilli, travaillèrent sur le cas). Et des prises de position tranchées : Voltaire, comme les encyclopédistes, militait pour l'inoculation ; Kant y voyait une prise de risque de nature suicidaire. En Angleterre, encore, l'expérience menée par Lind en 1747 a suffisamment marqué pour que le *Royal College of Medicine d'Edimbourg* lui dédie sa (remarquable) bibliothèque électronique sur l'histoire des essais cliniques (jameslindlibrary.org) : médecin de la marine anglaise, Lind, à bord de la Salisbury où s'était déclenché le scorbut, testa six remèdes sur six groupes de deux marins atteints ; il montra la supériorité de l'administration d'agrumes pour traiter la maladie.

Les méthodes se développent de manière significative quand l'expérimentalisme rencontre la statistique. Louis (1787-1872) est le promoteur de la « méthode numérique » qui « compte les faits, groupés selon leur ressemblance, pour savoir à quoi s'en tenir sur la valeur des agents thérapeutiques » et qui substitue des nombres aux

² Sur l'histoire de l'expérimentation humaine avant le XXe siècle, voir Grégoire Chamayou, *Les corps vils. Expérimenter sur les êtres humains au XVIIIe et XIXe siècles*, Paris, La Découverte, 2008.

³ Une première expérience fut conduite « sur trois hommes et trois femmes d'âge et de tempérament différent » qui résistèrent à l'inoculation et à la maladie qu'ils contractèrent. Une expérience complémentaire eut lieu, un test d'efficacité qui consista à faire dormir durant six semaines l'une des femmes-sujets inoculées, avec un enfant atteint par la maladie. Elle ne contracta pas la maladie.

expressions vagues telles que « plus ou moins », « rare » ou « fréquent »⁴. Contre une sommité comme Broussais, il établit par comparaison (rétrospective) de deux groupes de 41 et 36 malades que les sangsues n'apportent pas d'avantage par rapport à la non-intervention dans le traitement des pneumonies (1828). Louis a bien vu la nécessité de séries d'observations suffisamment nombreuses pour « lisser » les contingences individuelles. Mais si sa clinique est très sûre, sa statistique se borne à des comptages et à des moyennes. C'est avec Jules Gavarret (1809-1890) que se fonde véritablement la statistique médicale au sens moderne. Polytechnicien avant d'être médecin, Gavarret a été l'élève de Poisson – l'auteur de la « loi de Poisson » – ; il donne en 1835 ses *Principes généraux de statistique médicale* qui affirment que « les principes de la loi des grands nombres sont rigoureusement applicables aux recherches de thérapeutique »⁵. A peu près oubliés en France, Louis et Gavarret sont honorés dans les pays anglo-saxons comme des précurseurs de la médecine fondée sur les preuves.

Dans la première moitié du XXe siècle, le foyer de l'innovation méthodologique se déplace en Angleterre : Ronald Aylmer Fisher (1890-1962), statisticien et généticien – l'inventeur par ailleurs du « test de Fisher » pour l'analyse de la variance –, met au point, à partir de plans d'expérimentation pour la sélection en agriculture, dans lesquels il alloue au hasard les semences à des parcelles, les principes de la randomisation et les outils d'analyse statistique appropriés (1926)⁶. Austin Bradford Hill (1897-1991), un autre statisticien non médecin, est le méthodologue de l'essai, conduit sous l'égide du British Medical Council au sortir de la seconde guerre mondiale, qui compare l'efficacité de la streptomycine contre placebo. La publication de l'essai, en 1948, consacre la méthode, aujourd'hui canonique, des essais cliniques « randomisés » et « contrôlés » (c'est-à-dire avec un groupe de comparaison – « groupe contrôle » – qui ne reçoit pas le traitement à l'étude). A la fin du XXe siècle, les essais cliniques sont devenus les instruments essentiels du développement des connaissances biomédicales, le cœur du modèle de l'*Evidence Based Medicine*. Des normes de plus en plus précises, éthiques et juridiques, mais aussi méthodologiques et techniques, soutiennent ou accompagnent le mouvement.

II. Le développement des normes

Le « procès des médecins » à Nuremberg en 1946-1947, qui jugea les expérimentateurs-bourreaux nazis, est un moment clé de l'élaboration normative en matière d'expérimentation sur l'être humain. Mais ce n'est nullement le commencement de la réflexion éthique et juridique sur l'expérimentation humaine : les notions qui organisent la protection des sujets humains d'expérimentation ont été forgées longtemps avant Nuremberg.

1. Avant Nuremberg

C'est aux Etats-Unis, qu'on trouve la trace, dans les années 1830, d'une préoccupation formelle pour la protection des sujets d'expérience : stationné dans un poste avancé du Michigan, le Dr William Beaumont, un chirurgien militaire, soigne et recueille un jeune

⁴ Pierre Charles Alexandre Louis, *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie*, Paris, Librairie de l'Académie royale de médecine, 1835, p. 85. En ligne (Google books).

⁵ Jules Gavarret, *Principes généraux de statistique médicale ; ou développement des règles qui doivent présider à son emploi*, Paris, Bechet jeune & Labé, 1840, p. 246. En ligne (Google books).

⁶ Ronald A. Fisher, « The arrangement of field experiments », *Journal of the Ministry of Agriculture* 1926; 33:503-513. Cet article *princeps* trouve son aboutissement dans un ouvrage postérieur : *The Design of Experiments*, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1935.

trappeur dont la blessure accidentelle par balle laisse une fistule permettant l'accès d'une sonde directement dans l'estomac. Rempli de scrupules, Beaumont prit soin de passer un *contrat* à deux reprises avec le jeune trappeur pour étudier *in vivo* l'action des sucs gastriques sur la digestion. Les observations qu'il publie en 1833 font avancer de manière décisive la compréhension de la digestion et de sa chimie⁷. En même temps qu'il fondait la gastroentérologie moderne, Beaumont préfigurait un mode de relation avec les sujets d'expérience fondé sur la participation volontaire dans un cadre de règles *explicites* (le contrat ou la loi). Quoi qu'il en soit des pratiques effectives, les principes protecteurs des sujets (au premier rang desquels le consentement préalable libre et éclairé) sont parfaitement connus, compris et admis au début du XXe siècle. En attestent les expériences de Walter Reed à Cuba sur la transmission de la fièvre jaune, en 1900-1901. En 1900, une expédition médico-scientifique américaine (Yellow Fever Commission) s'installa à La Havane dans le sillage de l'armée des Etats-Unis (qui venait de prendre possession de Cuba) pour étudier et tenter d'éradiquer cette maladie à l'origine d'épidémies dévastatrices dont l'île était réputée être l'épicentre. L'expédition recruta des sujets qui acceptaient de se faire piquer volontairement par le moustique soupçonné d'être le vecteur de la maladie. Un contrat, rédigé en anglais et en espagnol, fut passé, permettant d'attester qu'ils étaient volontaires et informés ; la convention détaillait les risques (de manière, à vrai dire, assez optimiste) auxquels s'exposaient les volontaires, et les contreparties, financières notamment⁸.

Les publications médicales montrent que, à l'orée du XXe siècle, on expérimente beaucoup dans tous les grands pays scientifiques. Des témoignages du temps (Veressaief, Bongrand⁹) et des scandales (procès Neisser, en 1900¹⁰) révèlent le peu de cas qu'on fait, en pratique, du consentement, voire de la sécurité des sujets.

En France, le tribunal correctionnel de Lyon avait condamné en 1859 un chef de service et son interne qui, à des fins expérimentales, avaient inoculé la syphilis à un enfant de 10 ans qui consultait pour une teigne¹¹. Le jugement relève la circonstance aggravante que l'expérience a été conduite sur un enfant « incapable de tout consentement libre » (du fait de sa minorité). La peine fut légère (une amende) et la carrière des praticiens ne souffrit nullement de la condamnation. Mais cette jurisprudence rappelait que les atteintes aux personnes par le médecin dans l'exercice de son art bénéficient d'une permission de la loi pénale qui ne va pas au-delà du soin dans l'intérêt exclusif du malade : à défaut d'une permission spéciale que la loi ne donnera qu'en 1988 (et en l'assortissant de multiples conditions), le médecin n'était pas autorisé à pratiquer par

⁷ William Beaumont, *Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion* [1833], Boston, Lilly, Wait, and company, 1834. En ligne (Google books).

⁸ Philippe Amiel, *Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011, p. 46.

⁹ Voir Christian Bonah, *Histoire de l'expérimentation humaine en France. Discours et pratiques 1900-1940*, Paris, Belles Lettres, 2007.

¹⁰ En 1898, Neisser, découvreur du gonocoque (l'agent infectieux de la blennorragie), publie un article sur un essai de « sérum-thérapie » contre la syphilis, conduit sur des prostituées qui n'en étaient pas informées. Lorsque certaines d'entre elles contractèrent la syphilis, Neisser tira la conclusion que sa vaccination ne marchait pas ; on l'accusa d'avoir inoculé la maladie. Neisser fut condamné à une amende non pas parce qu'il aurait inoculé la syphilis (l'activité prostitutionnelle fut jugée responsable) mais parce qu'il n'avait pas recherché le consentement des patientes. Lutz Sauerteig, « Règles éthiques, droit des patients et ethos médical dans le cas d'essais médicamenteux (1892-1931) », p. 31-64 in Christian Bonah, Etienne Lepicard, Volker Roelcke, *La médecine expérimentale au tribunal. Implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle européen*, Paris, Archives contemporaines, 2003.

¹¹ En ligne : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/083-1859Lyon.PDF>

« pure curiosité scientifique ». Les pages de Claude Bernard sur l'expérimentation humaine dans *l'Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* (1865) ne disent pas autre chose : l'expérimentation n'est moralement acceptable (et juridiquement licite), dans cette conception, que si elle profite au malade, si elle est lisible comme un acte thérapeutique. Ce point de vue pesa longtemps, en France, sur la reconnaissance du caractère spécifique de l'acte de recherche médicale (dont la visée est d'abord cognitive et non pas curative), contribuant au développement dans la discrétion de pratiques sur lesquelles la société fermait les yeux tant qu'on pouvait encore les lire, quitte à biaiser un peu, comme des actes « médicaux ». L'expérimentation sur des sujets non malades rentrait difficilement dans ce cadre, mais dans ce cas les sujets étaient, en principe, des volontaires avérés, intéressés au résultat scientifique : des médecins expérimentant sur eux-mêmes (Yersin, Cl. Bernard et bien d'autres) ou des étudiants futurs médecins (qui, d'ailleurs, n'avaient peut-être pas toujours une totale liberté de refuser).

Pendant que les expérimentations pouvaient, aux Etats-Unis, être encadrées – quand elles l'étaient – par un contrat entre expérimentateur et sujet, et alors que, en France, seul le juge pénal rappelait à l'ordre dans les rares cas qui lui étaient soumis, l'Allemagne d'avant le nazisme avait édicté des règles juridiques dès 1900. En 1931, des *Directives concernant les nouveaux traitements médicaux et l'expérimentation scientifique sur l'être humain* étaient fixées par une circulaire du ministère de l'Intérieur, qui établissaient des règles dont la cohérence et la modernité ne seront guère dépassées par les réglementations contemporaines¹². Ce texte allemand distingue nettement entre ce qui relève du « traitement faisant appel à des moyens et procédés nouveaux encore insuffisamment expérimentés » et ce qui relève spécifiquement de l'« expérimentation scientifique sur l'homme ». Il dispose que l'expérimentation « est interdite dans tous les cas où le consentement fait défaut ». La « nullification des individus » au bénéfice de « l'être communautaire » dans le régime totalitaire nazi¹³ balaya cette réglementation et les valeurs qu'elle traduisait de respect de l'individu. C'est ce que révèle le « procès des médecins » qui se tient à Nuremberg en 1946-1947, dont le jugement contient la liste de critères définissant les expérimentations médicales sur l'être humain « acceptables » (c'est-à-dire, du point de vue du juge pénal, *licites*), et qu'on a appelée par la suite le « code de Nuremberg » (« code » au sens de liste)¹⁴.

2. Le procès et le « code » de Nuremberg

Le jugement rendu dans le « procès des médecins » à Nuremberg le 19 août 1947 par le Tribunal militaire américain (TMA) agissant dans le cadre de dispositions internationales, s'est imposé, à travers le « code de Nuremberg », comme une référence centrale de l'éthique de la recherche biomédicale sur les êtres humains.

¹² *Recueil de législation sanitaire* 1980 ; 31 (2) : 464-467 ; reproduit et commenté dans Christian Bonah, Etienne Lepicard, Volker Roelcke, *op. cit.* p. 428-434.

¹³ Olivier Jouanjan, « Justifier l'injustifiable », *Astériorion* 2006 ; 4 : 123-156. En ligne : <http://asterion.revues.org/docannexe.html?id=662>

¹⁴ Le « code de Nuremberg » est un extrait du jugement : *Trials of War Criminals Before the Nuernberg Military Tribunals Under Control Council Law No. 10*, Washington, U.S. Government Printing Office, 1949-1953, vol. II, p. 181-183. Traduction scientifique la plus récente dans Philippe Amiel, *Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011, p. 296-300. En ligne : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/NurembergTrad.pdf>

Le procès. — La décision du TMA clôt un procès dont les acteurs savent qu'il est historique. Les faits reprochés aux 23 accusés¹⁵ sont abominables¹⁶ et les preuves étaient accablantes, mais l'accusation se heurta à une défense remarquablement efficace, qui mobilisait des avocats parfaitement entraînés à l'occasion du procès des hiérarques du régime devant le Tribunal militaire international (TMI) de Nuremberg en 1946. Leur stratégie de défense visait à miner la consistance des principes normatifs auxquels référait continûment l'accusation, concrétisés par le serment d'Hippocrate. Les débats autour de la valeur du serment traditionnel des médecins révélèrent sa fragilité intrinsèque comme instrument de régulation du comportement médical, particulièrement lorsqu'il s'agit de l'expérimentation, pratique que le serment d'Hippocrate ne vise pas explicitement. La défense ne chercha pas à nier les faits ; elle affirma seulement qu'aucune norme valide n'interdisait l'expérimentation humaine. Plus fondamentalement, c'est l'idée même du caractère universel (« en tout temps, en tout lieu ») des principes de la moralité médicale qui était contestée : l'éthique allemande de la période incriminée n'est pas l'éthique américaine d'aujourd'hui, protestait la défense. En outre, affirmèrent les accusés, les nations au nom desquelles ils étaient jugés avaient expérimenté et expérimentaient encore couramment de façon analogue (ce qui est évidemment spécieux : les expérimentateurs américains, en tout état de cause, ne détruisaient pas le « matériel humain » après « utilisation »).

Les juges prirent conscience progressivement de l'insuffisance du matériau normatif fourni par le serment d'Hippocrate : il n'allait plus de soi, après les débats, que le serment personnel du médecin garantisse une lecture commune, universelle, de ce qui est bon et juste en la matière ; la situation appelait le recours à des critères explicites, spécifiques et détaillées qui permettaient de dire ce qui est licite et ce qui ne l'est pas en matière d'expérimentation. C'est le sens premier du « code de Nuremberg »¹⁷.

Contenu du « code de Nuremberg ». — Le « code de Nuremberg » et la section entière du jugement qui définit les « expériences médicales acceptables » ne traitent, au fond, que d'une seule question : « Qu'est-ce qui fait la différence entre un sujet et une victime ? » Le tribunal a pris soin de préciser que les critères qu'il mobilise préexistaient au procès ; qu'il se bornait à récapituler des « principes fondamentaux » conformes à « l'éthique de la profession médicale en général », sur lesquels « tous s'accordent » pour considérer qu'ils doivent être observés afin de répondre aux exigences « morales, éthiques et légales ». Ces critères visent, d'une part, *le comportement et la qualité des acteurs* (sujet et expérimentateur), incluant la façon de conduire l'expérience (articles 1, et 4 à 10) ; d'autre part, *les caractéristiques intrinsèques des expériences* (articles 2 et 3).

¹⁵ Parmi les accusés, vingt étaient médecins. A l'issue du procès, sept accusés furent acquittés, seize furent condamnés, dont sept à la peine capitale, cinq à l'emprisonnement à vie, quatre à des peines de dix à vingt ans d'emprisonnement.

¹⁶ Les expérimentations humaines incriminées portaient : (A) sur la haute altitude, (B) sur le froid, (C) sur la malaria, (D) sur le gaz moutarde, (E) sur les sulfamides, (F) sur la régénération des os, muscles et nerfs, et sur la transplantation osseuse, (G) sur l'eau de mer, (H) sur l'ictère infectieux, (I) sur la stérilisation de masse, (J) sur le typhus et des vaccins, (K) sur des poisons, (L) sur les bombes incendiaires ; les débats firent apparaître en outre des expériences sur le phlegmon, sur le polygal (un coagulant du sang), sur le phénol et sur l'œdème gazeux. *Trials...*, *op. cit.*, p. 175-178. — Certains accusés étaient prévenus, de surcroît, d'être impliqués dans les meurtres de juifs pour la constitution de la collection de squelettes de l'Université allemande de Strasbourg ; dans l'extermination des tuberculeux polonais en Pologne pour protéger de la contagion les allemands de Pologne ; dans l'extermination massive des « bouches inutiles » (personnes âgées, aliénés, enfants malformés, incurables, etc.) et dans l'envoi de médecins pour aider à l'extermination massive des juifs dans les pays occupés.

¹⁷ Voir Philippe Amiel, *op. cit.*, p. 77 et s.

L'article 1 rappelle que « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel » ; il détaille les conditions que doit remplir le sujet (compétence légale à consentir, compréhension), et les obligations qui pèsent sur l'expérimentateur (information préalable, absence de pression ou de duperie) ; il insiste sur la responsabilité personnelle (non déléguable) qu'a l'expérimentateur de ne pas se contenter d'un accord qui serait donné à la légère. Les autres critères intéressant l'expérimentateur visent, outre sa compétence scientifique et ses qualités morales qui doivent être du plus haut niveau (art. 8 et 10), son comportement dans la conduite de l'expérience : éviter toute souffrance ou atteinte non nécessaires (art. 2), ne jamais entreprendre aucune expérience dont on redoute qu'elle blesse ou tue (art. 5) proportionner dans tous les cas les risques à l'importance de la question (art. 6) ; interrompre l'expérience si nécessaire (art. 10). Toutes les expériences, au demeurant, ne peuvent pas être tentées : encore faut-il qu'elles puissent apporter à la société des avantages impossibles à obtenir par d'autres moyens (art. 2), que les résultats attendus justifient l'entreprise, et qu'elle s'appuie sur des études animales antérieures ou sur une connaissance de l'histoire naturelle de la maladie (art. 3).

Le « code de Nuremberg » est la première synthèse à valeur internationale (le jugement de Nuremberg est une jurisprudence internationale) des règles de l'expérimentation licite. Son ancrage est celui du point de vue pénal ; pour autant, les qualités intrinsèques du texte contribuèrent à ce qu'il circulât comme une liste de préceptes déontologiques (au point que furent souvent oubliées l'origine du texte et les conditions exactes de son élaboration).

Le jugement de Nuremberg consacre des principes connus, mais il les fait découler du droit international plutôt que d'une universalité vague. C'est là que réside la grande innovation de Nuremberg. La puissance historique du « code de Nuremberg » fut de consacrer un mode d'encadrement normatif particulier de l'expérimentation humaine, fondé sur l'idée d'une *vulnérabilité* telle des sujets potentiels que leur protection, et celle de l'humanité en ces matières, ne peut être assurée que par des normes impératives contraignant les expérimentateurs au nom de l'ordre public et, en l'espèce, de l'ordre public *international*. Le « modèle de Nuremberg », qui organise la protection « de victimes potentielles contre des bourreaux éventuels »¹⁸, s'impose durablement dans le droit international dont dérivent, sur ces questions, les réglementations nationales.

4. Postérité de Nuremberg

Le procès de Nuremberg glissa longtemps sur une communauté médicale qui ne se sentait pas visée. « Le point de vue dominant était que [les accusés] étaient d'abord et avant tout des nazis ; par définition, rien de ce qu'il firent et aucun code établi en réponse à cela n'étaient pertinents pour les Etats-Unis¹⁹ », indique l'historien D. Rothman. « C'était un bon code pour les barbares, mais un code inutile pour les médecins normaux²⁰ », résume J. Katz. S'ensuivit une longue période de silence normatif pendant laquelle le développement de l'expérimentation humaine est ininterrompu.

¹⁸ Philippe Amiel, *op. cit.*, p. 100.

¹⁹ D. J. Rothman, *Strangers at the Bedside. A History of How Law and Bioethics Transformed Medical Decision Making*, Basic Books, 1991, p. 62-63.

²⁰ Jay Katz, « The Consent Principle of the Nuremberg Code », p. 227-239, in George J. Annas, Michael A. Grondin, *The Nazi doctors and the Nuremberg Code. Human rights in human experimentation*, New York, Oxford, Oxford Univ. Press, 1992, p. 228.

C'est seulement en 1964, après le scandale de la thalidomide²¹ et la réforme de la réglementation américaine qui en découla (1962), que vient la déclaration initiale d'Helsinki de l'Association médicale mondiale²², point de départ d'un essor normatif continu depuis lors.

Déclaration d'Helsinki (1964). — La Déclaration marque la reprise en main du problème de l'expérimentation par les médecins : les principes du « code de Nuremberg » sont suivis, mais adaptés et parfois édulcorés (dans certains cas, le médecin peut s'affranchir d'informer et de recueillir le consentement). Surtout, la Déclaration introduit une dualité dans la protection, sur-protégeant les sujets soumis à des expériences « non thérapeutiques » et assouplissant les conditions pour les malades sujets d'expériences « thérapeutiques », c'est-à-dire visant la mise au point de traitements, l'expérience étant susceptible de leur procurer un bénéfice. L'idée sous-jacente est que les malades sujets sont déjà sous la protection de leur médecin dans le cadre de la relation de soins. Cette dualité qui organise l'encadrement de la recherche biomédicale partout dans le monde jusqu'à la fin du XXe siècle n'a pas peu contribué à brouiller la distinction fondamentale entre acte de soin (à visée curative) et acte de recherche (à visée essentiellement cognitive : si on teste, c'est qu'on ne sait pas ; dans ce cadre le bénéfice du malade peut être recherché de surcroît – et il l'est en pratique le plus souvent –, mais il n'est pas la préoccupation première).

Rapport Belmont. — En juillet 1972, le New York Times, révéla qu'une expérience entreprise en 1932 par le Public Health Service américain dans la ville de Tuskegee, consistant à suivre l'évolution de la syphilis non traitée chez des hommes noirs non informés, était toujours en cours malgré l'existence de traitements. La nouvelle fit scandale aux Etats-Unis ; une enquête fut conduite qui recommanda la terminaison de l'étude, l'indemnisation des victimes et la mise en place d'une commission nationale sur l'expérimentation humaine avec autorité sur les recherches financées sur fonds publics. A l'émotion de l'opinion répondit le National Research Act de 1974, loi fédérale sur la recherche médicale qui instituait, entre autres dispositions, une Commission nationale pour la protection des sujets humains dans la recherche biomédicale et comportementale. Après une série de rapports remarquables sur les questions épineuses que pose l'expérimentation humaine (cas des enfants, des détenus, de déficients mentaux ; recherches en psychologie, etc.), la Commission choisit de donner à la synthèse de ses travaux la forme d'une recommandation d'éthique (plutôt que d'une proposition de réglementation) : le rapport Belmont (du nom du centre de congrès où cette synthèse fut discutée) formalise les principes éthiques de l'activité de recherche sur l'être humain et continue aujourd'hui de faire référence. Le rapport Belmont réaffirme, comme le faisait la circulaire allemande de 1931, la « frontières » entre pratique clinique et recherche médicale, entre traitement innovant et expérimentation. Il traite également des principes et de leur réalisation, présentés selon la symétrie suivante : le principe de *respect des personnes*, fondé sur la « conviction éthique » que « les individus doivent être traités comme des agents autonomes », se réalise dans l'exigence du consentement informé préalable à la participation des sujets ; le principe de *bienfaisance* se réalise dans l'évaluation soigneuse, dans le calcul, de l'équilibre entre les risques et les bénéfices (pour le sujet et pour la société, y compris le risque de perte

²¹ La thalidomide est un médicament qui n'avait pas été suffisamment testé et qui provoqua une épidémie de phocomélie (atrophie des membres à la naissance).

²² Texte en vigueur, en ligne : <http://www.wma.net/> Versions antérieures (1964-2004) en français et en anglais, en ligne : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032-HelsinkiVersions1964-2008.pdf>

substantielle si la recherche n'est pas conduite) ; le principe de *justice* se réalise dans la répartition équitable des chances et des risques, en particulier dans le recrutement des sujets (la commission évoque les situations où des patients pauvres hospitalisés contribuent à la mise au point de traitements que seuls les clients riches de la consultation privée pourront s'offrir)²³ .

Révision de la déclaration d'Helsinki (1975). — La révision de Tokyo de la déclaration d'Helsinki est une avancée majeure. Elle consacre le caractère inconditionnel du consentement préalable à la participation de tous les sujets et prescrit la l'examen préalable obligatoire des projets de recherche par un comité indépendant. La recommandation, inscrite dans cette révision, que les recherches ne satisfaisant pas aux règles posées par la Déclaration ne puissent plus être acceptées pour la publication fut prise au sérieux par les éditeurs de journaux scientifiques. La perspective de ne plus pouvoir publier eut, à partir de la fin des années 1970, un effet déterminant, à l'échelle mondiale, sur l'organisation et les pratiques de la recherche sur l'être humain.

5. Règles contemporaines

Les années 1980 sont marquées par le développement du « techno-droit », c'est-à-dire des réglementations techniques. L'Europe s'est dotée d'une réglementation pour la mise sur le marché des médicaments, qui prévoit explicitement, dès 1965 et surtout en 1975, que les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) devront comporter le résultat de tests sur l'être humain ; les règles méthodologiques à respecter sont détaillées. Un dispositif d'harmonisation des réglementations sur les essais lie bientôt (en 1990) l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, permettant que les tests sur l'être humain n'aient pas à être répétés pour les demandes d'AMM dans chacune des aires géographiques parties prenantes²⁴.

Loi Huriet-Sérusclat (1988). — La France avait besoin d'une loi pour autoriser explicitement les essais biomédicaux sur l'être humain, et en particulier les essais de première administration sur « volontaires sains » qui étaient tout à fait interdits, en droit sinon en fait, puisque ne présentant, par nature, aucune perspective médicale curative pour le sujet. Le jeune Comité national d'éthique, créé en 1983, a consacré, en 1984, un avis richement informé à la question, plaidant pour une autorisation contrôlée respectant les règles éthiques admises en la matière²⁵. Les pharmacologues cliniciens et l'industrie, qui se voient comme les premiers exposés en cas de contentieux, y poussent. Mais les tentatives de l'administration (des avant-projets) se heurtèrent à une certaine frilosité politique (le souvenir des expérimentations nazies était vivace ; l'idée d'autoriser l'expérimentation humaine faisait peur). Finalement, en accord avec le gouvernement Rocard et épaulée par les juristes du Conseil d'Etat, une proposition de loi consensuelle fut portée en 1988 par deux sénateurs de bords politiques opposés (Claude Huriet, centriste UDF, et Franck Sérusclat, socialiste). Présentée comme une loi de protection des sujets, la loi d'autorisation fut, après discussion approfondie, votée à l'unanimité et promulguée aussitôt le 20 décembre 1988.

L'abandon de la dualité entre recherches thérapeutiques et non thérapeutiques. — La loi de 1988 suit l'essentiel des dispositions des textes à portée internationale en la

²³ Sur ce terrain de la justice, la question de la recherche dans les relations entre pays pauvres et pays riches est particulièrement traitée par un texte postérieur issu, en 1981, d'organisations du système ONU (l'OMS et de l'UNESCO, principalement) : la déclaration de Manille.

²⁴ International Conference on Harmonization (ICH).

²⁵ CCNE, *Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions*, avis [et rapport] n° 2, 9 oct. 1984. En ligne : <http://www.ccne-ethique.org/>

matière ; elle reprend notamment de la déclaration d'Helsinki la division entre recherches thérapeutiques et non thérapeutiques. Une indemnisation des volontaires sains est possible alors qu'elle est interdite aux malades sujets. Pour le reste, l'encadrement est beaucoup plus rigide pour les études sur volontaires sains que pour les essais sur les malades (réalisation dans des centres agréés, notamment). Dans la réalité, pourtant, il s'avère, partout où l'on expérimente, que la situation de tous les dangers éthiques n'est pas tant l'expérimentation sur les volontaires sains (la situation est sans ambiguïté, les règles fonctionnent, il y a peu d'accidents) que l'expérimentation combinée avec des soins : la situation fait courir un risque élevé que le malade prenne pour un traitement innovant ce qui n'est qu'une expérimentation de traitement (« *therapeutic misconception* »). En 1998, le CCNE juge la distinction entre recherche avec et sans bénéfice individuel direct « trompeuse ». La révision d'Edimbourg de la déclaration d'Helsinki, en 2000, l'abandonne et renverse la perspective traditionnelle : « Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection. » (Article 28). La législation européenne suit : la directive 2001/20 CE sur le médicament ne distingue plus. En 2004, la France transpose cette directive en droit interne par une révision majeure de la loi de 1988 qui ne distingue plus non plus, dès lors, entre finalités thérapeutique et non thérapeutique des recherches.

III. Questions actuelles

La question de l'autonomie des sujets – critère central, éthique autant que juridique – a fait l'objet de nombreux débats et travaux (incluant des enquêtes de terrain)²⁶, souvent par des équipes médicales sur la « qualité du consentement », c'est-à-dire sur le point de savoir ce que retiennent et comprennent les sujets qui ont consenti. L'idée sous-jacente – et le plus souvent inaperçue – est celle d'un sujet idéal, pleinement autonome parce que pleinement informé et prenant sa décision à la manière dont un médecin la prendrait. L'idée que la décision du malade sujet puisse obéir – comme pour le vote politique – à des raisons valables par principe qui lui sont propres et qui ne relèvent pas de la rationalité médicale a, en revanche, été moins discutée.

La question de la bienfaisance a surtout été traitée sous l'angle de la balance bénéfique/risque, notion qui organise aujourd'hui l'encadrement normatif éthico-juridique et technique de l'expérimentation sur l'être humain.

C'est sur le front de la justice que se sont déplacés les questions et les travaux les plus contemporains. Après des débats déjà anciens sur l'expérimentation dans les pays pauvres au profit des pays riches, des travaux se focalisent (aux Etats-Unis, principalement) sur le recrutement socialement biaisé des sujets (les pauvres intègrent les essais où les chances de bénéfice thérapeutique personnel sont faibles ou nulles ; les riches, à l'inverse sont sur-représentés dans les essais à fort potentiel de bénéfice direct)²⁷. Ces données valables pour les Etats-Unis sont largement dépendantes de la structure du système de santé (aux Etats-Unis, la participation aux essais peut être une

²⁶ Pour l'année 2008, on pouvait dénombrer près de 500 travaux publiés sur ce thème en cancérologie (93 en 2003). Requête « informed consent process AND cancer AND trial » sur le site AuthorMapper de Springer (<http://www.authormapper.com/>)

²⁷ Steven Epstein, *Inclusion: the politics of difference in medical research*, Chicago, The Univ. of Chicago Press, 2007.

façon d'accéder à des soins), et ne sont pas nécessairement transposables – en France, par exemple.

La question émergente sur ce terrain est celle de l'équité d'accès aux essais cliniques. Déjà posée par les malades du VIH-sida dans les années 1980, quand l'accès aux essais était la seule prise en charge médicale offrant un espoir d'amélioration, la question ressurgit à l'initiative de malades du cancer. L'idée que la participation aux essais cliniques est un droit (sous réserve d'éligibilité médicale et d'essais ouverts au recrutement) prend à contre-pied toute la réflexion et l'édifice normatifs qui sont, depuis Nuremberg, orientés vers la protection des sujets contre les essais (l'expérimentation humaine étant vue comme potentiellement abusive plus ou moins par nature). La revendication actuelle, par des associations de patients, d'un « droit à l'essai » appelle réflexions et débats./