## **UNIVERSITE PARIS DESCARTES**

## Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale Faculté de Médecine Paris Descartes

COTUTELLE

## **UNIVERSITE SAINT-JOSEPH**

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES

## Doctorat Sciences de la Vie et de la Santé

Ecole Doctorale (ED 262)

Présentée et soutenue publiquement par

## **FADI ABOU MRAD**

Le 20 novembre 2008

# LES ESSAIS THERAPEUTIQUES AU LIBAN : REFLEXIONS ETHIQUES

## **JURY**

Monsieur Christian HERVE	Professeur Université Paris Descartes	Directeur
Monsieur André MEGARBANE	Professeur Université Saint Joseph	Directeur
Madame Michèle RUDLER	Professeur Université Paris Descartes	Présidente
Monsieur Josué FEINGOLD	Directeur Emérite INSERM	Rapporteur
Monsieur Abdo GHOUSOUB	Professeur USJ Liban/Dubai	Rapporteur
Monsieur Fouad BOUSTANY	Professeur Emérite Liban	Examinateur



## DEDICACE

A Maya, mon épouse, avec qui j'aurais tant aimé partager quotidiennement les avancées de ce travail, pour son soutien et sa compréhension même dans l'éloignement imposés par la réalisation de cette thèse,

A Karim et Tatiana, mes enfants, avec l'espoir que les fruits de ce travail leur sera profitable et pourra combler mes longues absences,

Joé, et tous mes étudiants par le cœur.

## **REMERCIEMENTS**

Ce sujet de recherche m'a été proposé par **le Professeur Christian HERVE**, PUPH à la Faculté de Médecine Paris Descartes Directeur du Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine légale

Qu'il trouve ici l'expression de mon affectueuse reconnaissance pour n'avoir jamais cessé de me soutenir dans la poursuite de ce travail.

Nous avons voulu créer au Liban un cursus similaire à celui développé à la Faculté de Médecine Paris Descartes. Son immense savoir et ses grandes qualités pédagogiques m'ont été infiniment précieux.

Professeur, vous avez guidé ma voie et je tiens à vous confirmer ici que nous continuons ensemble à travailler pour la dignité humaine.

#### A Mon Directeur, Professeur André MEGARBANE

Professeur de génétique à l'Université Saint Joseph, Liban Directeur de l'unité de Génétique Médicale à la Faculté de Médecine, Beyrouth

Par vos travaux, votre disponibilité, votre attention vous êtes pour moi un modèle. A moi de mettre en œuvre l'honneur d'avoir collaboré avec vous.

#### Aux Membres du Jury

#### A Madame le Professeur Michèle RUDLER

Professeur de Médecine Légale et d'Ethique Médicale Faculté de Médecine Paris Descartes

Votre présence à la présidence de ce jury est pour moi un très grand honneur.

## A Monsieur le Professeur Josué Feingold

Professeur de génétique, Directeur Emérite à l'INSERM

Soyez ici assuré de ma respectueuse reconnaissance pour m'avoir associé à votre immense culture et vos grandes qualités humaines.

#### A Monsieur le Professeur Abdo Ghousoub

Professeur aux Facultés de Droit au Liban et à Dubai Avocat à la Cour de justice de Beyrouth,

Les gens comme vous sont rares dans mon pays.

Je vous remercie pour la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous acceptez de juger ce travail. Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

#### A Monsieur le Professeur Fouad BOUSTANY

Professeur Emérite aux Universités du Liban Secrétaire Général CCNLE

Représentant du Liban au comité de Bioéthique - Unesco

J'ai pu apprécier votre grande culture et vos qualités humaines.

Vous avez toujours su vous montrer disponible et attentif à mes innombrables questions, et m'avez fait le grand honneur de faire partie de ce jury.

Je tiens à vous témoigner de ma haute considération et de mon profond respect.

Ma profonde gratitude va également au Recteur de l'Université Libanaise *Monsieur Zouheir Chokr*, Monsieur le doyen de la Faculté des Sciences Médicales, Pr. *Boutros Yared*, ainsi le Pr. *Bernadette Abi-Saleh* Doyen des affaires internationales qui m'ont soutenu tout au long de cette recherche.

Enfin, que soient ici remerciés la Commission universitaire d'éthique médicale et de bioéthique (CUEMB) à l'Université Libanaise et son président Monsieur le Pr. *Salah Mansour*, ainsi que tous mes collaborateurs, sans ce n'aurait pu voir le jour.

## TABLE DES MATIERES

			<u>Page</u>
INTROD	UCTION		10
PREMIE	RE PARTIE	EVALUATION INTERNATIONA	ALE
<u>Chapitre</u> I :	Histoire de	l'expérimentation	12
A. Généra	alités		12
B. Histori	que		13
C. Premier essai randomisé publié : 1948		27	
D. Genèse du Code de Nuremberg		30	
E. Les scandales en recherche biomédicale après Nuremberg		32	
F. De Nur	emberg à la Loi	Huriet en France	34
<u>Chapitre</u> II :	L'essai clin	ique et ses différentes phases	42
A. Définit	ion et Généralité	és	42
B. Classif	ication des essais	s cliniques	45
C. Métho	des des essais cli	niques	48
1.	Etude contrôlée		49
2.	Etude randomise	ée	49
3.	Etude ouverte		50
4.	Etude en simple	aveugle	50
5.	Etude en double	aveugle	50
6.	Méta-analyse		51
7.	Le Placebo		52

<u>Chapitre</u> III:	Normes internationales et françaises	54
A. Liste de	s textes internationaux parus jusqu'en 1998	55
B. Le Code	e de Nuremberg	57
C. La Décl	laration de Helsinki	58
D. Le Can	ada	62
E. La Frai	nce	64
1. V	Vers la Loi Huriet 1988	64
2. I	Révision de la Loi Huriet en avril 2006	67
3. I	Les Comités de protection des personnes (CPP)	72
4. V	Vigilance et mesures de sécurité	76
<u>Chapitre</u> IV:	Les Pays en voie de développement	79
A. De simp	ples « Cobayes »	79
B. Le diler	nme	81
C. Les dér	ives	82
D. Crise d	le médicaments	84
E. Le « st	andard of care »	85
F. Pour u	n humanisme partagé	87
<u>Chapitre</u> V :	Les Pays arabes	89
<u>Chapitre</u> VI :	Les essais cliniques : Vers un esprit critique pour mieux soigner	95
A. Les bia	is	96
B. Essais cliniques manipulés		99
C. Une sous-classe de population		100

<u>DEUXIEN</u>	ME PARTIE	ETAT DES LIEUX DU LIBAN	102
<u>Chapitre</u> I :	_	de personne humaine (CPH) u intercommunautaire Libanais	102
A. Le Fon	dement du Conc	ept	102
B. Les fac	teurs modifiants	le CPH au Liban	105
C. Le don	naine de l'éthique		107
<u>Chapitre</u> II :	Liban : Text	es législatifs et Analyse des pratiques	109
A. Histoir	e et institutionna	lisation de l'éthique médicale	109
B. Confide	entialité et conse	ntement au Liban	115
C. Perspe	ctives législatives	et obstacles	120
D. Textes	législatifs en rap	port avec les essais cliniques	124
1. 0	Code Pénal		124
2. (	Code de déontolo	gie médicale	124
3. ]	Loi 2004 sur les d	lroits du malade	125
4. 1	Projet de loi libar	nais	127
<b>5.</b> ]	Principes générai	ux sur l'expérimentation de nouveaux	130
1	nédicaments che	z l'homme	
6-	Communautés re	eligieuses	131
E. Analys	e des pratiques		131
1. 0	Crise d'éthique		131
2. 1	Déontologie, éthic	que médicale et bioéthique	133
3.1	a relation médec	in/malade : Conflits d'intérêts	134

<u>Chapitre</u> III: METHODES ET MATERIELS	136
A. Le questionnaire adressé aux CE hospitaliers	136
B. La qualité éthique du fonctionnement des comités d'éthique	137
C. Le questionnaire adressé aux firmes pharmaceutiques	138
D. Le questionnaire adressé aux malades	138
E. Les Interviews	139
F. Analyse statistique	139
Chapitre IV: RESULTATS et ANALYSES	140
A. Nombre d'hôpitaux ayant un comité d'éthique	140
B. Composition des CER	141
1. Membres : nombre et genre	141
2. Répartition des membres : Profession et affiliation	142
C. Fonctionnement et Règlement Interne	147
D. Essais cliniques	149
1. Nombre et répartition par phase	149
2. Aspects Industriels et non industriels	150
3. Participation des mineurs	150
4. Répartition des essais cliniques par CER	151
E. Protocole	152
F. Consentement	152
G. Qualité éthique	153
1. Score des CER	154
2. Répartition des essais par rapport à la moyenne des scores	155
3. Résultats libanais en fonction de la grille de Berdeu	156
H. Questionnaire des firmes pharmaceutiques	157
1. Nombre d'essais cliniques	157
2. Points soulevés	157
3. Réponses des firmes aux questions semi-directives	158
I Questiannaire adressé aux malades	150

<u>Chapitre</u> V :	DISCUSSION	<b>160</b>
A- Intro	oduction et plan	161
B- Les o	comités d'éthique de la recherche (CER)	162
1	- Le concept de l'éthique	163
2	- La composition des comités d'éthique	167
3	- Le fonctionnement intérieur	171
C- Le p	rotocole	172
D- Le co	onsentement	175
1	- Concept	175
2	- Exemples	181
3	- Limites du consentement	184
E- Phar	E- Pharmacovigilance	
F- Pratio	ques applicables à l'importation et la circulation	190
des m	édicaments	
G. Qual	ité éthique de la légitimité des travaux des CER	192
H. Place	ebo et tirage au sort : Réticences culturelles	199
<u>Chapitre</u> VI :	CONCLUSION	202
<u>Chapitre</u> VII :	SUGGESTIONS ET RECOMMANDANTIONS	209
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	217
ANNEXES:		
Annexe 1	: Lettre aux collègues	230
Annexe 2	: A. Questionnaire aux comités d'éthiques	231
	B. Questionnaire adressé aux firmes pharmaceutiques	238
	C. Questionnaire proposé aux malades	240
Annexe 3	: Projet de loi libanais « créer des comités d'éthique de la recherche »	244
Annexe 4	: Interviews (N° 1- 15)	249
Annexe 5	: A. Rapport des bénéfices et des risques	309
	B. Eléments d'un protocole de recherche	310
	C. Exemple d'un règlement interne	311

## Les essais thérapeutiques au Liban : Réflexions éthiques

#### **INTRODUCTION**

Les essais thérapeutiques (ET) sont de véritables expérimentations sur les êtres humains. Ils sont utiles pour améliorer le traitement des maladies mais des dérives graves sont possibles d'où la nécessité de les encadrer.

Pendant longtemps ils ont été réalisés sans aucune règle de bonne pratique, sans cadre juridique, d'où de grands problèmes d'ordre éthique.

Depuis environ une vingtaine d'années, un grand nombre de pays industrialisés se sont dotés de nombreuses règles et recommandations pour « encadrer » ces essais. Ces règles, comme on le verra, ont des origines très diverses : conférences de consensus, comités d'éthique, lois et décrets, etc.

Par contre, dans les pays en voie de développement (PVD) la plupart des essais thérapeutiques sont réalisés sans tenir compte d'aucune des règles utilisées dans les pays industrialisés. Ce qui pose de sérieux problèmes sur le plan moral et/ou éthique. Cependant la situation évolue.

Le Liban est un pays particulier car dans certains domaines il ressemble aux pays industrialisés alors que dans d'autres il est proche de certains pays en voie de développement.

De plus l'inégalité d'accès aux soins médicaux est très importante et fonction de la couche sociale.

L'objet de cette thèse est d'analyser la situation au Liban en ce qui concerne les essais thérapeutiques et de la comparer à celle des deux grands groupes de pays que nous avons cités. La situation dans ces pays sera analysée à travers différents textes et ceux relatifs au Liban seront revus (textes juridiques, recommandations, enquêtes et interviews).

Le but de ce travail est d'analyser les éléments éthiques de ce type de recherche biomédicale, et donc de situer le Liban dans ce vecteur Nord-Sud afin de formuler des suggestions, voire faire des recommandations, pour une meilleure protection de la personne humaine en sa dignité.

PREMIERE PARTIE: EVALUATION INTERNATIONALE

**Chapitre** I

Histoire de l'expérimentation

A. <u>Généralités</u>

De tout temps, la pratique des soins a suscité des questions éthiques. Les champs de la

santé, de la vie et de la mort, de la maladie et de la souffrance, des cellules souches

embryonnaires, de la protection des enfants et des personnes âgées ou vulnérables ne font pas

exception. Les Grecs, à l'origine de la culture occidentale, faisaient déjà de l'éthique médicale

un sujet de réflexion et sont des sources incontournables pour comprendre notre monde marqué

d'abord par les empreintes inéluctables d'Hippocrate et Aristote puis de leurs successeurs au

cours des siècles : Galien, Maimonide, Descartes, Claude Bernard, etc.

L'objectif de ce chapitre est de suivre le cheminement de l'expérimentation depuis

l'Antiquité jusqu'aux années soixante, alors que le surgissement de la bioéthique est venu

modifier considérablement le paysage et la problématique.

12

L'origine de la pratique des soins et de la médecine a été acquise progressivement dans les lieux de culte<sup>1</sup> en faisant appel au travail de la raison (observation, analyse, expérimentation), mais fut limitée par des idées philosophiques sur la santé et la maladie. Une confrontation surgit entre médecins et philosophes : les premiers, tel Hippocrate, plus préoccupés par l'efficacité des thérapies, tandis que les seconds, tel Aristote, plutôt intéressés à comprendre l'organisation et le fonctionnement du corps humain.

Du charlatan au « scientifique », en passant par des esclaves pleins de bonne volonté et de compassion, les intervenants sont nombreux faisant montre de savoirs non négligeables. Au milieu de cet éventail, un groupe se dégage autour de la figure d'Hippocrate, se distinguant par son souci de rigueur scientifique et d'exigences éthiques entériné notamment dans le Serment d'Hippocrate.

### B. Historique

Qu'en est-il de l'expérimentation sur les humains et les animaux ? Etait-elle connue et pratiquée dans l'**Antiquité** ? Hippocrate écrit : « *Toute expérimentation est incertaine : les traitements qui ont réussi précédemment peuvent bien être inefficaces dans ce cas-ci*<sup>2</sup>. »

Par contre, face à des désespérés, on a prescrit avec succès des médicaments jamais utilisés. La maxime « *ne pas nuire* » porte à adapter les traitements aux besoins particuliers des patients afin d'accéder à leur guérison.

HERVE, Christian. La Personne : L'Esprit. http://www.ethique.inserm.fr//

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> JONSEN, Albert. Hippocrates with an English translation. Cambridge, Harvard University Press, 1959, p. 99.

Dans le monde romain, Pline l'Ancien (1<sup>er</sup>), hostile aux médecins, conçoit que ceux-ci acquièrent leurs connaissances en profitant de notre état critique pour entreprendre des expériences au détriment de nos vies. Malgré cette opinion exprimée dans l'Histoire naturelle, il reconnaît en général les bienfaits d'expériences directes sur les patients pour l'avancement des connaissances médicales.

La suggestion de Galien va même jusqu'à suggérer la comparaison des effets de plantes médicinales données parallèlement à une personne en pleine santé, à quelqu'un légèrement malade et à un autre sévèrement malade. Par contre, à d'autres occasions, il se montre plus nuancé. Il s'abstiendrait de tester certains remèdes lorsqu'il y en a d'autres dont les effets sont plus connus, car ils pourraient mettre en danger la vie des malades. En d'autres termes, l'Etat n'exerçant aucun contrôle sur l'expérimentation médicale, c'est à la conscience du médecin qu'incombe la responsabilité. A cela s'ajoutait la crainte d'une accusation de meurtre ou d'une perte de réputation.

Au Moyen Age, on parle dans certains écrits de médecins grecs et romains et de médecine arabe dans les traités. Avicenne insiste sur le fait que « toute expérimentation ne sera concluante que si elle est faite sur le corps humain; tester un médicament sur un lion ou un cheval ne prouve rien quant à ses effets potentiels sur les humains ». Toutefois, les informations sur la fréquence des expériences et sur le type de sujets observés ne sont pas nombreuses. Les cas cités le plus souvent touchent à l'efficacité des poisons sur les condamnés à mort<sup>3</sup>.

-

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> ROTHMAN, David. Research Behavioral and Biomedical. Encyclopedia of Bioethics, 1955, (2<sup>nd</sup> ed.), pp. 2248-2257.

Sur le plan éthique, on peut citer deux savants célèbres. Moïse Maimonide conseille à ses collègues médecins de traiter leurs patients comme des fins en eux-mêmes, et jamais comme des moyens d'accéder à de nouvelles connaissances. Le second, Roger Bacon (1214-1294), met les médecins en garde contre le risque d'erreur ou d'échec : Le corps humain requiert qu'aucune erreur ne soit commise lors des opérations.

Quant à l'expérimentation sur les animaux, elle ne semble poser aucun problème éthique et par ailleurs, on est sensible à la souffrance des animaux. Ainsi, au XIII<sup>e</sup> siècle, Thomas d'Aquin précise deux idées:

- La hiérarchie entre les êtres justifie une relation instrumentale entre les différentes bases de la pyramide vitale. Ainsi, les plantes sont au service des animaux, et les animaux au service des humains.
- 2. Il se peut que l'homme ait de sincères sentiments de compassion envers les animaux, de sorte que si l'expérimentation sur les animaux est permise, la cruauté à leur égard est illégitime. Elle l'est notamment pour un motif anthropocentrique : Dieu interdit la cruauté envers les animaux afin que l'homme s'interdise plus facilement la cruauté envers ses semblables.

A la **Renaissance** (XV<sup>e</sup> et XVI<sup>e</sup> siècles) ceci n'est pas surprenant, puisqu'on assiste au triomphe de l'anthropocentrisme en philosophie aussi bien qu'en théologie. Telle est l'opinion, par exemple, de Michel de Montaigne : tout en reconnaissant que des ressemblances existent

entre l'homme et l'animal, et que l'animal est une créature de Dieu digne d'un certain respect, il admet que l'expérimentation sur les animaux soit tout à fait légitime, mais condamne la cruauté envers eux.

Malgré une tradition majoritaire, la controverse sur la légitimité des expérimentations sur les animaux n'a jamais vraiment cessé au cours des âges. Elle se poursuit au fil des années et on peut même dire qu'elle reprend au XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles avec Descartes et Bentham<sup>4</sup>.

Le philosophe français René Descartes pousse à l'extrême l'anthropocentrisme. La distinction est nette entre l'humain et l'animal, vu que ce dernier n'a pas d'âme raisonnable ; il lui manque le langage, il n'a aucune forme de conscience, donc il ne souffre pas. Il est une « machine », comme le corps humain d'ailleurs. L'expérimentation est donc permise sans aucune limite. La même idée paraissait chez Francis Bacon, lequel déplorait que la médecine ne fît pas assez de dissections pour l'élaboration des comparaisons et l'adoption d'une connaissance plus sûre.

C'est surtout à cause de cette insensibilité qu'une partie de la philosophie des Lumières changera de paradigme. Déjà Voltaire critiquait son compatriote. Mais c'est surtout le philosophe britannique Jeremy Bentham qui change radicalement la perspective. La question, dit-il, n'est pas de savoir si les animaux sont capables de raisonner, ni s'ils savent parler, mais si la souffrance leur est familière. Et sa réponse est « oui ».

-

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> BONDOLFI, Alberto. L'être humain, l'animal et l'environnement. Dimensions éthiques et juridiques. Montréal, Thémis, 1966, pp. 13-32.

Le fait que tous les êtres vivants aient en commun l'expérience de la souffrance, entraîne pour les humains un devoir, un devoir direct, de minimiser la souffrance chez les animaux. L'éthique, en effet, l'éthique utilitariste s'entend, repose sur le principe d'atténuer la souffrance et d'intensifier le bonheur que ce soit en société ou en pleine nature.

Cette position, en réalité révolutionnaire, ne fait évidemment pas l'unanimité à son époque. Elle trouve un opposant de taille dans la personne d'Emmanuel Kant qui reprend l'anthropocentrisme traditionnel. Pour le philosophe allemand, l'homme et l'animal ne peuvent nullement se placer sur une même échelle de comparaison.

Seul l'homme est une fin en soi ; seul l'homme a des droits et des devoirs. Les autres créatures sont des moyens et peuvent être employées par l'homme comme des moyens. Et le philosophe reprend l'argument, déjà présent chez Thomas d'Aquin<sup>5</sup>, qu'il est interdit d'exercer la cruauté envers les animaux sous peine de possibles retombées sur le critère humaniste de celui qui la pratique.

Avec l'ère industrielle, de la fin du XVIII<sup>e</sup> jusqu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les progrès des connaissances permettent de remédier à des affections jusque-là incurables, tant au niveau des individus que sur le plan de la santé publique. La découverte de l'anesthésie, rendue populaire après avoir été notamment administrée à la reine Victoria lors d'un accouchement, permet d'effectuer un plus grand nombre d'opérations. Mais dans les salles communes l'infection prolifère. Ignaz Semmelweiss (1816-1865) et puis Joseph Lister (1827-1912) émettent

-

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> HERVE, Christian. La Personne, L'Esprit. <a href="http://www.ethique.inserm.fr//">http://www.ethique.inserm.fr//</a>

l'hypothèse suivante : l'infection est due au chirurgien, à ses instruments, ses assistants ainsi qu'à sa façon de procéder.

La théorie de Pasteur sur l'origine germinale des maladies le confirme dans sa recherche ; il l'applique à la chirurgie en utilisant une solution aqueuse d'acide phénique comme moyen antiseptique préventif. Pendant la guerre de 1870, 34 amputés sur 40 ont été ainsi sauvés par Lister. Un champ illimité apparaît enfin grâce à la chimie qui permet de mettre au point des molécules ayant des vertus thérapeutiques : morphine, quinine, émétine, acide acétylsalicylique, digitaline, aspirine ; « la découverte des propriétés anesthésiantes du chloroforme et de l'éther donne un formidable essor à la chirurgie » : première appendicectomie en 1848, première néphrectomie et première hystérectomie la même année.

Par la suite, Louis Pasteur (1822-1895), arrivé à Lille, trouve une importante concentration d'industriels prêts à entamer une collaboration avec lui. Ses expériences sur les animaux le rendent de plus en plus célèbre. En 1860, il confirme la présence de bactéries produites dans l'atmosphère qui pullulent sur les objets et dans l'eau. Il va même jusqu'à prouver l'universalité de la vie microbienne, conseillant aux chirurgiens de n'opérer qu'avec des instruments stériles et de n'utiliser que des pansements préalablement étuvés.

Son succès le plus spectaculaire réside sans doute dans la vaccination d'un jeune berger mordu par un chien enragé en 1885.

Selon Meyer et Triadou, avec Louis Pasteur un virement considérable dans la médecine a été opéré en dix années, puisqu'il a introduit la vaccination, première méthode de prévention efficace, obtenue non par simple observation fortuite mais à la suite d'une véritable démarche expérimentale.

Le médecin allemand Robert Koch (1843-1910) travaille dans la même perspective que Pasteur. Il propose une démarche permettant d'établir un lien de causalité entre un organisme particulier et une maladie précise. Son mérite est d'avoir identifié le bacille de la tuberculose en 1882, et celui du choléra en 1883 qui lui valent de recevoir le prix Nobel en 1905.

Au cours de ce siècle, on assiste à la naissance de plusieurs recherches intensives sur le tétanos, la diphtérie et les maladies tropicales. Des commissions internationales se forment dans la lutte contre la peste, le choléra et la maladie du sommeil au cours des années 1890. Des instituts de recherche médicale sont fondés tels que l'Institut Pasteur (1888), l'Institut Koch (1891) et l'Institut Rockefeller (1901).

James Gregory, au début du XIX<sup>e</sup>, déclare qu'il ne faut absolument pas entreprendre des expériences hasardeuses et spectaculaires. Le médecin a le droit de parfaire ses connaissances, mais il ne faut pas oublier que le patient est en droit d'attendre que son médecin fasse de son mieux à son égard sans l'exposer à un danger inutile. Toutefois, si la procédure

d'expérimentation est compatible avec les meilleurs intérêts du patient, selon Gregory, le médecin peut l'entreprendre.

Claude Bernard (1813-1878) traite du rapport entre la morale scientifique et celle des gens du monde. Il distingue ce qui est possible, ce qui est permis et ce qui est commandé<sup>6</sup>. A la question du droit d'expérimenter, la réponse de Bernard est affirmative, sans aucune hésitation, puisqu'en principe, expérimentation et vivisection sont essentielles à la médecine scientifique. En effet, « tous les jours, le médecin fait des expériences thérapeutiques sur ses malades et tous les jours le chirurgien pratique des vivisections sur ses opérés. »

Pourtant, Bernard ne tarde pas à renoncer à cette idée pour évoquer un principe fondamental en médecine et en chirurgie : ne jamais entreprendre sur un patient une expérience qui puisse être dommageable à quelque niveau que ce soit, même si la science pourrait en tirer un profit quelconque. Mais dans quelles limites ? Faut-il les imposer ? Si oui, lesquelles, et qui devrait les décider ? Sa réponse est la suivante mais le débat ne cesse de s'amplifier avec le temps :

« On a le devoir et par conséquent le droit de pratiquer sur l'homme une expérience toutes les fois qu'elle peut lui sauver la vie, [le] guérir ou lui procurer un avantage personnel. Le principe de moralité médicale et chirurgicale consiste donc à ne jamais pratiquer sur un homme une expérience qui ne pourrait que lui être nuisible à un degré quelconque, bien que le résultat pût intéresser beaucoup la science, c'est-à-dire la santé des autres. »

Il est à remarquer que le fondateur de la médecine expérimentale ne fait jamais allusion au consentement du sujet, pas plus que James Gregory d'ailleurs.

.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> BERNARD, Claude. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Garnier - Flammarion, 1966.

Il accepte comme plusieurs de ses pairs d'administrer certaines substances à des mourants et de vérifier leurs effets après la mort. Il ajoute qu'on peut aussi expérimenter sur soi-même et que le seul principe de moralité consiste à ne pas faire tort. Le fondement de sa position ne réside pas dans l'autonomie du sujet ou son consentement éclairé, comme cela est imposé à partir des années 1970, mais dans la bienfaisance.

« Ces sortes d'expériences étant très intéressantes pour la science, et ne pouvant être concluantes que sur l'homme, me semblent très permises quand elles n'entraînent aucune souffrance ou aucun inconvénient chez le sujet expérimenté. Car, il ne faut pas s'y tromper, la morale ne défend pas de faire des expériences sur son prochain ni sur soi-même ; dans la pratique de la vie, les hommes ne font que faire des expériences les uns sur les autres. Parmi les expériences qu'on peut tenter sur l'homme, celles qui ne peuvent que nuire sont défendues, celles qui sont innocentes sont permises et celles qui peuvent faire du bien sont commandées8. »

Pour Bernard, l'expérimentation animale est nécessaire à la recherche médicale, voire à la méthode expérimentale, et en plus, d'après lui, elle ne contrevient en rien à la morale.

En 1880, les cours de Bergen en Norvège condamnent Gerhard Armauer Hansen, le découvreur du bacille de la lèpre, pour avoir inoculé une dame souffrant d'un type particulier de lèpre avec la matière prélevée sur un autre patient souffrant d'un autre type de cette maladie, tout ceci sans le consentement de la patiente.

<sup>7</sup> JONSEN, Albert. The British of Bioethics. Oxford University Press, 1998, p. 127.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> BERNARD, Claude. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Flammarion, 1952, pp. 149-151.

De même, Albert Neisser, découvreur du gonocoque, professeur de dermatologie à Breslau, publie en 1898 les résultats d'essais de sérothérapie de la syphilis chez des patients hospitalisés pour d'autres raisons. Pour ce faire, il a injecté du sérum syphilitique à cinq prostituées et trois enfants, qui n'ont jamais été informés de l'expérimentation. Il fut poursuivi par le procureur royal et condamné à une sanction disciplinaire. Dès lors, le parlement prussien demande au gouvernement d'agir pour exiger que soit recueilli le consentement des patients pour toute recherche sans objectif thérapeutique le concernant<sup>9</sup>.

Suivit la diffusion en 1900 d'instructions en ce sens aux administrateurs dans tous les hôpitaux et cliniques du pays. La même perspective éthique s'impose en France.

Dans un mémoire présenté à la fin du siècle, le médecin russe V.V. Smidovich relate des expériences tentées en Europe sur des patients mourants ou atteints de maladies chroniques à qui on avait injecté des gonocoques de la blennorragie et de la syphilis. Il cite aussi le cas du docteur Robert Barthelow, aux Etats-Unis, explorant par des chocs électriques le cerveau d'une handicapée mentale atteinte de cancer, ce qui aboutit à la paralyser et par suite à son décès.

En ce siècle apparaissent deux problématiques majeures : d'une part, un débat entre bienfaisance et information du malade, paternalisme et autodétermination ; d'autre part, le rapport entre éthique et droit, entre responsabilité personnelle et contrôle légal.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> HOERNI Bernard, SAURY Robert. Le consentement en médecine. Masson, 1998, pp. 71-82.

Pour Bernard : « ... La science de la vie ne peut se constituer que par des expériences, et l'on ne peut sauver de la mort des êtres vivants qu'après en avoir sacrifié d'autres. Il faut faire les expériences sur les hommes ou sur les animaux. Or, je trouve que les médecins font déjà trop d'expériences dangereuses sur les hommes avant de les avoir étudiées sur les animaux. Je n'admets pas qu'il soit moral d'essayer sur les malades dans les hôpitaux des remèdes plus ou moins dangereux ou actifs, sans qu'on les ait préalablement expérimentés sur des chiens ; car je prouverai plus loin que tout ce que l'on obtient chez les animaux peut parfaitement être concluant pour l'homme quand on sait bien expérimenter. 10 »

Notons qu'au temps de Claude Bernard, la recherche était entreprise par un chercheur quasi seul, dans un petit laboratoire, sans grands frais. Au XX<sup>e</sup> siècle, l'**Epoque contemporaine**, Jean Rostand représente encore ce modèle. Mais déjà avec Pasteur, l'industrie était déjà intervenue, et plus tard, on voit naître les grandes firmes pharmaceutiques.

L'intervention des gouvernements apparaît, notamment à travers la création de grands organismes de subvention.

En 1931, le gouvernement de Weimar publia à son tour des directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l'expérimentation scientifique interdisant toute expérimentation sans le consentement éclairé du sujet<sup>11</sup>. L'impact de ces instructions et directives semble être limité et n'avait pas force de loi.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> BERNARD, Claude. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Garnier-Flammarion, 1966, p. 153.

HOERNI Bernard, SAURY Robert. Le consentement en médecine. Masson, 1998, pp. 71-82.

Désormais, les recherches se font en équipes, dans des laboratoires super équipés et bénéficiant de fonds considérables, en particulier publics. Mais le changement réside surtout dans le fait que la recherche est davantage planifiée et porte de plus en plus sur l'être humain.

Sans compter les expériences pratiquées par les nazis sur les prisonniers des camps de concentration pendant la Seconde Guerre mondiale et celles faites aux Etats-Unis pour protéger les soldats, on peut affirmer que, jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle la recherche sur l'homme se limite surtout à la recherche dite thérapeutique, à savoir celle qui comporte un intérêt pour le sujet malade lui-même. Cette recherche est cependant ponctuée de scandales publics qui occasionnent un élan de réflexion éthique et de réglementation. Les pays anglo-saxons ouvrent graduellement la porte à la recherche non thérapeutique. En France, les demandes de chercheurs au gouvernement pour changer la loi qui l'interdit se font plus pressantes. Mais on est déjà dans la seconde moitié du siècle.

Il est à noter que le nombre d'expériences sur les êtres humains s'accroît, mais le lien interpersonnel qui unit l'investigateur et le sujet s'affaiblit.

Jusqu'aux années 1950, les médecins qui administrent un nouveau médicament à un groupe de patients hospitalisés comparent le pourcentage de guérisons à des pourcentages du passé ou à ceux de patients qui n'ont pas reçu le médicament : il n'est pas encore question de groupe témoin constitué de volontaires sains.

A titre d'exemple, on a testé en Allemagne un sérum antidiphtérique sur trente patients hospitalisés. Les médecins constatent alors que seuls six en sont morts tandis que l'année

précédente, les résultats étaient différents : sur trente-deux patients, vingt et un étaient décédés. Au Canada, Banting et C. Best tentent une thérapie à base d'insuline sur des diabétiques dont la mort est imminente et interprètent leur guérison comme une preuve absolue de l'efficacité du traitement.

Il est très douteux que la plupart de ces patients aient été informés de la nature des essais ou qu'ils aient formellement consenti à y participer. On peut présumer qu'ils auraient consenti puisqu'ils étaient dans une phase avancée de leur maladie et que les résultats de la recherche démontraient un potentiel thérapeutique<sup>12</sup>.

Cependant, derrière toutes ces situations, David Rothman commente que compte tenu du progrès scientifique ambiant, on peut supposer que les chercheurs – même en leur donnant le bénéfice du doute – avaient plus à cœur les progrès de la médecine et de la réussite de leurs recherches que le bien-être du sujet. Les travaux de Walter Reed (1951-1902) sur la fièvre jaune sont particulièrement ambigus à ce sujet. Au début de l'expérience, selon les conventions d'usage, des chercheurs se soumettent volontairement à des piqûres d'insectes qui transmettent la maladie. Mais suite au décès de l'un d'eux, cette démarche est interrompue et fait appel à des volontaires des forces armées et des travailleurs d'origine espagnole. Un contrat est signé s'engageant à verser 100\$ en monnaie d'or et 100\$ supplémentaires aux volontaires s'ils contractent la maladie. En cas de décès, l'argent ira à leurs héritiers.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> ROTHMAN, David. Research, Human: Historical Aspects. Encyclopedia of Bioethics, 1995 (2<sup>nd</sup> ed.), p. 2250.

Dans les faits, même si 25 patients attrapent la maladie, aucun n'en meurt. Ce contrat est certes un pas dans la bonne direction, commente Rothman, quant à des ententes formelles avec des sujets humains. Il représente pourtant un véritable leurre puisqu'il cache avec subtilité les risques et bénéfices de la recherche : on leur disait que cette maladie pouvait mettre leur vie en danger jusqu'à un certain point; mais on ne mentionna jamais qu'elle pouvait être fatale<sup>13</sup>.

A Oslo, le professeur Boek ne traite pas certains malades syphilitiques pour étudier l'évolution de la maladie. A New York, dans une institution juive pour enfants retardés, ces derniers sont privés de jus d'orange afin d'observer le développement des symptômes du scorbut. En 1914, le U.S. Public Health Service se sert d'expériences sur des prisonniers au Mississipi afin de connaître les causes de la pellagre.

En 1932, suite à une enquête sur les incidences de la syphilis dans un grand nombre de régions du sud des Etats-Unis, le U.S. Public Health Service entreprend une importante recherche à Tuskegee en Alabama<sup>14</sup>.

Cette étude propose d'analyser les effets de la maladie sur 430 sujets mâles de race noire lorsqu'elle n'est pas traitée. Elle se poursuivra jusqu'en 1962, bien après que l'efficacité de la pénicilline ait été connue et malgré les directives du code de Nuremberg sur la recherche biomédicale (1948) et le principe de bienfaisance déjà introduit depuis Claude Bernard (1865).

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> DURAND Guy, DUPLANTIE Andrée. Histoire de l'éthique médicale et infirmière. Montréal, Les PUM, 2000,

ROTHMAN, David J. Were Tuskegee and Willow brook "Studies in Nature"? Hastings Center Report, April 1982, 12/2, pp. 5-7.

Jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, ces questions n'intéressent ni la profession médicale

ni le large public. Il est probable que ces pratiques n'étaient pas encore très répandues et,

admettons-le, qu'elles ne touchaient que des populations peu aptes à se défendre.

Au début du conflit, un changement d'attitude important se produit, du moins aux Etats-

Unis. Ce qui était auparavant occasionnel et le fait de chercheurs individuels laisse place à une

meilleure coordination et à un financement par des fonds fédéraux.

On admet de surcroît que les expériences ne se font pas nécessairement au profit des

patients enrôlés, mais plutôt pour que des soldats vulnérables à la maladie en bénéficient.

Néanmoins, le consentement préalable des sujets est négligé sous prétexte qu'une situation

urgente comme l'état de guerre ne l'exige pas. A partir de 1941, le Medical Research

Committee (MRC), fondé par Franklin Roosevelt, recommande quelque 600 projets impliquant

des humains afin de pallier les problèmes de santé pouvant nuire à l'efficacité des militaires.

Jusqu'en 1945, les principales préoccupations seront la dysenterie, l'influenza, la malaria, les

blessures de guerre, les maladies transmises sexuellement et les privations dues à la guerre,

comme le manque de sommeil et l'exposition à une température glaciale.

C. Premier essai randomisé publié: 1948

MRC Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis<sup>15</sup>

<sup>15</sup> DOLL, R. Controlled Trials: The 1948 Watershed. British Medical Journal, 1998, n° 317, pp. 1217-1223.

27

Au décours de la Seconde Guerre mondiale, la tuberculose demeurait un véritable fléau pour l'Angleterre. Les premiers échos de l'intérêt de la streptomycine se faisaient entendre après les travaux de Schatz en 1943 qui montraient un effet inhibiteur marqué dans la tuberculose du cobaye animal. Les résultats animaux obtenus avaient encouragé les laboratoires Merck à investir dans la production de la streptomycine même si les études chez l'homme entreprises à la Mayo Clinic restaient prudentes. L'écho de ces résultats, relayés par le corps médical, le MRC et les médias, était source d'irritation pour les autorités de santé, d'autant plus que la disponibilité du produit sur le marché aux Etats-Unis dès 1946 avait entraîné un marché noir en Angleterre.

C'est dans ce contexte qu'un groupe officiel fut mis en place pour évaluer l'efficacité de la streptomycine, avec le souci d'aider les quelques sociétés anglaises qui s'étaient lancées dans la production de streptomycine (Glaxo, Boost, etc.).

La réponse du comité fut de proposer un essai contrôlé randomisé multicentrique (six centres) comportant deux bras parallèles : streptomycine en injection quatre fois par jour sur une période de quatre mois versus simple repos au lit. L'allocation était centralisée et stratifiée par sexe et par centre. Trois points furent débattus :

 Etait-il éthique d'empêcher un patient de bénéficier d'une substance reconnue active chez l'animal avec quelques données encourageantes chez l'homme?

- Les médecins pouvaient-ils modifier le régime de traitement en cours d'étude ? Le pneumothorax induit était le traitement reconnu. Il fut admis que, quel que soit le bras de traitement, le médecin pouvait agir selon les pratiques habituelles si l'évolution du patient le commandait.
- Devait-on procéder à des injections de placebo dans le bras non traité ? Il était peu vraisemblable que des facteurs psychologiques aient un impact majeur compte tenu de la sévérité de la maladie.

Il est à noter que la question du consentement dans ce premier essai randomisé ne fut pas discutée par le comité, soit par manque de réflexions et de convictions, soit dans le but de ne pas effrayer inutilement les patients du bras non traité qui recevaient de toute façon le traitement standard<sup>16</sup>.

On apprendra beaucoup plus tard comment la CIA continuait d'entreprendre des expériences pour l'amélioration des méthodes d'interrogatoire et de lavage de cerveau sur des sujets non consentants, à l'aide de drogues et de techniques psychiatriques<sup>17</sup>. Les expériences de vaccins expérimentaux et d'injections de microbes se font surtout sur les retardés mentaux, des psychotiques et des prisonniers. En somme, en temps de conflit armé, une partie de la machine politique conscrit un soldat ; une autre partie, un sujet humain d'expérimentation.

<sup>17</sup> COLLINS, Anne. In the Sleep Room: the Story of CIA Brainwashing experiments in Canada. Toronto, Lester and Ospen Dennys, 1988.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> HILL, A.B. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. Controlled Clinical Trials, 1990, 11, pp. 77-79.

Le même principe moral vaut pour les deux : le plus grand bien pour le plus grand nombre, à savoir envoyer des hommes se faire tuer afin que d'autres vivent, ou bien utiliser des malades mentaux et des criminels pour que d'autres recouvrent la santé.

## D. Genèse du Code de Nuremberg

Le document le plus important de l'époque en éthique de la recherche est le Code de Nuremberg adopté le 19 août 1947. A la fin de la guerre, les nouvelles des atrocités commises dans les camps de concentration nazis furent connues par un public horrifié. En 1945, parallèlement au Tribunal international qui a jugé les crimes contre l'humanité, un Tribunal militaire américain a été mis sur pied pour juger et punir les médecins nazis qui s'étaient livrés à des expérimentations inacceptables sur des êtres humains<sup>18</sup>.

Pour ce faire, le Tribunal militaire a élaboré dix règles dont le but est de définir les conditions suivant lesquelles on peut concevoir les expérimentations sur les hommes.

Ces règles, inspirées d'auteurs anciens ou contemporains, et dont certaines allaient à l'encontre des positions éthiques de Claude Bernard au XIX<sup>e</sup> siècle, constituent ce qu'on appelle le Code de Nuremberg.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Le fait est d'autant plus paradoxal que le gouvernement allemand avait été le premier, en 1931, à émettre des règles de contrôle sévères concernant l'expérimentation sur les êtres humains.

Ce code est fondamental en ce qu'il est le premier sur le plan international à traiter officiellement du consentement à la recherche, à le définir et à l'exiger comme « absolument essentiel » avant toute expérimentation. Le consentement ne peut être donné par un autre.

En clair, il est tout à fait interdit d'entreprendre une recherche sur les enfants et les majeurs inaptes jusqu'à tout récemment. Le code insiste particulièrement sur la bienfaisance : interdiction de projets pouvant provoquer l'invalidité ou la mort, proportionnalité des risques avec l'importance humanitaire du projet, impossibilité d'atteindre les mêmes résultats par d'autres moyens, nécessité d'éviter toute douleur inutile.

C'est ce code qui, le premier, a suscité une prise de conscience face aux dangers du développement de la science à tout prix et à la nécessité d'un certain encadrement de la recherche.

Selon certains historiens, cependant, il n'a pas eu une grande influence, du moins aux Etats-Unis. Les fautes et les irrégularités sont considérées comme les résultantes d'actes commis par d'autres, surtout des nazis, ne concernant point les chercheurs américains.

Les années d'après-guerre connaissent une expansion extraordinaire de l'expérimentation humaine en recherche médicale, pratiquée non seulement par des chercheurs individuels, mais également par les agences gouvernementales américaines.

Malheureusement, les justifications utilitaristes mise en avant durant le conflit persistent, au détriment des principes d'autodétermination et de bienfaisance. En 1954, un comité de recherche clinique du *National Institute of Health* (NIH) est désigné afin d'élaborer des principes et analyser les problèmes potentiels dans ce domaine.

Cet effort institutionnel n'empêche pas les chercheurs de ne divulguer qu'un minimum d'informations aux sujets potentiels, de crainte qu'ils ne refusent de participer aux recherches.

Jusqu'au milieu des années soixante, plusieurs exemples montrent que les Américains à divers niveaux ne se considéraient pas tenus de suivre ce Code.

Citons quelques-uns de ces exemples pour mieux saisir les enjeux éthiques de la recherche sur les sujets humains.

#### E. Les scandales en recherche biomédicale après Nuremberg

Si l'inquiétude se répandait parfois dans certains milieux à propos des conséquences des développements scientifiques tels les radiations, le DDT ou les produits cancérigènes, la plupart des Américains ne se sentaient pas concernés : leur science était fondamentalement bonne. Si des violations de conduite morale se produisaient à l'occasion, elles ne pouvaient résulter, affirmait-on, que de l'ignorance, de l'insouciance ou de l'inexpérience. Henry Beecher<sup>19</sup>,

\_

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> BEECHER, Henri. Ethics and Clinical Research. The New England Journal of Medicine, 1966, 274, pp. 1354-1360.

anesthésiste et professeur à la faculté de médecine de l'Université de Harvard, publia en 1966 dans le *New England Journal of Medicine* un article intitulé « Ethics and Medical Research ». Il décrivait vingt—deux expériences médicales effectuées aux Etats-Unis dans des conditions inadmissibles. Par exemple : injecter subrepticement des cellules cancéreuses vivantes à des patients âgés afin d'étudier la réponse immunitaire au Jewish Chronic Disease Hospital de Brooklyn; priver de pénicilline les syphilitiques d'un groupe témoin participant à une étude de très longue durée sur les effets d'autres médicaments (de fait, vingt-cinq furent atteints de fièvre rhumatoïde); injecter le virus de l'hépatite B à de jeunes résidents d'une institution psychiatrique de l'État de New York pour observer le développement de la maladie et aboutir par la suite à la création d'un vaccin (ces jeunes, disait-on, l'attraperaient de toute façon); insérer une aiguille spéciale dans l'oreillette gauche du cœur pour en étudier le fonctionnement (certains patients avaient des problèmes cardiaques, d'autres non); insérer un cathéter dans la vessie de vingt-six nouveaux-nés de moins de quarante-huit heures et prendre une série de radios de leur vessie se remplissant et se vidant.

Notons que ces expérimentations n'excluaient pas le danger aux patients, ne leur apportaient aucun bénéfice et ignoraient même la nécessité du consentement.

Nous savons, trente ans plus tard, que les révélations de Beecher n'étaient que la pointe de l'iceberg. L'armée américaine accorda un nombre considérable de contrats de recherche pour étudier les techniques de « lavage de cerveau » sans que les sujets d'expérimentation en soient informés<sup>20</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> WEISSTUB, David. The Ethical Parameters of Experimentation. Research on Human Subjects, Oxford, Pergamon, 1998, p. 1-34.

En décembre 1993, le ministère américain de l'Energie révélait que des chercheurs travaillant à un programme gouvernemental avaient volontairement donné à plusieurs femmes (751) enceintes des pilules radioactives pour déterminer les effets à long terme des radiations sur les enfants. Ces femmes bénéficiaient de soins prénatals gratuits à la clinique de l'Université Vanderbilt dans le Tennessee, et ceci se passait à la fin des années 1940. Le porte-parole du même ministère révélait aussi qu'une étude de contrôle, effectuée vingt ans plus tard, avait permis de découvrir que trois enfants étaient morts suite à ces traitements. On publia les résultats des deux études dans des journaux médicaux, et les porte-parole de l'université ont affirmé que les documents d'étude ont été détruits durant les années soixante-dix.

Quelques jours plus tard, le même ministère annonçait qu'entre 1946 et 1956, des chercheurs du MIT (Massachusetts Institute of Technology) et de l'Université de Harvard avaient utilisé des enfants âgés de 15 à 17 ans d'une école spécialisée pour handicapés mentaux afin de conduire des recherches du même genre. Pour une bonne démarche des expériences, on leur servait de la nourriture radioactive, soit des plats, soit du lait, en quantité fortement supérieure à ce que mange l'Américain moyen.

## F. De Nuremberg à la loi Huriet en France

Il est vrai que ces tests n'étaient pas gardés secrets, pourtant on avait ainsi informé les parents : « Nous sommes en train de sélectionner un groupe parmi nos patients les plus éclairés, dont votre fils, pour un régime alimentaire spécial ». Le président Clinton mit aussitôt sur pied le *National Advisory Committe on Human Radiation Experiments* qui, durant deux ans,

reconstruisit l'histoire des pratiques en éthique de la recherche, de la fin de la Seconde Guerre mondiale au milieu des années 1970.

En lisant ce rapport, il est évident que de nombreux chercheurs ne se sentaient concernés ni par le Code de Nuremberg, pourtant approuvé par l'armée dès 1953, ni par la Déclaration d'Helsinki de 1964 que l'Association médicale mondiale (AMM) avait préparée et que l'Association médicale américaine (AMA) avait approuvée.

Même si son article suscita la colère de ses collègues, Henry Beecher déclencha une prise de conscience collective qui conduisit à l'éthique de la recherche telle que nous la connaissons aujourd'hui.

Ce texte demeure un magnifique exemple qui symbolise l'engagement d'un homme ne craignant aucunement d'affirmer ses convictions.

Les cas cités par Beecher étaient des exemples connus qui avaient été publiés dans les revues médicales les mieux cotées. Ces expériences avaient d'ailleurs été réalisées avec l'accord de nombreuses autorités du pays : l'armée, les responsables de la Santé publique de différents États américains, les administrations des hôpitaux universitaires les plus importants.

Ce faisant, Beecher mettait ainsi en cause l'établissement politique et médical des Etats-Unis : les malades se trouvaient sans protection et à la merci de la volonté de chercheurs qui avaient perdu leur conscience de médecins. La médecine de pointe apparaissait en pleine contradiction : elle affirmait vouloir le bien des malades et causait pourtant de profondes souffrances chez la plupart d'entre eux.

Le texte de Beecher fit grand bruit. Il faut dire que l'auteur avait pris soin d'alerter la presse. De plus, le geste n'était pas totalement isolé. A cette époque, l'inquiétude atteignait d'autres chercheurs, bien que la majorité des médecins chercheurs n'ait guère pris au sérieux les critiques qui leur étaient adressées : à leurs yeux, faire des progrès au bénéfice des malades de demain supplantait le respect dû aux personnes<sup>21</sup>. Si des chercheurs ont été à l'origine des critiques adressées à la recherche biomédicale américaine, ils ont été tout aussi actifs à chercher des solutions aux impasses qu'ils avaient dénoncées.

En ce sens, le développement de l'éthique de la recherche américaine résulte d'une collaboration entre scientifiques, élus parlementaires, administrateurs de centres de recherche et universitaires.

Les réactions de l'opinion publique amenèrent le National Institute of Health, organisme fédéral finançant la recherche aux Etats-Unis, à créer des comités locaux d'éthique de la recherche. Ceux-ci s'imposèrent d'autant plus facilement que les grandes revues scientifiques américaines ne publièrent plus d'articles de recherche sur l'homme si leurs auteurs ne fournissaient pas l'assurance que leurs travaux avaient reçu l'avis favorable d'une instance éthique<sup>22</sup>.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> KATZ, Jay. Reflections on Unethical Experiments and the Beginnings of Bioethics in the U.S. Kennedy Institute of Ethics Journal, Juin 1994, 4, pp. 85-92.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> DOUCET, Hubert. Au Pays de la Bioéthique, L'Ethique Biomédicale aux Etats-Unis. Genève, Labor et Fides, 1966, p. 19-32.

Dès 1968, un projet de loi avait été déposé au Congrès pour l'institution d'une commission nationale qui discuterait des limites à fixer dans le domaine de l'expérimentation humaine; mais compte tenu de l'opposition des chercheurs, il fallut attendre juillet 1974 pour qu'une première commission nationale soit créée.

Elle prit le nom de National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Research and Behavioral Research. Son mandat était limité à la recherche médicale. Elle publia notamment en 1978 le *Belmont Report* qui précisait les principes dont devait tenir compte toute recherche sur des sujets humains<sup>23</sup>.

En 1964, d'autres événements poussent les autorités médicales américaines à exiger dorénavant le consentement libre et éclairé de tous les sujets d'expérimentation, sous peine de ne pas recevoir de subventions pour la recherche et de voir leurs résultats ignorés et non publiés dans les revues américaines.

La protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ne fut pas seulement à l'origine de l'institutionnalisation de la bioéthique, elle fut aussi un des sujets qui suscita le plus de déclarations internationales, à commencer par celle de l'AMM. Cette association a été créée en 1947, la même année où fut élaboré le Code de Nuremberg. Ses fondateurs convaincus de la gravité du manque d'éthique en matière de recherche biomédicale se consacrèrent d'abord à ce problème.

-

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Une traduction française du *Belmont Report* a été publiée sous le titre Principes d'éthique et lignes directives pour la recherche faisant appel à des sujets humains. Les Cahiers de bioéthique, Québec, Les Presses de L'Université Laval, 1982, 4, pp. 233-250.

En 1954, au terme de plusieurs années d'études et de concertations, l'Association adopta un ensemble de « Principes concernant les personnes qui se prêtent à la recherche et à l'expérimentation ». Ce document fut révisé dix ans plus tard lors de la 18<sup>e</sup> Assemblée Médicale Mondiale tenue à Helsinki en 1964 et fut désormais connu sous le nom de Déclaration d'Helsinki<sup>24</sup>, destiné à remplacer celui de Nuremberg. La bienfaisance, l'autonomie, la justice, la confidentialité : tous ces principes y sont présents mais seront développés et précisés dans la littérature et les codes à venir vu que le champ de la recherche s'explose.

La déclaration d'Helsinki insiste sur l'exigence du consentement préalable des sujets soumis à expérimentation.

L'innovation qu'elle apporte par rapport à Nuremberg est l'introduction de la distinction entre recherche thérapeutique et recherche extra thérapeutique qui donnera lieu par la suite à bien des difficultés.

La déclaration a été modifiée à Tokyo en 1975 et, suivant la pratique américaine, on exige désormais l'accord préalable d'un comité de pairs pour tout protocole de recherche impliquant des sujets humains. D'autres modifications par les Assemblées ultérieures suivent à l'occasion des congrès de l'AMM :

- à Venise en 1983
- à Hongkong en 1989
- à Somerset en 1996

On parle souvent dans ces cas de Helsinki II, III, IV, V.

38

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Amendements adoptés par la 29<sup>e</sup> Assemblée à Tokyo 1975 ; la 35<sup>e</sup> à Venise, 1983 ; la 41<sup>e</sup> à Hongkong, 1989 ; la 48<sup>e</sup> à Somerset West République, Afrique du Sud 1996 ; la 52<sup>e</sup> à Edimbourg, 2000.

La Déclaration d'Helsinki<sup>25</sup> ainsi amendée constitue un résumé concis de l'éthique de la recherche. D'autres documents internationaux plus détaillés ont été élaborés les années suivantes sur cette éthique. Il faut notamment mentionner les travaux du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (C.I.O.M.S) notamment les « Directives internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains ». Ces directives portent principalement sur l'interprétation de la règle du consentement libre et éclairé, lorsque la recherche est menée sur des personnes« vulnérables » ou mêmes incapables d'exprimer elles-mêmes un tel consentement. En 1993 et 2002, le C.I.O.M.S les révisa en les accompagnant de commentaires<sup>26</sup>.

Au niveau de l'Union européenne deux textes importants peuvent être cités qui prennent acte des principes élaborés par la Déclaration de Helsinki et entendent faire adopter par les Etats membres de l'Union des règles identiques d'application de ces principes : Une recommandation du Comité des ministres du Conseil de l'Europe aux Etats membres, en date du 6 février 1990, sur la recherche médicale sur l'être humain<sup>27</sup> et une directive du Parlement européen et du Conseil de l'Europe du 4 avril 2001, « concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain<sup>28</sup>».

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Directives de Helsinki. <u>http://www.ethique.inserm.fr//</u>

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, CIOMS, 1992, 1993 & 2002.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Recommandation n° R (90) 3 du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe aux Etats membres concernant la recherche médicale sur l'être humain adoptée à la réunion du 6 février 1990.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'Europe du 4 avril 2001, publiée au Journal officiel des Communautés Européennes du 1<sup>er</sup> mai 2001.

Parmi les dispositions législatives des Etats membres de l'Union européenne concernés par la Recommandation et la Directive du Parlement et du Conseil de l'Europe, qu'il suffise de mentionner en France la loi Huriet du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches médicales, loi amendée et complétée en 1990, 1994, 2004 et 2006<sup>29</sup>.

La loi Huriet dans ses dispositions sur la recherche biomédicale accorde la priorité à la protection des personnes et exige qu'un consentement libre, éclairé et exprimé par écrit soit obtenu d'elles; elle définit les rôles des deux acteurs principaux de cette recherche, le promoteur et l'investigateur, et instaure un contrôle du corps social sur cette recherche par un comité d'éthique de protection des personnes. Les lois qui amendent ou complètent la loi Huriet concernent surtout les conditions de la participation à la recherche de personnes mineures ou majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ou encore de personnes privées de liberté.

La participation de ces personnes vulnérables ne peut se justifier, comme le précisent ces textes, qu'au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation qu'elles et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que porte la recherche doivent présenter un caractère minimal.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Loi n° 88-1138 du 20/12/1988 (J.O.fr. 22 décembre) amendée et complétée par les lois n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O.fr. 25 janvier), n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O.fr. 25 juillet) et n° 2004-806 du 9 août 2004 (J.O.fr. 11 août). Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 (J.O.fr. 27 avril). Les dispositions législatives et réglementaires de ces textes ont pris place au Code français de la Santé publique.

Les Etats membres de l'Union européenne appelés à rapprocher leurs dispositions légales ne furent pas les seuls à élaborer de nouvelles lois pour la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales<sup>30</sup>.

 $<sup>^{30}</sup>$  Cf. les études publiées dans un numéro spécial de la revue Les Cahiers Médico-sociaux, Genève 1995 : « Recherche clinique en Suisse, nécessités éthiques et considérations », 1989.

# **Chapitre** II

# L'essai clinique et ses différentes phases

#### A. Définition et Généralités

Un essai thérapeutique est une étape incontournable dans le développement d'une nouvelle thérapeutique chez l'homme<sup>31</sup>. C'est une étude contrôlée visant à préciser, sur une population sélectionnée et particulièrement surveillée, les effets d'un médicament sur une maladie bien définie.

Il peut s'agir soit d'un nouveau médicament, soit d'un médicament déjà connu mais qui n'avait pas encore été utilisé contre ce type de maladie, soit enfin, ce qui est de plus en plus rare, d'un médicament déjà ancien mais dont l'intérêt n'avait jamais été prouvé selon les critères scientifiques actuels (par exemple un équivalent de la digitaline, médicament utilisé depuis plus de deux siècles pour traiter l'insuffisance cardiaque, a fait l'objet en 2000, d'une étude mondiale pour confirmer « scientifiquement » son intérêt).

Les essais cliniques peuvent être proposés par des laboratoires académiques de recherche ou dans la plupart des cas par des firmes pharmaceutiques privées.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Les essais thérapeutiques en question. AFM, Savoir et Comprendre, mars 2006, pp. 1-7.

Les essais cherchent essentiellement à répondre à deux questions :

- 1. Le médicament est-il efficace ?
- 2. Comment est-il toléré?

En ce qui concerne la première question il ne suffit pas de constater la disparition d'un symptôme pour affirmer que le médicament est efficace. Cette amélioration ou guérison peut en effet être due à d'autres causes, par exemple :

- l'évolution naturelle d'une maladie dont l'organisme est capable de se guérir tout seul tel un rhume, une entorse bénigne, etc.
- l'influence d'un autre facteur thérapeutique, qui n'est pas obligatoirement un médicament tel que vous vous couchez en ayant mal à la tête et le lendemain, au réveil, ce mal de tête a disparu, probablement sous l'effet du repos.
- l'effet placebo, c'est-à-dire un effet psychologique favorable qui peut faire disparaître certains symptômes ou au moins les faire passer au second plan.

En ce qui concerne la deuxième question sur la tolérance du médicament, il est à noter que si un médicament est actif, il est par définition potentiellement dangereux et sa mauvaise utilisation peut, selon les cas :

- soit provoquer des troubles relativement mineurs (vertiges, nausées, etc.);
- soit provoquer des accidents éventuellement graves (syncope, troubles du rythme cardiaque, anémie, etc.).

Certes un nouveau médicament n'est utilisé chez l'homme qu'après des études de toxicologie et de pharmacologie menées sur des animaux de laboratoire qui permettent de préciser la dose utile, le meilleur mode d'administration et les principales précautions à prendre. Il n'en demeure pas moins que l'homme n'est ni un rat ni un lapin et que tous les êtres humains ne réagissent pas de la même façon. Il est donc indispensable de confirmer la bonne tolérance et la sécurité du médicament dans ses conditions normales d'utilisation, en particulier quand il est associé à d'autres traitements (risque d'interactions médicamenteuses).

Les essais cliniques représentent une nouvelle étape dans la progression des connaissances dans la mesure où ils proposent une médecine reposant sur les preuves. Cochrane avec son concept d'*Evidence Based Medicine* (EBM)<sup>32</sup>, a été le premier à démontrer la nécessité de baser les pratiques sur des données prouvées. Il propose une classification des essais thérapeutiques en fonction de la reconnaissance de la valeur hiérarchique et de l'inégalité des preuves scientifiques.

Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle, on considérait qu'il suffisait d'étudier un nouveau traitement chez les animaux pour obtenir une preuve de son caractère thérapeutique chez l'être humain. De nos jours, la plus grande prudence est à recommander quand on transpose du modèle animal à l'homme du fait d'incompatibilités entre les différentes espèces.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> BRIBIESCA BENITEZ, L. Editorial. Evidence Based Medicine: A new paradigm? Archives of Medical Research, 1999, 30, pp. 77-79.

L'échec définitif du principe d'analogie eut lieu lors du désastre clinique avec la Thalidomide employée en Allemagne en 1957 chez les femmes enceintes, et qui fut commercialisée dans plus de trente pays à la suite du succès de l'expérimentation sur l'animal. L'application directe à l'homme engendra d'énormes dommages au fœtus. Il a fallu que plus de douze mille enfants naissent avec des malformations néonatales pour que l'on s'aperçoive de ses nuisances et de sa perméabilité placentaire.

Il devint indispensable de bien maîtriser les circonstances « expérimentales » à partir de multiples circonstances d'observation. Et de donner ainsi la priorité aux recherches prospectives pour une meilleure définition et un meilleur contrôle des facteurs constants pour mieux connaître le comportement des variables. De même il était impératif de randomiser en simple et double aveugle pour atténuer au maximum, jusqu'à les éliminer, les possibles biais dus aux choix humains<sup>33</sup>.

### **B.** Classification des essais cliniques

L'expérimentation d'une nouvelle molécule ne commence pas sur des sujets humains, les essais cliniques sont précédés d'une phase de recherche préclinique qui se déroule en deux étapes : la phase de recherche en laboratoire suivie d'une phase de recherche sur le modèle animal. Parvenu à ce stade, l'essai clinique comprend quatre phases sur l'homme :

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> RODRIGUEZ-ARIAS David, MOUTEL Grégoire, HERVE Chritian. Recherche Biomédicale et Populations vulnérables. Paris, L'Harmatan, 2006, p. 26.

1. Essai de Phase I : Ce stade correspond aux premières administrations du produit chez l'homme, après que les études toxicologiques faites sur l'animal aient montré qu'il y avait une marge (plus ou moins) importante entre les doses toxiques et les doses auxquelles on espère observer l'effet thérapeutique recherché.

Les essais de Phase 1 ont pour but de connaître le comportement du médicament chez l'homme (comment il est absorbé, à quel taux il est présent dans le sang, à quelle vitesse et comment il s'élimine, etc.).

- 2. <u>Essai de Phase</u> II : Succédant aux précédents, ces essais visent à déterminer les modalités optimales d'administration du produit pour obtenir l'effet thérapeutique escompté :
  - voie d'administration
  - nombre de prises journalières
  - posologie, etc.

Ces essais sont le plus souvent conduits chez des malades présentant la maladie que le médicament est censé traiter. A ce titre, ce sont des essais dits « avec bénéfice individuel direct ». Ils sont souvent menés sur des groupes parallèles, se distinguant entre eux soit par la dose administrée, soit par les modalités de l'administration.

- 3. <u>Essai de Phase</u> III : On commence maintenant à bien connaître le médicament et on peut envisager de le donner à un plus grand nombre de patients pour :
  - confirmer qu'il est bien toléré
  - confirmer qu'il est bien actif

 le comparer éventuellement à d'autres médicaments déjà prescrits dans la même indication.

Ces essais sont menés sur des personnes malades et sont considérés comme apportant « un bénéfice individuel direct ». Durant cette phase les patients sont divisés en deux groupes : l'un recevra la molécule testée, l'autre le placebo. L'essai clinique est en général réalisé par plusieurs centres hospitaliers référents.

- 4. <u>Essai de Phase</u> IV : Ces études succèdent à la mise sur le marché. Elles peuvent poursuivre plusieurs objectifs :
  - étudier les effets à long terme du traitement
  - confirmer sa bonne tolérance sur des milliers de personnes.

Ce sont habituellement des études menées chez des personnes malades et apportant un bénéfice individuel direct.

Les Phases I et II sont réalisées sur un échantillon de faible taille et pendant une durée brève. La Phase III est réalisée sur un important échantillon de malades et sur une longue durée.

Si les données et résultats de ces essais sont en faveur du nouveau traitement, un dossier d'enregistrement peut être constitué. Il sera soumis aux autorités de Santé aux fins d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation du nouveau traitement.

Quand le médicament est commercialisé, il fait encore l'objet d'une surveillance étroite appelée pharmacovigilance partie intégrante des essais de Phase IV. Ainsi, tout signe anormal inattendu dû à son administration fait l'objet d'une déclaration à une agence compétente telle que <u>l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)<sup>34</sup>.</u>

### C. Méthodes des essais cliniques

Les essais de nouveaux médicaments peuvent être conduits de diverses façons, selon le produit étudié, la maladie traitée et l'objectif de l'étude. Ce choix est très important pour s'assurer de la validité des résultats et requiert des spécialistes en méthodologie d'essais cliniques. Sans être exhaustif, nous décrivons ci-dessous quelques modalités parmi les plus fréquemment utilisées.

Quel que soit le protocole de l'étude, celui-ci est conçu pour ne retirer aucune chance au patient. C'est-à-dire que le patient recevra au minimum une même médecine et tous les soins qu'il est en droit d'attendre pour traiter sa maladie « selon l'état actuel de la science », qu'il participe ou non à l'essai.

Sa participation à un essai, selon l'objectif de celui-ci, permettra de préciser :

 soit l'intérêt d'introduire un médicament (ou un autre traitement supplémentaire au traitement classique)

<sup>34</sup> http://www.afssaps.sante.fr//

soit de comparer l'efficacité (et/ou la tolérance) de deux médicaments reconnus pour
 être efficaces séparément, afin de déterminer lequel est le meilleur.

### 1. Etude contrôlée

C'est un essai dans lequel le médicament expérimental est comparé soit à un placebo, soit à un médicament d'efficacité connu. dit « de référence ».

### 2. Etude randomisée

Randomisé vient de l'anglais « *random:* hasard » <sup>35</sup>. C'est une étude dans laquelle les participants sont répartis dans différents groupes par tirage au sort. Par exemple, un groupe prenant le médicament A, un groupe prenant le médicament B et un groupe ne prenant ni A ni B mais un placebo. Ce tirage au sort est fait pour deux raisons :

- il donne des chances égales à chaque participant d'être traité par A, B ou le placebo;
- il permet d'assurer que les trois groupes seront composés de façon comparable (même répartition en fonction du sexe, de l'âge, de la gravité de la maladie, de divers facteurs pouvant influencer le résultat comme la présence d'un diabète, d'une hypertension, d'anomalies des reins ou du foie, etc.) et supprime donc le biais de sélection des patients;
- il garantit la validité des comparaisons statistiques entre deux groupes puisque le facteur randomisé n'est pas corrélé aux caractéristiques des groupes;
- il équilibre dans deux groupes toutes les co-variables connues et inconnues.

<sup>35</sup> MARKS, Harry. La Médecine des Preuves. Histoire et Anthropologie des essais cliniques (1900-1990), Paris, Les Empêcheurs de penser en rond, 1999.

Cependant les services rendus par ces outils d'évaluation doivent être considérés avec un esprit critique. Ce tirage au sort est donc parfois très sophistiqué et repose sur des programmes informatiques. Il est indépendant du médecin qui ne peut le modifier.

#### 3. Etude ouverte

Dans ce type d'étude, le malade et son médecin connaissent tous deux le traitement qui est donné (éventuellement après tirage au sort). La plupart des études en Phase I ou II sont conduites de cette façon.

## 4. Etude en simple aveugle

Dans ce cas, le médecin connaît le traitement donné mais pas le malade. Le patient prend le médicament sans savoir si c'est A, B ou un placebo. Pourquoi ? Parce que le fait de savoir ce qu'il prend peut affecter son jugement et/ou comportement face aux questions posées par le médecin investigateur.

#### 5. Etude en double aveugle

Ni le médecin ni le malade ne sait quel médicament est pris : A ou B ou un placebo. Pourquoi ? Parce que comme le malade, le médecin peut avoir un jugement faussé, ou au minimum un préjugé s'il doit analyser les effets du traitement en sachant qu'il s'agit d'un médicament actif ou d'un placebo. Pour la qualité d'une étude, il est préférable que le médecin soit aussi « aveugle » que le malade pour ne pas introduire de subjectivité dans la façon avec laquelle il conduit l'examen.

Et si un problème survient qui saura quoi faire ? Pour parer à toute éventualité tout le monde n'est pas aveugle dans ce type d'essai. Un centre de vigilance accessible sait exactement qui prend quoi. Le médecin peut recourir à ce centre pour «lever l'aveugle » ou «lever l'anonymat » et prendre alors toutes les mesures adéquates.

Il faut néanmoins savoir que le fait de « lever l'aveugle » pour un patient conduit le plus souvent à interrompre l'essai chez celui-ci (mais pas obligatoirement les consultations de surveillance éventuellement prévues).

Le médecin ne peut donc « lever l'aveugle » par simple curiosité mais il est habituel à la fin d'une étude et le malade peut en faire la demande à l'investigateur. Certains patients ainsi que leurs médecins sont ravis par l'efficacité du placebo. Par contre, dans près de la moitié des levées d'aveugle faites au cours d'essais en raison d'effets secondaires considérés comme suffisamment préoccupants pour faire interrompre l'étude, on découvre que le patient était en fait sous placebo. Cette difficulté méthodologique explique pourquoi les études en Phase III et IV sont très fréquemment réalisées en double aveugle.

### 6. Méta-analyse

Cette procédure vise à rassembler tous les articles portant sur des sujets de méthodologie similaire afin de former une seule analyse qui aura alors une puissance statistique plus élevée. Une méta-analyse aide le clinicien à savoir quelles informations retenir pour une décision thérapeutique en présence d'essais de plus ou moins bonne qualité (méthodologie, nombre de patients, etc.). Elle donne plus de précision à l'analyse des résultats plus ou moins divergents

obtenus auparavant. Malgré cette approche objective il existe toujours un risque de biais qui peut influencer la revue des données collectées et les résultats. Pour y pallier, un système de classification comprenant nombre de facteurs et de méthodes permettant d'affiner les jugements et hypothèses. Il est intéressant de signaler que 27% des méta-analyses sont associées à des résultats statistiques variant d'une étude à l'autre<sup>36</sup>.

#### 7. <u>Le placebo</u>

Le placebo est un produit inerte, inopérant, sans principe actif, que rien ne distingue extérieurement de la molécule qui est testée. L'effet placebo est parfois observé chez certains malades dont on voit l'état s'améliorer. Ces personnes pensent recevoir un médicament alors que les chercheurs leur administrent en fait un comprimé de sucre ou de lactose ou toute autre substance inactive.

Notons qu'il ne cause pas d'inconvénient et ne comporte que des avantages pour le chercheur, son emploi le protégeant de la distorsion des jugements subjectifs tant de sa part que de celle du sujet de recherche. Son avantage méthodologique est reconnu mais le placebo demeure source de débat entre scientifiques.

L'effet est expliqué par un simple mécanisme de suggestion. La science est perplexe et ne peut encore expliquer certaines rémissions; aucune théorie n'a encore fait l'unanimité à ce sujet. On pourrait s'étonner de la prise en compte d'un « effet » que la science ne théorise ni n'explique. Paradoxalement, c'est au nom même de la rationalité scientifique que l'effet placebo est intégré aux essais de Phase II. Sans savoir expliquer la composante psychologique

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> BARNETT S, et al. Getting It Right: Being Smarter about Clinical Trials. Plos Medicine, 2006, 3, 6, p. 4.

d'une maladie et d'un traitement, le chercheur essaiera d'en mesurer l'impact en contrôlant tous les aspects de l'expérimentation.

De même, Levine a montré que l'effet placebo, dans certains cas, correspond bien à des modifications internes repérables et identifiables du fonctionnement de l'organisme. Ainsi de l'effet placebo analgésique coïncidant à une production d'endorphines par l'organisme de la personne se disant soulagée.

Au niveau éthique, dans le cadre des principes étudiés et de leurs modalités d'application, il est impératif qu'un placebo ne soit utilisé que dans des cas de maladies graves ou invalidantes. Dans certaines situations son emploi est acceptable, celles par exemple où il n'y a pas de traitement reconnu. Le second problème éthique étant celui du consentement éclairé.

Enfin, la règle d'or que doit appliquer le chercheur peut se résumer ainsi : « Ne jamais offrir moins que le traitement validé<sup>37</sup> ».

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> DOUCET, Hubert. L'éthique de la recherche. PUM, 2000, p. 82.

# Chapitre III

# Normes internationales et françaises

Ce chapitre commence par un court aperçu d'un certain nombre de directives, réglementations, déclarations et recommandations qui fondent l'historique de la protection des personnes dans les pratiques de la recherche. Pour aborder cet état des lieux nous devons nous référer aux travaux suivants :

- Conventions internationales
- Directives de l'Union européenne
- Législations au plan national
- -Réglementations et directives pour les chercheurs subventionnés par les firmes pharmaceutiques.

Pour la finalité de ce travail, nous exposons brièvement le contenu des déclarations de Nuremberg et Helsinki puis abordons la France dans ses caractéristiques et l'influence des directives européennes sur la modification de ses propres textes législatifs. Sans toutefois oublier les directives de la bonne pratique clinique prononcées lors du projet *International Conference on Harmonisation* (ICH) pour répondre aux normes pratiques des essais thérapeutiques, telles que conçues par les Etats-Unis, l'Europe et le Japon.<sup>38</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Guidance for Industry, E6 Good Clinical Practice : Consolidated Guidance. ICH, April 1996.

Des représentants des autorités en charge de l'enregistrement des médicaments aux Etats-Unis, au Japon, au sein de la Communauté européenne, et des organismes syndicaux de l'industrie pharmaceutique dans ces trois entités géopolitiques ont déterminé des modalités communes garantissant d'une part les conditions de l'authenticité et de la validité des résultats des essais cliniques, d'autres part les droits et la protection des personnes participantes. Tout cela conduisant à des procédures opératoires standards organisant le recueil, les modalités techniques et la vérification des résultats.

## A. <u>Liste des textes internationaux parus jusqu'en 1998</u>

- 28 février 1931 : Directive concernant les nouveaux traitements médicaux et l'expérimentation scientifique sur l'être humain, Circulaire intérieure du III<sup>e</sup> Reich Allemand.
- 1948 : Association médicale mondiale (AMM), Serment de Genève qui constitue une nouvelle version du Serment d'Hippocrate.
- 1964: Helsinki 1 AMM; 1975 Helsinki 2 à Tokyo; 1983 Helsinki 3 à Venise;
   1989 Helsinki 4 à Hongkong; 1996 Helsinki 5 à Somerset West Afrique du Sud,
   2000 Helsinki 6 à Edimbourg, Helsinki 6 à Washington 2002, Helsinki 7 à Tokyo 2004,
   Helsinki 8 à Séoul 2008.
- 1978: The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (USA), The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research.
- 1981: Directives internationales proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), Manille.
- 1982: Council for International Organizations of Medical Sciences en collaboration avec l'OMS, Proposed International Guidelines for Biomedical Research involving human subjects undertaken in developing countries. Révisées en 1991, 1993 et en septembre 2002.
- 1986 : Directive n° 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats

- membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques (JOCE n° L358,18 déc.1986).
- 6 janvier 1987 : Conférence Internationale des Ordres et des Organismes d'attributions similaires (CEE), Guide européen d'éthique médicale, et Art 19 du Guide européen d'éthique médicale.
- Directive n° 87/19/CEE du conseil du 22 décembre, voire directive n° 75/318/CEE du 20 mai 1975.
- 1990 : Recommandation n° R90-3 du 6 février, du Comité des ministres aux Etats membres sur la recherche médicale sur l'être humain. Art 15 de l8a Recommandation du Conseil de l'Europe n° R (90)3 sur la recherche médicale sur l'être humain, 6 février 1990.
- 1991: Directive n° 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet modifiant l'annexe de la directive 75/318/CCEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico pharmacologiques et cliniques en matière d'essais des médicaments (JOCE n° L 270, 26 sept. 1991).
- 1992 : Conseil national de l'Ordre des médecins, Code de déontologie médicale,
   Bruxelles.
- 1993: International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving human subjects.
- 1998 : Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques : JO n° L 213 du 30/07/1998 pp. 0013-0021.

### B. Le Code de Nuremberg

Le Code de Nuremberg<sup>39</sup>, issu de la réflexion des juges, est un ensemble de dix réglementations à partir desquelles sont établies les conditions à suivre pour effectuer des expérimentations médicales sur des sujets humains. Ce code est le document fondateur mais il est plutôt centré sur des interventions à visées non thérapeutiques évoquant maints éléments clés qui sont les suivants :

- 1. Le respect du sujet humain (le consentement volontaire au point de départ est absolument nécessaire donc exclusion des sujets incapables de le faire).
- 2. Les responsabilités du chercheur à son égard :
  - Devoir de renseigner, de bien informer pour que le sujet consente (Règles 1 et 9).
  - Le chercheur ne doit pas tenter une expérience s'il n'y a pas de résultats pratiques
    pour le bien de l'humanité (Règle 2), ou s'il peut entraîner la mort ou l'invalidité
    (Règle 5), ou si les risques courus excèdent l'importance humanitaire du problème à
    résoudre (Règle 6).
  - Le scientifique doit être prêt à interrompre la recherche s'il a une raison de croire que sa continuation peut entraîner des torts au sujet (Règle 10).
- 3. L'expérience doit éviter toute souffrance et tout dommage non nécessaire (Règle 4).
- 4. Tout risque de provoquer des blessures, de l'invalidité ou la mort doit a priori être rejeté (Règle 7). Donc un rapport favorable des risques et des bénéfices s'avère indispensable.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Code de Nuremberg 1947. http://www.ethique.inserm.fr //

- 5. Le sujet ne doit être invité à une recherche que si elle s'inscrit dans une démarche scientifique rigoureuse (Règles 2, 3 et 8).
- 6. Le sujet doit être libre avant et pendant l'expérience et doit pouvoir s'en retirer s'il estime avoir atteint l'état mental ou physique au-delà duquel il ne peut aller (Règle 9).

Nous avons cité dans le chapitre I que 20 ans après ce procès, des essais ont été documentés, même aux Etats-Unis, qui ne respectaient pas les règles éthiques élémentaires prononcées à Nuremberg.

Pour ces raisons, la communauté internationale confirme et complète le Code de Nuremberg suite à la réflexion de médecins et promulgue dès 1964 un texte adopté par les états démocratiques à Helsinki qui constitue la grande référence internationale dans le domaine de la recherche biomédicale. La Déclaration de Helsinki fut révisée huit fois depuis 1964 et la dernière version fut ratifiée et adoptée à la 59<sup>e</sup> Assemblée générale de l'AMM à Séoul en octobre 2008.

## C. <u>La Déclaration de Helsinki</u>

La plus récente version est composée de trois parties : une introduction (1-9), les principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale (10-27) et les principes applicables à la recherche médicale conduite au cours d'un traitement (28-32).

### Elle comporte les fondements suivants :

- Un rappel de la mission du médecin confirme que la médecine doit exercer la plénitude de son savoir et reconnaît la nécessité de recourir à l'expérimentation humaine pour effectuer des recherches diagnostiques, thérapeutiques et préventives.
- La reconnaissance de la notion de risque exige des normes éthiques dans le but de renforcer le respect de tous les êtres humains. Elle vise principalement à protéger la santé et les droits des malades surtout ceux s'impliquant dans des projets de recherche bien avant les intérêts de la science et de la société.
- La validité scientifique doit être assurée par les pré requis : revue de la littérature,
   résultats sur modèle animal, écriture d'un protocole expérimental valide, existence
   d'un encadrement assuré par des médecins et scientifiques compétents, pleinement
   responsables de l'étude.
- Le protocole doit être examiné par un comité indépendant pour éviter les conflits
   d'intérêts avec les financeurs et les investigateurs.
- Le médecin doit, en toute circonstance, protéger la vie, la santé, la dignité et
   l'intimité de la personne ainsi que son équilibre physique et psychologique.
- La balance bénéfice/risque doit être évaluée et jugée acceptable par le comité;
   toutefois la recherche sur un volontaire sain qui peut impliquer une prise de risque est possible, à condition que l'importance de l'objectif recherché soit médicalement et humainement supérieure aux contraintes et aux risques encourus par le sujet.

- La recherche menée au cours d'un traitement n'est valable que dans un possible intérêt diagnostic, thérapeutique ou de prévention, si les méthodes existantes sont insuffisamment efficaces: il s'agit là de la reconnaissance de l'innovation thérapeutique pour offrir un espoir de sauver des vies ou de soulager la souffrance du malade. Mais cette reconnaissance ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une démarche de recherche respectant les principes éthiques. La méthodologie doit de plus impérativement comparer le nouveau traitement au traitement de référence.
- L'information doit être appropriée, claire, compréhensible et complète sur les objectifs, les risques et les contraintes. Et le médecin doit s'assurer de sa bonne compréhension.
- Le médecin doit expliquer la prise en charge au patient en différenciant clairement
   celle liée aux soins et celle liée à la recherche tout en préservant la même relation
   médecin-malade à tout moment, quel que soit le choix du patient.
- Le consentement écrit doit être obtenu de manière libre après la remise d'informations, sans aucune pression. En cas de protocoles sur des personnes en état d'impossibilité juridique de consentir, plusieurs conditions sont à respecter : le choix de cette population doit être justifié, la recherche doit leur apporter un bénéfice, l'accord du comité et l'accord préalable du représentant légal doivent être obtenus.

Les exigences éthiques que favorise la Déclaration sont telles que les médecins doivent y donner priorité puisque « Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration. » (Règle 9)

Doucet<sup>40</sup> évoque quelques points forts du document de Helsinki ainsi que certaines faiblesses. Les deux points forts sont le respect des individus participant à la recherche et le souci de protéger le sujet de recherche. Toutefois les « oublis » touchent la composition et la structure du comité d'éthique de façon à respecter l'indépendance du comité à l'égard du chercheur et du commanditaire. Le second point faible concerne le peu d'attention accordée aux dimensions sociales de la recherche, aux conséquences de certaines expérimentations sur la vie des communautés, au contexte socio-économique du développement de la science.

En ce sens, il n'est pas sûr que ce document de nature internationale permette de résoudre les défis que représente la recherche menée par les scientifiques des pays développés dans les pays en développement.<sup>41</sup>

Les Directives éthiques internationales reprennent le cadre théorique du Belmont Report <sup>42</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> DOUCET, Hubert. L'éthique de la recherch. PUM, Montréal, 2001, pp. 98-104.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> MACKLIN, Ruth After Helsinki: Unresolved Issues in International Research. Kennedy Institute of Ethics Journal, mars 2001, 11, pp. 17-36.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> Belmont Report. <a href="http://www.ethique.inserm.fr//">http://www.ethique.inserm.fr//</a>

La définition de la recherche reprend aussi celle du Belmont Report distinguant la recherche des soins offerts aux individus. L'influence de la Déclaration de Helsinki est palpable. Le texte insiste sur les points suivants :

- Le consentement éclairé
- La protection de la liberté d'acceptation
- Les communautés « sous-développées » et celles parrainées de l'extérieur
- Les compensations pour les dommages engendrés par la participation à un projet de recherche.

Ainsi les trois documents présentés : le Code de Nurembeg, la Déclaration de Helsinki et les Directives internationales pour la recherche impliquant des sujets humains du CIOMS représentent les principaux textes qu'un chercheur doit connaître s'il veut comprendre les éléments essentiels de l'éthique qui font autorité dans la communauté internationale.

### D. Le Canada

Il existe trois grands organismes subventionnaires sur le plan fédéral, ils se préoccupent tous d'éthique et de déontologie :

- le Conseil de recherches médicales (CRM), maintenant Institut de recherche canadien en santé (IRCS)
- le Conseil de recherches en sciences humaines (CRSH)
- le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG).

En août 1998, suite à de nombreuses études et consultations menées à son initiative, les trois Conseils subventionnaires ont adopté un document commun, l'Enoncé de politique des trois Conseils : Ethique de la recherche avec des êtres humains (août 1998)<sup>43</sup>.

Cet énoncé couvre la politique et le contexte du cadre éthique et englobe les points suivants : l'évaluation éthique, le consentement libre et éclairé, la vie privée et la confidentialité des données, les conflits d'intérêts, l'intégration à la recherche, la recherche avec des peuples autochtones, les essais cliniques, la recherche dans le domaine de la génétique humaine, la recherche avec des gamètes, des embryons ou des fœtus et les tissus humains.

Il affirme que la recherche n'est pas un moindre mal qu'il faut tolérer; elle est une exigence morale, puisqu'elle est un moteur du progrès de l'humanité. Toutefois elle doit s'ajuster au respect de la dignité humaine.

Il retient huit paramètres pour marquer la tâche ou le cadre éthique de la recherche : le respect de la dignité humaine, le consentement libre et éclairé, les personnes vulnérables, la vie privée et les renseignements personnels, la justice, l'intégration, l'équilibre des avantages et des inconvénients et la maximisation des avantages.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Enoncé de politique des trois Conseils, Ethique de la recherche avec des êtres humains, Ottawa, 1998 ; <a href="http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/policy.htm//">http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/policy.htm//</a>

De même, il place la loi dans le cadre éthique parce que la loi et l'éthique concourent habituellement aux mêmes buts et confirme que « l'éthique ne peut remplacer l'application de la loi ».

Il évoque et énumère des procédures d'évaluation des projets de recherche loin de tout conflit d'intérêts imposé par le contexte contemporain de la recherche. Il précise les pouvoirs et la composition des comités d'éthique de la recherche.

## E. La France

C'est le pays dont les travaux sont une source d'inspiration pour mettre au point un modèle minimal susceptible de faire avancer le Liban et d'y créer un système de santé capable à même de pourvoir la protection des personnes qui se prêtent aux essais cliniques.

## 1. Vers la Loi Huriet 1988

Les principes d'Helsinki sont reconnus en France comme essentiels. En 1980, un groupe de travail constitué de membres du Conseil d'Etat, de professeurs de médecine, de droit et de membres de la Cour de cassation dirigée par Guy Braibant, en lien avec le Pr. Jean Bernard (président du Comité consultatif national d'éthique) affirme la nécessité d'une loi en raison de la contradiction suivante : en droit, le fait de porter atteinte au corps d'autrui sans finalité thérapeutique est passible de sanctions.

La recherche sans intérêt thérapeutique avait été jugée illicite par la Cour d'appel d'Angers en 1978 et le Code de déontologie, dans son article 19, précisait que les recherches étaient nécessaires à condition de présenter un intérêt direct pour la personne. Or, l'ordonnance du 23 septembre 1967 concernant les autorisations de mise sur le marché des médicaments stipulait que le fabricant devait avoir vérifié l'innocuité des produits, dans des conditions normales d'emploi, et que leur mise en œuvre nécessitait au préalable des recherches sur volontaires sains.

De plus, le concept même de recherche médicale sur tout patient, mais en particulier sur des volontaires sains, ne permet pas toujours d'assurer qu'il en résultera un intérêt direct pour les personnes.

Les raisons de légiférer en France en 1988 étaient donc de deux ordres<sup>44</sup>. D'ordre juridique en premier lieu car avant la loi de 1988 le système français comportait des dispositions contradictoires. Les textes qui réglementaient la procédure d'autorisation de mise sur le marché de nouvelles molécules (ordonnance du 23 septembre 1967, directive européenne de 1975, etc.) imposaient des essais contrôlés qui devaient être auparavant réalisés chez des volontaires sains. Mais les responsables des essais étaient passibles de l'article 318 du Code pénal qui punissait quiconque occasionnait à autrui une maladie ou une incapacité de travail en lui administrant une substance nuisible à sa santé, le consentement des intéressés n'exonérant pas ceux qui se livraient à ces interventions « sans finalité thérapeutique » (Arrêt de la Cour de

.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> HURIET, Claude. De Nuremberg à la loi Huriet, Essais Thérapeutiques et Recherche Médicale. Paris, ellipses, 2001, pp. 74-75.

Cassation de 1937, affaire des stérilisés de Bordeaux). Des contradictions rendant illicites les exigences réglementaires ne pouvaient plus durer.

D'ordre pratique en second lieu car le développement de la recherche faisant appel à des cohortes de plus en plus nombreuses, et les conditions dans lesquelles la recherche clinique était pratiquée manquant parfois de transparence, créaient un climat de suspicion à l'encontre des équipes médicales, principalement hospitalières, accusées de recourir à des « cobayes humains ».

C'est dans cette perspective, que le professeur Claude Huriet dépose au Sénat, le 2 juin 1988, une proposition de loi relative aux essais chez l'homme. Subséquemment, dans sa séance du 12 octobre 1988, le Sénat adopte une proposition de loi « relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale », qui est transmise à l'Assemblée nationale. La loi n° 88-1138 est adoptée le 20 décembre et porte le nom de deux sénateurs Huriet et Sérusclat – l'un médecin et le second pharmacien – et publiée au Journal Officiel le 22 décembre 1988.

Cette loi lève les contradictions antérieures et place la France en conformité avec les règles d'Helsinki. Elle a subi trois modifications en 1994, 2004 et 2006<sup>45</sup> dans le but d'intégrer les principes élaborés au plan international et de pénaliser la pratique des essais sur l'homme.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> Décret nº 2006-477 du 26 avril 2006 (J.O.fr. 27 avril).

Les changements majeurs intervenus concernent surtout la suppression de la distinction entre recherche avec bénéfice individuel direct et recherche sans bénéfice individuel direct. Cette suppression a permis d'étendre à l'ensemble des patients un certain nombre de protections qui étaient accordées aux personnes se prêtant à des recherches sans bénéfices individuels directs.

### 2. Révision de la Loi Huriet en avril 2006

La loi révisée par le Décret 477-2006 du 26 avril 2006 modifie le chapitre I du titre II du livre I de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales. Elle différencie les recherches biomédicales portant sur un médicament de celles portant sur un dispositif médical.

« Art.R.1121-1 – Les recherches biomédicales portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité. »

Les autres catégories de recherche ont été bien définies par l'Arrêté du 9 mars 2007 du ministre de la Santé et des solidarités, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssps) fixant la liste de produits mentionnés à l'article L.1121-1 (2°) du code de la santé publique.

Art.1<sup>er</sup> – Figurent sur la liste mentionnée au 2 de l'article L.1121-1 susvisé les produits suivants :

- les dispositifs médicaux implantables actifs
- les dispositifs médicaux de classe III
- les dispositifs médicaux de classe II b
- les produits sanguins labiles
- les organes
- les tissus et leurs dérivés
- les produits cellulaires à finalité thérapeutique qui ne sont ni des spécialités pharmaceutiques ni d'autres médicaments fabriqués industriellement.

Au nombre des recherches mentionnées dans L.1121-1 figurent celles qui ont « pour objectif d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales et de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont en pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel dans le respect de leurs indications ».

La section II parle des dispositions financières qui confirment que les produits (autres que les médicaments) faisant l'objet de la recherche sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de la recherche par le promoteur, sauf dans le cas où la loi dispose autrement. Mais l'article R.5121-17 confirme que « les médicaments expérimentaux sont fournis gratuitement par le promoteur, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement ».

Le promoteur est « la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale » (personne physique ou morale qui se porte garante de l'initiative de la recherche et de ses conséquences, en particulier une obligation d'assurance).

Dans un souci de protection des personnes, « les contrats d'assurance mentionnés par l'article Art. R.1121-5 ne peuvent prévoir de clauses excluant de la garantie les dommages subis par les victimes ou leurs ayants droit, que dans les cas suivants :

- le consentement non recueilli selon des normes bien définies
- la recherche réalisée sans l'avis du CPP et l'autorité compétente prévue aux
   L.1123-6 et L.1123-8
- les dispositions de l'article L.1121-13 non respectées
- la recherche a lieu en dépit d'une décision d'interdiction ou de suspension prise par l'autorité compétente mentionnée à l'article L.1123-12 ».

Les contrats ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à 1.000.000 euros par victime; 6.000.000 euros par protocole de recherche; 10.000.000 euros pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

L'investigateur a également des obligations :

- il doit s'occuper de la qualité des soins et de toute prise en charge
- il doit respecter les décisions et avis CPP et les principes du code de la déontologie médicale

- il est garant du respect des droits des patients qui s'exprime par l'information, l'obtention du consentement, la vérification de la situation du patient sur le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, l'arrêt du protocole sur la personne en cas de danger, l'acception de la volonté du patient de se retirer du protocole à tout moment sans préjudice et avec prolongation des soins.

La gratuité de la participation à la recherche ainsi que l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche ont été remises en question. « La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent ». Cependant, « une indemnité en compensation des contraintes subies versée par le promoteur » est possible. Le montant maximum des indemnités qu'une personne peut percevoir est fixé par le ministre en charge et inscrit au fichier national. Vergnes pense que toute recherche comporte des contraintes<sup>46</sup> et craint une dérive vers une indemnisation des personnes pour tous les protocoles, avec le risque secondaire de rémunérations déguisées ; surtout qu'il n' y a aucune base qui permet aux CPP de se prononcer à ce propos.

La loi cite les conditions d'autorisation de certains lieux de recherche biomédicale. Le principe retenu est que les recherches ne peuvent être réalisées que dans des locaux appropriés et avec des moyens en équipement et en personnel permettant d'assurer une mise en œuvre adéquate du protocole, une surveillance clinique constante et des soins d'urgence adaptée aux risques.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> VERGNES, J.P.M. Les nouveautés de l'encadrement de la recherche depuis 2004 : éléments de réflexion et d'interrogation. Le Courrier de l'éthique médicale, 2006, 6, 1, p. 5.

L'autorisation est délivrée après enquête effectuée par un médecin ou pharmacien inspecteur de santé publique. Elle doit être renouvelée à chaque fois qu'il y a modification de l'un des paramètres de la demande initiale. Autorisation et suivi sont donc incontournables jusqu'à la suspension sans avis préalable.

De même, la loi établit un fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Le but de ce fichier est de permettre une protection accrue des personnes surtout celles qui accepteraient une prise de risque trop importante, soit par méconnaissance soit par attrait financier. L'interrogation du fichier permet à l'investigateur de s'assurer que la personne n'est pas empêchée de participer à la recherche soit en raison d'une exclusion du fait de sa participation à une autre recherche, soit lorsque l'intéressé a déjà perçu au cours des douze mois précédents une indemnité excédant le maximum annuel fixé par le ministre de la Santé. Ce fichier est alimenté par les investigateurs des recherches biomédicales et géré par ledit ministre.

Le CPP détermine pour ces personnes une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion. De plus, la loi précise que préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli, après que l'investigateur ou un médecin le représentant, lui ai fait connaître l'objectif de la recherche, sa méthodologie, sa durée et les bénéfices attendus ; de même il doit l'informer des contraintes et des risques prévisibles, des conditions d'arrêt de la recherche avant son terme, de l'avis du CPP sur les conditions de conduite de cette recherche et

de son droit de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucun préjudice ou responsabilité.

En cas de recherche en situation d'urgence, ou concernant les sujets majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et ceux qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique, la nouvelle loi a levé la suppression et stipule que « l'autorisation est donnée par la personne de confiance, ou à défaut de celle-ci par la famille » ou bien par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. La procédure devra recevoir l'avis du CPP.

### 3. <u>Les Comités de protection des personnes (CPP)</u>

Initialement nommés CCPPRB (Comités consultatifs de protection de personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale) ils deviendront CPP (Comités de protection de personnes) en 2004, lors de l'adaptation de la loi Huriet à la Directive européenne.

Les CPP acquièrent un nouveau statut. Le contrôle de l'Etat renforce le passage obligatoire des protocoles de recherche devant ces comités, et en cas d'erreur, c'est la responsabilité de l'Etat qui est engagée. Désormais, les avis et recommandations revêtent un aspect officiel avec possibilité – si besoin – de suivi de protocoles, particulièrement pour les effets et les événements indésirables. De plus, les compétences des CCP seront soumises à évaluation.

Cette évolution a également entraîné des modifications des rapports entre promoteurs, investigateurs et CPP ainsi qu'une évolution des rôles de chacun.

La loi 2006 signale que l'agrément d'un comité est délivré par le ministre de la Santé sur demande du préfet de la région et après avis de celui-ci. La demande est accompagnée d'un budget prévisionnel. La référence de toute cette procédure est devenue le préfet de la région qui constitue le lien avec le ministre chargé.

Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques. Les comités comprennent quatorze membres titulaires répartis en deux collèges :

- Le premier collège est composé de quatre personnes ayant une expérience approfondie en matière de recherche dont au moins deux médecins, une personne qualifiée en bio statistique ou épidémiologie, un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier et un infirmier.
- Le deuxième collège est formé d'une personne de compétence en éthique médicale, un psychologue, un travailleur social, deux personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique, deux représentants des associations de malades et d'usagers du système de santé.

«... des membres suppléants en nombre égal au nombre de membres titulaires sont désignés pour chaque catégorie dans les mêmes conditions» (loi 2006).

Un appel à candidatures pour chacune des catégories mentionnées est diffusé afin de procéder à la nomination des membres par le préfet de région. Le mandat est de trois ans renouvelable.

Les membres titulaires élisent parmi eux le président du comité à la majorité absolue des présents. Pour ces élections le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

Pour rendre un avis le principe d'une éthique de la discussion doit être respecté. Les délibérations du comité requièrent la présence de sept membres au moins, dont au moins trois appartiennent au premier collège et trois au deuxième collège. Le comité adopte un règlement intérieur conforme à un document type défini par arrêt du ministre de la Santé. Le CPP veille à la confidentialité des dossiers, délibérations et avis.

## Le CPP analyse particulièrement les points suivants :

- 1. la validité de la recherche
- 2. les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche
- 3. les modalités de recrutement, d'information des personnes et de recueil de leur consentement et de leur indemnisation
- 4. la pertinence éthique et scientifique du projet.

La demande d'avis sur un projet est adressée au comité par le promoteur. Le dossier de demande doit comprendre un dossier administratif, un dossier sur la recherche comportant le protocole constitué par un document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche.

Le comité se prononce dans un délai de trente-cinq jours. Ce délai commence à courir à compter de la date de réception qui est notifiée au promoteur. Le comité peut formuler une seule demande d'informations complémentaires qu'il estime nécessaires à l'examen du dossier soumis. Il peut également demander au promoteur de modifier son projet. Les avis défavorables rendus par le CPP saisi sont diffusés pour information aux autres comités.

Une autorité compétente se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche.

Sur proposition du directeur général de l'Afssps pour les produits relevant de sa compétence le dossier de demande d'autorisation, dont le contenu, le format et les modalités de présentation sont définis par arrêt du ministre de la Santé comprend : un dossier administratif, un dossier sur la recherche en question comportant le protocole et la brochure nécessaire, le cas échéant un dossier technique et l'avis du CPP si celui-ci s'est prononcé.

Le délai d'instruction de la demande d'autorisation ne peut excéder soixante jours à compter de la réception du dossier complet.

Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le CPP de la date effective de commencement de la recherche, correspondant, en France, à la date de la signature du

consentement par la première personne qui se prête à la recherche. Si, dans un délai d'un an suivant l'autorisation de la recherche biomédicale, celle-ci n'a pas débuté, cette autorisation devient caduque.

On entend par modification substantielle de la recherche « toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité de la recherche, sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celleci ».

Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au CPP fait ainsi l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées qui rend son avis dans un délai maximum de deux semaines à compter de la réception de l'ensemble des informations requises concernant la proposition de modification.

## 4. <u>Vigilance et mesures de sécurité</u>

La loi définit l'événement indésirable comme étant toute « manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche ». De même, elle entend par effet indésirable d'un médicament expérimental « toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée ».

Le promoteur a le devoir de transmettre sans délai au CPP concerné tous les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné la mort, au plus tard dans un délai de sept jours à compter du jour où il en a eu connaissance et de quinze jours quand il s'agit d'effets indésirables graves inattendus. En outre, le promoteur déclare semestriellement au CPP, sous forme d'une liste accompagnée d'une synthèse, les suspicions d'effets, événements ou incidents survenus dans une autre recherche qu'il conduit en France ou survenus hors du territoire national. Ainsi l'investigateur doit notifier au promoteur les événements indésirables [...] dans les délais spécifiés dans le protocole.

Des mesures urgentes de sécurité consistent soit en une déclaration concernant la fin de la recherche, soit en une demande de modification substantielle. Pour les recherches biomédicales portant sur le médicament, l'autorité compétente communique sans délai ce plan d'action aux autorités compétentes des autres Etats membres de la Communauté européenne et à la Commission européenne.

A noter que pour les médicaments importés en vue d'une recherche biomédicale, le responsable de l'importation doit présenter aux agents des douanes un document établi par l'Afssps attestant que le médicament importé est destiné à une recherche autorisée.

Un rapport de sécurité est transmis annuellement à l'Afssps par le promoteur, une seule fois pendant la durée de la recherche, ou sur demande. De plus, dans un délai de 90 jours, le promoteur doit informer l'Assps ainsi que le CPP concerné, de la date effective de l'arrêt de l'essai comme défini dans le protocole initial.

S'il survient une anticipation de l'arrêt de la recherche biomédicale, le promoteur doit communiquer cette information et les raisons qui le justifient dans un délai de 15 jours.

Dans tous les cas, les résultats de la recherche sont transmis par le promoteur à l'autorité compétente, sous forme d'un résumé des résultats ; le délai est fixé à un an après la fin de la recherche.

# Chapitre IV

# Les pays en voie de développement

De grandes et valables déclarations de principe, Helsinki, OMS, Unesco, CE, Nuffield<sup>47</sup>, mobilisent depuis quelques années un grand nombre de chercheurs dans les pays en voie de développement (PVD). Si les intentions envers ce monde sont empreintes de générosité, les conseils et pratiques précis manquent cruellement.

# A. De simples « cobayes » ?

Dans les pays en voie de développement qui ne disposent pas des moyens nécessaires pour assurer les soins élémentaires aux populations, les budgets alloués à la santé sont insignifiants et beaucoup de médicaments sont importés.

Les essais thérapeutiques qui nécessitent de nombreuses ressources matérielles et financières sont souvent menés et/ou financés par des firmes pharmaceutiques établies dans des pays développés dont les priorités peuvent ne pas coïncider avec celles des pays pauvres. La finalité de ces essais est en question ainsi que l'application de leurs résultats : est-ce un bénéfice ou un risque pour les patients ? Les habitants subissent ces essais et leurs effets, sans être assurés de profiter de leurs résultats et sont utilisés dans la plupart des cas comme de simples « cobayes ».

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> NUFFIELD Council on Bioethics 2005, The ethics of research related to healthcare in developing countries, a follow-up discussion paper, April 2004.

Afin d'observer l'importance de la charge virale dans le risque de transmission du VIH au sein d'un couple, une équipe américaine a mené un essai clinique en Ouganda incluant 415 couples : un seul membre de chaque couple était séropositif. L'objectif de cet essai était l'étude des circonstances qui favorisent la transmission du virus au partenaire. Notons que les investigateurs n'avaient pas prévenu les personnes séronégatives de la séropositivité de leurs partenaires tout en sachant que ces derniers suivis depuis environ un an n'avaient pas reçu le moindre traitement anti-rétroviral.

Le bénéfice escompté à titre individuel et collectif ne pouvait être que dérisoire, l'essai s'est cependant déroulé, ayant été approuvé par des comités éthiques locaux et américains.

Nous savons que 80% des maladies touchent les PVD alors que seulement 10% des recherches y sont consacrées pour tenter de répondre aux besoins des différentes communautés sous le fardeau de la maladie<sup>48</sup>.

L'intérêt du Sud est-il encore d'enrichir les connaissances du Nord sans en bénéficier, cinquante ans après Nuremberg et ce malgré plusieurs déclarations et souhaits ?

\_

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Conférence des Nations Unies sur le Commerce et le Développement, Les pays les moins avancés, rapport 2002 : Echapper au piège de la pauvreté.

La pauvreté, la charge d'une lourde dette extérieure envers les pays développés, l'ignorance ou l'absence de prise de conscience, le poids de la maladie, l'absence de tout cadre légal réglementaire contraignant ou trop de souplesse s'il existe, un sentiment d'impuissance et de désespoir... tout cela fut un pôle d'attraction pour la recherche médicale mue par l'équation marché/profit. Le nombre d'études en recherche médicale a explosé en Afrique et le reste des PVD. A titre d'exemple rappelant la période pré-Nuremberg: « Un essai clinique visant à évaluer un médicament, la trovafloxacine ou Trovan, a été conduit de façon irresponsable par un grand laboratoire pharmaceutique occidental au cours d'une épidémie de méningite chez des enfants du nord du Nigeria en 2001 et a entraîné le décès de onze enfants et des nuisances telles que des cas de cécité, de surdité ou un handicap chez deux cents autres.<sup>49</sup>»

Le cadre infectieux et la vaccinologie, le placebo, l'influence d'une nouvelle culture sur une autre, la connaissance du terrain et les conditions à remplir pour assurer la logistique locale minimale requise, le souci de maintenir une transparence à toutes les étapes de l'essai et la méthodologie appliquée, sont des spécificités à étudier et à respecter dans une recherche clinique de qualité dans les PVD.

#### B. Le dilemme

Le problème se pose lorsque les promoteurs des pays développés s'adressent à des investigateurs qui mettent en œuvre des expérimentations dans les pays où la protection des personnes est inégale, où il n'existe ni législation ni comités de surveillance concernant les personnes qui participent à des recherches biomédicales.

-

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> MACKLIN, R. Bioethics, Vulnerability and Ethics, Bioethics, 2003.

Un colloque organisé à Londres en 2000 et subventionné par plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques avait pour thème « Le potentiel inexploité de l'Asie du Sud-Est pour les essais cliniques ». Le programme précisait : « Les coûts par patient sont jusqu'à 25% moindres qu'aux Etats-Unis et en Europe. Ce moindre coût par patient n'est que l'un des avantages qui vous attendent si vous entreprenez des essais cliniques en Asie du Sud-Est. 50 »

## C. Les dérives

L'exigence d'un juste profit des résultats a été stipulée par la Déclaration d'Helsinki au plan individuel : «Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité ». Du fait de l'obligation d'offrir aux sujets du groupe contrôle les meilleures méthodes disponibles dans le monde, l'investigateur ne pouvait pas comparer un nouveau traitement aux traitements habituels disponibles dans la communauté impliquée dans la recherche. Sous les pressions des firmes pharmaceutiques cherchant à obtenir des preuves d'efficacité permettant de réduire le nombre d'essais et par conséquent en alléger les coûts et la durée, la suppression de cette exigence ainsi que celle en relation avec le placebo dans la version de Helsinki 2000<sup>51</sup> constitue pour certains la perte de crédibilité morale et la réputation d'un document international qui avait été la pierre angulaire de l'éthique de la recherche. [Huit ans plus tard, Helsinki a tenté d'y remédier en octobre 2008. Mais ce sera-t-il suffisant?].

\_

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> Dossier Nord-Sud: Le Dilemme des essais cliniques, La Recherche, mai 2001, 342, p. 35.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Déclaration d'Helsinki, version 2000, Principe n° 29. http://www.ethique.inserm.fr //

La Déclaration transposait cette exigence au plan collectif: « *Une recherche médicale* sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus<sup>52</sup>». Or, l'Institut de recherche pour le développement (IRD) rappelle que de nombreuses années se sont écoulées depuis que des recherches dans ces pays du Sud ont prouvé qu'un complément alimentaire en vitamine A pouvait réduire la mortalité infantile de 30%, ou qu'une vaccination prévenait la transmission périnatale du virus de l'hépatite B.<sup>53</sup>

Les paramètres de l'éthique médicale comme l'autonomie, la confidentialité, les conditions de protection, le fonctionnement des comités d'éthique ne sont pas perçus de la même façon dans ce monde en développement ce qui fait perdre aux impératifs éthiques leur caractère universel.

Hyder et al. montraient en 2004, que les conditions de protection des sujets de recherche étaient moins rigoureuses dans les pays d'accueil que dans les pays promoteurs. 50% des chercheurs affirment avoir mené des études dans un PVD sans qu'aucun comité de pays développé n'ait donné son accord.

Toutefois le respect de la personne, la bienfaisance, la justice inhérente au devoir de protéger les plus faibles et démunis restent les piliers de la sagesse des nations capables de s'auto-organiser et doivent être la perspective de toute société moderne qui se respecte.

<sup>52</sup> Déclaration d'Helsinki, version 2000, Principes n° 19 et n° 30. http://www.ethique.inserm.fr//

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> LALLEMANT, M et al. Ethics of Placebo-controlled trials of zidovudine to prevent the perinatal transmission of HIV in the Third World. New England Journal of Medicine, 1998, 338, 12, pp. 839-840.

## D. Crise de médicaments

Les malades dans les PVD manquent de moyens financiers pour se procurer les médicaments ou vaccins – souvent expérimentés sur eux – et dont ils ont besoin. Ce coût ne peut être réduit que par la production ou l'importation de médicaments génériques. Un générique ne nécessitant ni frais de recherche ni de développement est disponible à un prix 20 à 70% inférieur à celui du médicament sous brevet. Le juste partage des bénéfices souhaité passe donc par la possibilité de cette production.

La conférence de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), tenue à Doha au Qatar en novembre 2001, consciente de la nécessité de faire appel aux médicaments génériques, prit acte que rien ne pouvait empêcher les Etats membres de protéger leur population contre le sida, la tuberculose, le paludisme et autres pandémies et de fabriquer des génériques à leur usage national, contournant les règles édictées sur la protection des brevets en usant de « licences obligatoires. 54 »

Mais la conférence reporta à fin 2002 l'autorisation pour les pays dépourvus d'industrie pharmaceutique d'importer les génériques des producteurs ainsi reconnus. Les négociations menées en 2002 à Genève n'aboutirent pas. La conférence de l'OMC à Cancún au Mexique en septembre 2003 et la 15<sup>e</sup> conférence internationale sur le sida à Bangkok en juillet 2004 se

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Jusque-là le principe de la collaboration entre organismes gouvernementaux et firmes privées était plus ou moins acquis ; mais la démarche des laboratoires pharmaceutiques restait individuelle et très aléatoire. Notons cependant que 37 firmes pharmaceutiques qui avaient porté plainte en 1997 contre l'Afrique du Sud qui entendait revoir sa législation pour favoriser l'importation de génériques retirèrent leur plainte en l'an 2000.

heurtèrent à la crainte des firmes pharmaceutiques américaines et européennes de voir les producteurs indiens et brésiliens de génériques envahir le marché international<sup>55</sup> au détriment des médicaments brevetés, réduisant ainsi leurs bénéfices et les budgets disponibles pour la recherche. La récente action en justice du laboratoire Novartis contre le gouvernement indien pour le contraindre à restreindre ses exportations de génériques montre que la primauté du droit à la santé sur un droit intangible des brevets fait encore difficulté.<sup>56</sup>

## E. Le « standard of care »

L'exigence d'une protection suffisante des personnes est aussi une exigence à maintenir lors d'une recherche entre pays d'inégale protection ; elle porte surtout sur un usage restreint du placebo. Pour tester l'efficacité d'un nouveau médicament sur une maladie dans un essai « randomisé », les malades qui participent à cette recherche sont répartis par un tirage au sort en deux groupes : les malades du premier groupe sont traités avec le nouveau médicament, ceux du deuxième groupe avec le médicament jusque-là en usage ou un placebo (substance inerte sans aucun effet thérapeutique) c'est-à-dire qu'ils sont traités fictivement. Pour éviter les biais liés aux attentes humaines, les malades ignorent à quel groupe ils appartiennent pendant la durée de l'essai.

La question est de savoir si l'on peut recourir au placebo quand un médicament a déjà prouvé une quelconque efficacité, comme c'est souvent le cas dans les pays en voie de développement où les malades sont mal protégés.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Le chiffre d'affaires de ce marché est estimé à plus de 400 milliards de dollars dont 80% relèvent des Etats-Unis, du Canada, de l'Europe et du Japon.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> DUCRUET, Jean. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Travaux et Jours, 2008, 81.

Est-ce qu'un groupe contrôle sans traitement habituellement étiqueté comme *standard of care* dans les pays pauvres serait accepté dans les pays du Nord dans le cas de maladies où il n'existe aucune ressource thérapeutique connue ?

Est-il vrai que l'état actuel des choses penche vers un plus d'éthique dans le Nord aux dépens d'un peu moins d'éthique dans le Sud ? Est-ce de cette façon qu'on revendique la pédagogie de l'éthique intergénérationnelle ? Est-ce de cette façon qu'on assure la diffusion du savoir ainsi que le concept de la personne humaine dans les pays riches et développés ? Si cela s'avère juste quelle est alors la dimension de « l'humaniste » ?

L'AMM, pour sa part, n'accepte pas cette tolérance : « Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention existantes [...] Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention [sauf] dans les études pour lesquelles il n'existe pas encore de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée<sup>57</sup>».

Ainsi, l'écart grandit entre les normes, les pratiques et les préoccupations du pays promoteur d'une expérimentation et celles du pays où cette expérimentation est mise en œuvre.

-

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Déclaration d'Helsinki, version 2000, principe n° 29, ratifiée en 2002, avec une note explicative au paragraphe 29. L'AMM note avec préoccupation que le paragraphe 29 de Helsinki octobre 2000 est l'objet d'interprétation diverses et possibles malentendus. Elle réaffirme que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions.

Ce qui est certain c'est que les problèmes éthiques de la recherche dans les pays en voie de développement sont des problèmes de justice globale. Ils doivent être traités comme étant des problèmes de société. Le malade des pays du Nord souhaiterait parfois un peu moins d'autonomie et plus d'attention et de solidarité. Un peu plus d'autonomie dans le Sud, un peu plus de solidarité dans le Nord, tel est le message éthique universel<sup>58</sup>.

## F. Pour un humanisme partagé

A ce propos, C. Huriet confirme que les instances internationales ont à entreprendre un important travail. Elles ont l'obligation de faire respecter au niveau international au moins les trois principes suivants :

- Les personnes des PVD ne peuvent être impliquées dans des essais cliniques que si ces essais correspondent à des besoins de santé prioritaires dans ces régions.
- Les essais de Phase I et II doivent être conduits dans les pays qui développent le produit.
- La rémunération des investigateurs ne doit pas mettre en cause l'indépendance des comités d'éthique dont la création est indispensable.<sup>59</sup>

Les bénéfices n'ont pas seulement un intérêt financier mais aussi des bienfaits qu'il faut prendre en compte. Il existe certes un conflit de valeurs et l'idée de partage faiblit devant la compétition et la concurrence qui dominent de plus en plus notre société de consommation.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> SICARD, Didier. L'alibi éthique. Plon, 2006, p. 49.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> HURIET, Claude. Ethique et Mondialisation des essais cliniques de la recherche et des soins dans les pays en développement. Vuibert, 2005, p. 27.

Axel Kahn recommande que « les essais menés par des chercheurs et des médecins de nations riches dans des pays en voie de développement soient préalablement approuvés, à la fois par les instances éthiques dont dépendent les investigateurs, et par celles compétentes dans la zone géographique de l'essai. Une telle procédure permet de juger les protocoles selon les standards en vigueur dans les pays développés, tout en prenant en compte les particularismes socioculturels des populations concernées ». 60

\_

 $<sup>^{60}</sup>$  KAHN, Axel. Et l'Homme dans tout ça ? Paris, NiL, 2000, pp. 309-333.

# Chapitre V

# Les pays arabes<sup>61</sup>

#### **Arabie Saoudite**

En Arabie Saoudite, plusieurs directives publiées insistent sur la clarté des objectifs de la recherche et l'obtention d'un consentement éclairé écrit et autorisé de la part du Comité d'éthique institutionnel. De même, elles donnent le droit aux autorités régulatrices d'accéder aux informations pour l'audit et procurent aussi des compensations aux participants. Rien n'est encore tout à fait clair en ce qui concerne le partage des bénéfices avec les patients et la compensation du temps dédié aux essais ainsi que leurs déplacements.

# Algérie<sup>62</sup>

En Algérie, il n'existe aucune réglementation concernant la recherche clinique, mais il y est fait référence dans la loi sur les médicaments promulguée par le ministère de la Santé: « ... La recherche clinique constitue une composante essentielle de la stratégie nationale dans le domaine de la santé. L'investissement dans ce secteur peut apporter des bénéfices à court et à long terme pour développer de nouveaux médicaments et améliorer les produits existants ... ». Dans le cadre des objectifs de la recherche scientifique, les lois algériennes stipulent également que l'expérimentation sur les humains doit respecter les principes moraux et

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> BOUSTANY, F. Final report of mapping bioethics regulations in 16 Arab member states in the Unesco. CCNLE, Lebanon 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> RAFFA, K. Les Apports de l'Islam dans l'éthique médicale. Revue du Conseil Supérieur, Alger 1999.

scientifiques qui régissent la pratique médicale et insistent sur l'importance d'obtenir un consentement de la part du participant ou de son représentant légal.

#### **Palestine**

En Palestine, le consentement du participant est recommandé avant d'entreprendre toute recherche clinique impliquant des sujets humains sous peine de voir celle-ci déclarée illégale. Or, jusqu'à nos jours aucune recherche clinique n'a été déroulée.

#### Koweït

Il n'existe pas de réglementations en ce qui concerne la recherche clinique, mais l'autorisation de vente des médicaments délivrée par le Comité national pour l'enregistrement des médicaments est obligatoire. Quant à la recherche sur les humains, rien n'est mentionné à propos de l'objectif de la recherche, du consentement éclairé des participants et du droit qu'ont les patients de se retirer de la recherche quand ils le souhaitent. Toutefois, le Koweït respecte à ce sujet les directives issues de l'Organisation Islamique pour les Sciences Médicales.

#### Bahreïn

La recherche pharmaceutique est abordée indirectement dans les lois mais des règlements explicites s'avèrent de plus en plus indispensables. Tout ce qui est mentionné s'adresse aux médecins qui ne sont pas autorisés à expérimenter sur les patients ou à les utiliser comme sujets dans des études de recherche non approuvées par le ministère de la Santé.

#### Maroc

Rien n'est mentionné sur la recherche ou les essais cliniques dans les lois marocaines. Quant aux recherches sur les humains, il y est dit que les médecins diplômés peuvent participer à une recherche biomédicale en veillant à ne pas détériorer leur relation de confiance avec les patients. Bien que les lois requises n'existent pas encore, des comités d'éthique de recherche se sont créés dans les facultés de médecine qui par la suite examineront les projets de recherche proposés avant d'obtenir l'autorisation du ministère de la Santé.

## Tunisie<sup>63</sup>

Les lois tunisiennes interdisent que les recherches soient exécutées sur les patients mineurs, les malades mentaux, et les femmes enceintes ou qui allaitent. Elles requièrent également l'obtention d'un consentement éclairé écrit, la confidentialité des informations collectées et que les recherches menées par des compagnies étrangères respectent les lois locales. Le code d'éthique médicale stipule que toutes les expérimentations humaines doivent être conduites et surveillées par un médecin compétent. Dans les cas de recherche non thérapeutique, le patient doit être informé de la nature et des possibles effets de ladite recherche avant de signer son consentement éclairé.

#### Soudan

Le Code consacré à la recherche clinique insiste sur les standards techniques et

\_

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> Comité National Tunisien d'éthique médicale : Avis et Activités, 1996-2000.

n'accorde pas une grande importance aux aspects et principes éthiques. Il requiert l'obtention d'une licence auprès du Comité national de la pharmacie et des poisons, et le consentement éclairé écrit du sujet impliqué ou de son tuteur légal précisant qu'il est en droit d'abandonner l'étude s'il le désire.

De même, l'organisme conduisant ces expérimentations, porte l'entière responsabilité de tout mal ou risque pouvant en résulter incluant la couverture des frais d'hospitalisation et les compensations financières dans le cas d'handicap.

#### **Jordanie**

Les études cliniques et la recherche sur des humains ne peuvent être conduites qu'après l'obtention d'une autorisation du Comité d'étude des médicaments. Le consentement éclairé écrit et préalable à tout essai est obligatoire. Toute partie conduisant une étude est considérée responsable de tout mal encouru par les participants et toute compagnie étrangère doit exécuter les recherches cliniques conformément aux lois en vigueur.

## **Qatar**

Les essais cliniques au Qatar doivent être approuvés par le comité de recherche concerné après avoir été évalués selon des normes religieuses et éthiques. Quant à l'administration du médicament, le patient doit présenter un consentement éclairé ou seront cités les risques associés au médicament, et mentionnant qu'il a la liberté de se retirer ou d'arrêter le traitement à

tout moment. Toute compagnie étrangère a le droit de conduire des recherches médicales à condition qu'elles soient exécutées dans le respect des lois et des normes du pays. De même, le consentement est obligatoire pour toute recherche sur les humains et doit inclure les éléments essentiels qui sont (i) les buts de la recherche, (ii) la durée prévue de la participation du patient, (iii) la description des risques encourus et des bénéfices prévus, (iv) le formulaire de la déclaration spécifiant les indemnités en cas de nuisances, ainsi que la liberté de participer, de refuser ou de se retirer sans encourir aucun dommage.

### **Egypte**

En Egypte, les lois insistent sur la nécessité d'obtenir une autorisation pour mener des expérimentations impliquant des sujets humains. Elles exigent aussi que le médecin observe luimême les normes éthiques, morales et scientifiques de la recherche, qu'il s'assure de la rationalité de la recherche, qu'il demeure à l'écoute des patients pendant toute la durée de la recherche. De même, les directives ministérielles imposent pour toute recherche clinique l'obtention d'un consentement éclairé, la collecte d'informations et les compensations financières aux participants

La non-application d'une directive quelconque par l'organisme responsable entraîne des sanctions déterminées par les autorités compétentes. Il est d'autre part spécifié en premier lieu que le médecin doit observer les directives éthiques de l'autorité responsable et obtenir une autorisation pour expérimenter de nouveaux médicaments ou techniques. En second lieu, obtenir un consentement éclairé écrit de la part du patient ou de son tuteur, en présence d'un témoin, stipulant qu'il a le droit de se retirer. En troisième lieu, il est requis de mettre fin

immédiatement à la recherche s'il apparaît que les risques sont susceptibles de dépasser les bénéfices, de respecter la confidentialité des informations et des résultats concernant le patient. Enfin, tout organisme ne peut entreprendre une recherche qu'après avoir obtenu l'approbation des comités d'éthique en ce qui concerne les essais cliniques et les matériaux à utiliser ainsi que les méthodes utilisées dans le but d'informer au mieux le patient et recevoir son consentement éclairé.

# Chapitre VI

# Les essais cliniques : Vers un esprit critique pour mieux soigner

Malgré toutes les normes et directives émises depuis 1947 nous sommes toujours confrontés à des essais apparemment bien conduits mais qui en fait ne le sont pas<sup>64</sup>. Il faut comprendre que la recherche peut mener à des erreurs, des données contradictoires ou des divergences justifiées résultant des concepts expérimentaux de l'intégration ou du jugement de l'information.

Les experts de la planification et de l'analyse des essais ont déterminé les sources qui peuvent affecter les investigations cliniques des premières études observationnelles des essais cliniques de Phase 3. Ce sont par exemple :

- les informations observationnelles fraudées conduisant à des essais cliniques non nécessaires.
- de mauvaises planifications et analyses.
- une communication erronée des résultats.
- des moyens utilisés pour maximiser les informations positives.

95

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> JEFFREY Lacasse, JONATHAN Leo. Serotonin and Depression : A Disconnect between the advertisements and the scientific literature. Plos Medecine, 2005. <a href="http://medicine.plosjournals.org//">http://medicine.plosjournals.org//</a>

## A. Les biais

Pour comprendre ce type de fraudes, citons l'essai clinique sur « l'efficacité du remplacement hormonal chez la femme dans la prévention des fractures de hanche et la réduction du risque de maladies cardiaques et cérébrales chez les femmes ménopausée ». L'analyse approfondie a prouvé que les femmes enrôlées dans cette étude et qui suivaient le remplacement hormonal appartenaient à un groupe de femmes « plus pures » que celles qui ne prenaient pas le traitement suggéré (moins de tabac, plus d'éducation, meilleure activité physique, etc.). 65

En trente ans, 235 articles ont été retirés du Medline, dont 86 pour fraudes. Ces articles avaient été cités 2034 fois.

L'objectif d'un essai clinique est de tirer des bénéfices visant à améliorer la santé publique afin de réduire les taux de mortalité et de morbidité d'une maladie déterminée. Mais il semble que d'autres facteurs prioritaires affectent la décision de conduire un essai clinique :

- L'existence d'évidences: données non concluantes de petits essais ou d'études précliniques.
- L'impact potentiel sur la santé publique ou la science médicale.
- L'équilibre thérapeutique : difficultés de décider laquelle de deux thérapies est la meilleure.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> KRAMER, Barnett. Getting It Right: Being Smarter about Clinical Trials. Plos Medicine, 2006, 3, 6.

- L'équilibre du dossier : une organisation de recherche peut ajuster ses priorités et porter plus ou moins d'attention sur des aspects spécifiques afin de tirer l'optimum qu'elle souhaite.
- Une pratique potentielle anticipée: un nouveau test diagnostique globalement distribué sans avoir été justement évalué.
- Des pressions sociales ou politiques de la part des législateurs, de leaders de communautés, et de groupes d'avocats du patient.

Dans l'évaluation d'une nouvelle molécule, les larges études randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo sont les méthodes préférées. Viennent ensuite les petits essais randomisés et contrôlés, les essais non contrôlés, les essais observationnels, les cas cliniques et finalement les anecdotes<sup>66</sup>. Les résultats et/ou les décisions diffusés ne sont pas toujours logiques, consistants et transparents.

Cette revue de la littérature englobe d'autres considérations telles que le rapport risque/bénéfice, le coût ou la faisabilité de l'étude.

En septembre 2004, le rofecoxib (Vioxx) a été retiré du marché parce que des essais cliniques ont montré un risque accru de maladies cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux. Par suite la Food and Drug Administration (FDA) a demandé à la compagnie pharmaceutique Pfizer de retirer valdecoxib (Bextra) du marché. La tendance actuelle est de

\_

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> KRAMER, Barnett. Getting It Right: Being Smarter about Clinical Trials. Plos Medicine, 2006, 3, 6.

réduire la population à des sujets en bonne santé et de diminuer ainsi la durée de l'essai, afin de pouvoir tirer des conclusions favorables pour un produit particulier.

Les résultats favorables ainsi obtenus sont ensuite généralisés comme recommandations pour une population plus âgée ayant plus de maladies. Pour limiter ces dérives il est impératif de toujours exiger une longue durée, de conduire des Phases IV pour une surveillance après vente et d'établir un système d'identification des effets nocifs qui seront ensuite portés à la connaissance du grand public.

Il est surprenant de constater que chaque essai montre souvent que le médicament de la compagnie qui menait l'étude ou la subventionnait a la même efficacité, voire supérieure, que le traitement témoin<sup>67</sup>.

Les revues médicales ne sont pas en reste. Richard Horton, éditeur du *Lancet*, a écrit dans *March* que « *des journaux ont révélé avant de les publier des informations aux industries pharmaceutiques relatives à certains de leur produits* ».

Jerry Kassirer, un ex-rédacteur en chef du *New England Journal of Medicine*, a déploré que l'industrie pharmaceutique détourne le sens moral de beaucoup de médecins. Un essai favorable vaut mille pages de publicités pour une revue médicale ; et une firme pharmaceutique peut dépenser parfois des millions de dollars en frais d'impression et de distribution à travers

\_

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> SMITH, Richard. Medical Journals are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceuticals Companies. Plos Medicine, 2005, 2, 5.

le monde. Les médecins recevant les brochures peuvent ne pas les lire, mais seront peut-être impressionnés par le nom de la revue et son pays d'origine.

La qualité de la revue créditera la qualité du médicament. Les éditeurs doivent réviser les protocoles. Les revues devraient peut-être arrêter de publier les résultats d'essais cliniques pour se consacrer à les décrire de façon critique. Par contre, les protocoles et les résultats doivent être disponibles sur des sites web bien spécifiques.

## B. Essais cliniques manipulés

Dans le but d'obtenir des résultats voulus les compagnies pharmaceutiques utilisent différentes méthodes. Elles peuvent par exemple :

- Comparer le médicament à un traitement connu de moindre efficacité.
- Comparer le médicament à une dose très diminuée du médicament compétiteur.
- Comparer le médicament à une dose très élevée du médicament compétiteur.
- Mener de petits essais pour mettre en évidence les différences du médicament compétiteur.
- Utiliser plusieurs conclusions dans l'essai et ne pas publier que celles qui donnent des résultats favorables.
- Mener des essais multicentraux et ne publier que les résultats des centres qui sont favorables.
- Effectuer des analyses pour des sous-groupes et ne publier que celles qui sont favorables.

Présenter les résultats qui sont les plus aptes à impressionner – par exemple, bien
 cibler sur le risque relatif au lieu de mettre en évidence le risque absolu.

## C. Une sous-classe de population

Dans un article publié dans le *New England Journal of Medicine*, des bioéthiciens, C.Eliott et R. Abadi expliquent que les sociétés pharmaceutiques américaines créent une sous-classe de personnes qui vivent de leur participation à des essais de Phase I, essais qui sont en principe revus par des comités d'éthique. Les auteurs pensent que les populations pauvres sont exploitées par ces industriels et débattent la notion de volontariat et de compensation<sup>68</sup>.

Une enquête a été menée en Ouganda auprès de volontaires d'un essai thérapeutique du vaccin anti-HIV et d'autres personnes non participantes afin de savoir ce qu'ils en attendaient en termes de bénéfice pour eux ou pour leur communauté. Ils devaient pour cela répondre à un questionnaire comportant des questions ouvertes et fermées. Les réponses montrent que la majorité (73%) des personnes interrogées souhaitent un bénéfice individuel, sous forme de rétribution financière pour la moitié d'entre elles alors que l'autre moitié pensent que cette compensation pourrait être donnée sous forme de denrées alimentaires ou d'accès aux soins<sup>69</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> ELIOTT Carl, ABADIE Roberto. Exploiting a research Underclass in Phase I Clinical Trials. NEJM, mai 2008, 358, p. 22.

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> Research benefits for hypothetical HIV vaccine trials: The views of Ugandans in the Rakai District. IRB, 2008, 30, 2.

Ce qui montre que les sujets pauvres ne viennent pas à la recherche par altruisme mais par besoin de ressources. Un fait qui pose de nouvelles interrogations éthiques appelant le médecin à mettre la recherche d'abord et avant tout au service du respect de la dignité humaine.

## **DEUXIEME PARTIE**

# ETAT DES LIEUX DU LIBAN

# **Chapitre I**

# Le concept de personne humaine (CPH)

## dans le milieu intercommunautaire Libanais

## A. Le Fondement du Concept

Les Eglises Catholiques<sup>70</sup> partagent avec les Eglises Orthodoxes<sup>71</sup> le même enseignement sur l'homme. Le concept de personne humaine est fondé sur la vision de la Trinité portant sur l'Unité, la Distinction et la Communion. A ce niveau les Personnes Divines, en se regardant, se constituent et s'interpénètrent. L'Unité se base sur la personne de Dieu, la Distinction garantit l'indépendance de la Personne, et la Communion ne se stabilise pas sans l'égalité basée sur la nature unique et intégrale dans une communion, elle-même une expression de la vie dans une communion de personnes distinctes.

MAALOUF, Josef. La personne humaine dans l'Eglise Catholique. Visions comparées de la bioéthique, Christian Hervé (Ed.), L'Harmattan, 2008, p. 49.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> TOUMA, Jean. La personne dans la Tradition Orthodoxe. Visions comparées de la bioéthique, Christian Hervé (Ed.), L'Harmattan, 2008, p. 53.

L'individu se dit en grec *atomos*, c'est-à-dire ce qui n'est pas divisible. « *L'âme n'est pas séparée du corps et elle vit dans cet unique corps qui est en communication avec elle* ». Et la cité, *polis*, un regroupement d'individus qui peuvent s'isoler et se passer des Autres «... *puisque avant l'Evangile on parlait de l'individu et pas de la personne humaine* » alors que « *pour nous, la société humaine d'une part et la rencontre d'individus d'autre part ne seront possibles que par la communion des personnes*<sup>72</sup>».

Cette personne, « figure » en grec, ne ressemble à personne : elle a son unicité, appartient à elle-même et à l'Etre divin, et par suite n'est pas soumise à la possession des Autres parce que « les personnes sanctifiées dans le royaume ne sont pas opaques l'une face à l'autre, mais chacune est intégrée l'une par l'autre selon la doctrine de la communion des Saints ».

En d'autres termes, l'opacité qui était la loi de la conviction terrestre disparaît en faveur d'une lumière totale qui éclaire les personnes glorifiées, et qui éclaire en même temps le cosmos indispensable à un monde de lumière.

Les valeurs éthiques se présentent chez l'être humain comme une expression de la vie exprimée par la communion humaine avec l'Autre qui, à son tour, réflexion de la Communion divine entre les Personnes de la Trinité.

La philosophie chrétienne a pu approfondir cette réalité de la personne humaine surtout avec le courant personnaliste qui ramène la dignité à la réalité spirituelle de l'homme, sujet de droit et non simple instrument ou produit de la science.

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> Cf. Annexes: Interview nº 1 en date du 6 septembre 2008.

Le pape Jean-Paul II, dans son Encyclique *Evangelium Vitae*, rappelle que « *la vie de l'homme est sacrée*... »<sup>73</sup>, ce qui pousse médecins et chercheurs à respecter le corps humain et à ne pas l'utiliser comme une chose manipulable à tout moment. Ce qui fait que tous les systèmes doivent exister pour le bien et le service de la personne dans son corps et esprit.

L'Islam formule un droit, le *fiqh*, qui précise les obligations que la Loi coranique, ou *chari'a*, impose à tout musulman dans des domaines variés. Parmi les objectifs essentiels de la *chari'a*, se trouvent le respect de la personne humaine, le maintien de la vie et la sécurité du corps. La personne humaine a un caractère sacré. Le respect de son intégrité physique et psychique part du principe que la vie est un don de Dieu<sup>74</sup>. Quant au corps, il a été confié par Dieu à l'homme qui est chargé de l'entretenir et de ne pas lui porter atteinte. L'homme dans sa totalité, jouit donc d'une inviolabilité absolue et, à moins une autorisation légale, il n'est jamais permis d'y porter atteinte, comme le précise le Coran : « *Nous avons crée l'homme dans la fortune la plus parfaite* »<sup>75</sup>.

Ces définitions paraissent des postulats évidents, mais reste à préciser la manière de les traduire dans le cadre libanais où se chevauchent plusieurs religions, communautés et cultures, et où se propagent opinions et controverses à tel point que tous les concepts deviennent, à

-

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Les Encycliques de JEAN-PAUL II sur les fondements de la morale, « Véritates Splendor », Documentation Catholique, 7 novembre 1993 n° 2080, sur la valeur et l'inviolabilité de la vie humaine, « Evangelium Vitae » (D.C.16 avril 1995 n° 2114).

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> NASHABE, Hisham. Points of Convergence in Bioethics among Christians and Muslims. International Bioethics Committee of Unesco, 9<sup>th</sup> session, 2, November 2002.

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> Sourate 95, La figue, verset 4.

chaque moment, sujets à problématique, partant des attitudes de certains religieux ou politiciens qui contrastent peut-être avec les sources originelles des religions ou des philosophies.

### B. Les facteurs modifiants le concept de personne humaine au Liban

Devant cette réflexion sur les causes modifiant le concept de personne humaine dans le monde et au Liban en particulier, L'uléma Chiite du Liban affirme que le problème que confronte l'homme en général est dans le mouvement de son humanisme intérieur. L'homme essaie toujours d'être influencé par son entourage, ou par ses sentiments instinctifs qui affectent sa discipline et son interaction dans la vie quotidienne. Quand il s'ouvre aux éléments instinctifs, il se dévie des éthiques qui lui donnent la perpétuité de l'équilibre de sa personnalité; de même l'apogée des dérives est majorée par des éléments exogènes nés de son environnement.

Nous pouvons remarquer que l'homme arabe est toujours l'homme de l'histoire, du fait que les événements historiques, surtout ceux en rapport avec les affaires religieuses et communautaires, sont décisifs pour sa pensée. Ainsi sa réflexion s'orientera vers le côté communautaire, même s'il ne possède pas la culture du contenu communautaire d'où la religion ou la communauté ont été enclenchées.

Cette réalité s'enracine confusément dans l'histoire pour affecter les sentiments de l'individu dans la société c'est-à-dire les personnes avec lesquelles il se comporte

religieusement ; et c'est la caractéristique qui démarque la vie en Orient. Nous remarquons que l'homme, bien qu'il soit cultivé, s'effondre face aux problèmes pour redevenir une personne communautaire<sup>76</sup>.

Le respect des valeurs de l'homme, quelle que soit sa foi, sa religion ou sa position politique, paraît menacé par le fanatisme de chaque personne attachée à son opinion, à laquelle elle croit et qu'elle pourvoit à réaliser. De surcroît, la vague d'assassinats commis pour éliminer l'Autre du face-à-face, a amorcé la problématique de la violence mutuelle, au niveau individuel et même au niveau sociétal. La violence envers l'Autre crée une réaction d'opposition réfléchie, ce qui a poussé cet Autre à devenir au Liban, un bloc communautaire, sociétal ou partial qui pratique sans cesse la violence et participe à des confrontations niant la liberté, la valeur, la capacité, la vivacité et le dialogue de l'homme.

La guerre civile a fait que pendant des années, une culture négative relative à la valeur humaine s'est développée. Il y a tant de maux que l'intégrité et la valeur d'une personne ou une maladie aussi importante soit-elle deviennent banalisées.

Naît alors la crainte de voir s'accroître chez les jeunes l'expérience de l'« élimination » qui est contradictoire au concept d'« Unité, Distinction et Communion » dans la vie de tous les jours, sous prétexte de conserver le concept du patrimoine dans un oubli évident de la cause de l'existence du pays : son être humain, sa valeur, son respect et sa dignité.

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> Cf. Annexes: Interview n° 2 en date du 3 septembre 2008.

## C. Le domaine de l'éthique

L'attachement à la communauté religieuse qui réchauffe et tranquillise n'a pas aidé le pays de vivre en paix. « Les religions imprègnent les comportements des croyants. Elles ont leur cohérence par rapport à un certain nombre de principes fondamentaux de la vie mais elles n'impliquent pas une éthique au sens réel du terme, parce qu'elles ne suffisent pas pour structurer, par elles mêmes, une anthropologie<sup>77</sup>».

Analysant la problématique de ce manque d'intégration du facteur religieux dans la vie quotidienne, Fadlallah affirme que l'homme ne s'enfonce pas dans les profondeurs de la religion, mais reste à la superficie. Pour cela, l'engagement religieux de l'homme contemporain, qu'il soit musulman, chrétien ou boudhiste, ne part pas de l'approfondissement dans la conscience de l'homme pour sa religion et des aspects culturels interactifs qu'il représente, mais part de l'engagement affectif aux rituels hérités.

L'Islam est conscient de ces distinctions, et un auteur comme Mohamed Arkoun, tout à fait représentatif, reconnaît que le Coran n'impose pas de solutions aux problèmes pratiques de l'existence humaine<sup>78</sup>. Il vise à susciter un type de regard de l'homme sur soi-même et le monde. De même, Fadlallah appelle l'homme à vivre le régime éthique et spirituel de sa religion tout en assumant une responsabilité au sein d'une communauté de personnes. Les chrétiens ont sur ce point un même jugement.

 $^{77}$  Cf. Annexes : Interview n° 3 en date du 15 septembre 2008.

<sup>78</sup> ARKOUN, Mohammed. L'Islam hier-demain. Buchet/Chastel, 1978, p. 141.

Le Deuxième Concile du Vatican déclare : « Par fidélité à la conscience les chrétiens unis aux autres hommes doivent chercher ensemble la vérité et la bonne solution pour les problèmes moraux que soulèvent la vie privée et la vie sociale <sup>79</sup> ».

Une réflexion commune s'avère indispensable pour assumer notre responsabilité soit dans le domaine médical, soit dans l'organisation de notre vie sociale, économique, politique et affective. La ligne éthique est unique et ne fait qu'appeler l'homme en sa dignité qui est définie par le respect de l'homme en chaque homme<sup>80</sup>.

Une telle vision ne peut que réunir les croyants et les non-croyants car « la lumière est pour tout homme<sup>81</sup> ». Elle est une obligation présentée à tout vivant à l'écoute de ses sens. Les gouverneurs et les citoyens sont invités à accomplir une action concertée vers une société de lumière pour permettre à l'homme du Liban de « vivre bien ».

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Vatican II, Gaudium et Spes nº 16.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> HERVE, Christian. Visions éthiques de la personne. Les Cahiers d'éthiques médicales, L'Harmattan, 2001.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> Cf. Annexes: Interview n° 4 en date du 01 septembre 2008.

## Chapitre II

## Liban: Textes législatifs et Analyse des pratiques

Le Liban est un pays formé de dix-neuf communautés ayant chacune une autonomie propre en matière de statut personnel que l'Etat est constitutionnellement obligé de respecter. Toute idée de réforme demeure l'apanage des communautés.

## A. <u>Histoire et institutionnalisation de l'éthique médicale</u>

Dans cette spécificité ainsi précisée, la réflexion sur les valeurs fondamentales de la personne humaine, source de toute vision éthique, a d'abord été émise par les instances religieuses libanaises. Nous pouvons dire que la première prise de conscience aux questions soulevées par la bioéthique n'a trouvé écho auprès de l'opinion publique libanaise que vers les années 1992, avec l'organisation des premiers séminaires visant à exposer les difficultés rencontrées dans l'application des sciences de la vie et de leurs techniques<sup>82</sup>.

Cette sensibilisation inaugurale à la réflexion bioéthique a été exprimée au niveau des responsables religieux et des établissements hospitaliers et universitaires communautaires.

-

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> BOUSTANY, Fouad. La Bioéthique au Liban. Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Rapport Général Annuel, 2001-2002, p. 8.

Citons pour leur esprit d'avant-garde l'Hôpital Saint-Georges à Beyrouth et l'Université du Saint-Esprit à Kaslik pour leurs travaux entrepris dès 1992-1993. Simultanément l'Université américaine (AUB) et l'Université Saint-Joseph (USJ) ont institué des cours de déontologie et de bioéthique dans leur cursus.

« Quand j'ai intégré l'Ordre des Médecins du Liban (OML), je n'ai trouvé aucune loi répondant aux nouveaux questionnements qui nous sont imposés par le progrès scientifique et l'augmentation du nombre des médecins. Nous avons travaillé pour deux ans sur ce sujet et nous avons pu décréter, en mars 1994, le code de déontologie médicale considéré comme complet, malgré le besoin de quelques modifications pour combler certaines lacunes<sup>83</sup>».

La loi N° 288 relative au code de déontologie médicale et votée par le Parlement a cependant traité des devoirs généraux des médecins et invité à la constitution d'un comité scientifique à l'OML pour être la référence scientifique et déontologique du médecin n'exerçant pas dans un établissement de santé<sup>84</sup>. Ceci a conduit les médecins préoccupés par les questions qui représentent une menace pour l'homme d'inaugurer, en 1996, l'institutionnalisation de la bioéthique au sein de l'OML à Beyrouth. Ce travail s'est considérablement réduit au cours des années et la commission d'éthique médicale actuelle, dont je suis membre depuis le mois d'août 2008, ne s'occupe que de la délibération des dossiers

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> Cf. Annexes: Interview nº 5 en date du 28 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> Code libanais de déontologie médicale. J.O. nº 9, 3 mars 1994, p. 15.

reliés à des fautes disciplinaires d'ordre déontologique commises par les médecins envers les malades ou leurs confrères.

Pour mieux comprendre la portée de ces difficultés et de cette complexité il serait utile de soulever deux points essentiels sur lesquels nous reviendrons au cours de cet exposé : la confusion entre la déontologie, l'éthique médicale et la bioéthique d'une part et entre le concept de syndicat et la mission originelle de l'Ordre des Médecins d'autre part.

Après cette ébauche, le Centre universitaire d'éthique a été créé à l'Université Saint-Joseph à Beyrouth qui continue jusqu'à ce jour d'être une source d'inspiration par sa productivité dans ce domaine.

Il a fallu un certain temps pour que le président du Conseil des ministres, crée par arrêté N° 63/2001 en date du 15 mai 2001 le Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNLE). Comptant à l'origine 19 membres scientifiques et non scientifiques rattachés à la Présidence du Conseil, ce nombre est porté à 20 par l'arrêté N° 123/2001 en date du 06 octobre 2001 suite à la lettre de l'OML à Beyrouth N° 2844/2001 du 21/09/2001.

Le premier article du règlement intérieur précise que le comité « s'attache au respect des droits de l'homme et tient compte de la spécificité et des convictions religieuses des diverses entités que comporte la société libanaise. »

Un tel organisme créé en France en 1983 avait fait école dans le monde où de nombreux conseils nationaux ont été institués dans les pays suivants : Danemark (1987), Finlande (1992), Etats-Unis (1995), Canada (1988), Norvège (1996), Suède (1985), Allemagne (2001), Belgique (1996), Italie (1990), Grèce (1991), Suisse (2001), Egypte (1996), Tunisie (1991), Cameroun (1995), Bénin (1990), Kenya (1990), Ghana (2000)... <sup>85</sup>etc.

Le comité fonctionne jusqu'à nos jours sans budget « *le président et les membres ne reçoivent aucune allocation pour leur participation dans les actes du comité* »<sup>86</sup> et vu le vide juridique dans ce domaine et le manque de tout contrôle efficace, son rôle a dépassé le consultatif et la suggestion de solutions et est devenu législatif c'est-à-dire le « *vrai fabriquant de textes* » <sup>87</sup> et de projets de loi dans le domaine de la bioéthique.

La réflexion bioéthique au Liban se situe dans un contexte différent de celui de l'Amérique du Nord et de l'Europe. La tâche d'un travail fructueux dans ce domaine qui interpelle la société est difficile dans un pays qui limite les possibilités de traduire une réflexion éthique en une proposition législative parce qu'il est très particulier par son système politique, ses statuts civils, sa diversité culturelle, ses mouvances religieuses ou plutôt confessionnelles sans oublier ses conditions économiques et les secousses de la région.

C'est ainsi que le CCNLE a présenté des recommandations concernant:

<sup>87</sup> Cf. Annexes: Interview n° 6 en date du 30 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> BONNET, Doris. L'éthique médicale dans les pays en développement. l'aube, IRD, 2003, pp. 8-9.

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> Arrêté du Premier ministre libanais 63/2001, article 6.

- les principes généraux sur l'expérimentation de nouveaux médicaments chez l'homme
   (Saisine du ministère de la Santé). Recommandation présentée en 2001 et acceptée en 2002.
- l'acharnement thérapeutique (Saisine du ministère de la Santé). Recommandation déposée en 2001 et acceptée 2002.
- la création de comités locaux d'éthique dans les hôpitaux en 2002.
- la position du Liban à l'égard du clonage reproductif en thérapeutique : lettres au président du Conseil des ministres (10/12/2001) et au ministre de la Santé (27 juin 2002). Recommandations adoptées par le ministère de la Santé et diffusées par circulaires<sup>88</sup>.

De même, le CCNLE a préparé quatre projets de lois d'une nécessité prioritaire « afin de sauvegarder l'humain dans toutes les situations où il peut être menacé » <sup>89</sup>. Ces projets ont été agréés par le ministère de la Santé et le Conseil d'Etat :

- Projet de loi sur « les droits du malade et le consentement éclairé ».
- Projet de loi sur « les techniques de procréation médicalement assistée ».
- Projet de loi sur « les tests génétiques ».
- Projet de loi sur « La formation des comités éthiques dans les centres d'hospitalisation pour superviser les recherches médicales et les essais cliniques » 2007.

-

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Archives du CCNLE pour les sciences de la vie et de la santé.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> DUCRUET, Jean. La bioéthique dans la société pluriconfessionnelle du Moyen-Orient. Elsevier, 2005, p.103-106

Le sérieux et la persévérance du CCNLE ont été couronnés par la promulgation de deux lois : la première étant la loi sur « les droits du malade et le consentement éclairé » adoptée par le Parlement libanais le 11 février 2004 et la deuxième sur « les tests génétiques » en 2005. Les autres projets de loi attendent le « décollage » du Parlement libanais après une longue suspension de ses réunions.

Les droits de la personne malade étaient déjà reconnus au Liban dans le code de déontologie médicale et des règlements professionnels. Ces textes s'adressent cependant fondamentalement aux professionnels de la santé ; il convenait de les énoncer du point de vue du malade. La loi 2004 établit<sup>90</sup> :

- le droit aux soins
- le droit à l'information
- l'exigence du consentement à l'acte médical
- le droit au respect de la vie privée et au secret des informations la concernant
- le droit à l'accès au dossier médical.

La loi sur les tests génétiques<sup>91</sup> votée en 2005 concerne :

- le patrimoine génétique et la dignité humaine
- les conditions du déroulement des tests génétiques
- les directives de fonctionnement des laboratoires et des banques d'ADN.

<sup>90</sup> Loi nº 574 du 11 février 2004, J.O. nº 9 du 13 février 2004.

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> Loi n° 625 du 20 novembre 2004, J.O. n° 62 du 25 novembre 2004.

Les deux points forts de ces deux lois sont le consentement éclairé et la confidentialité abordés sous l'angle du malade. Nous allons essayer de cerner la signification qu'ont au Liban ces deux paramètres qui constituent la pierre angulaire de l'éthique médicale et la bioéthique.

## B. Confidentialité et consentement au Liban

La confidentialité est l'art d'écouter et la qualité d'accueillir une pensée intime, une peine ou un secret confié. C'est le talent de respecter les confidences et les garder à l'abri du public. C'est une confiance secrète établie entre deux personnes : un énonciateur et un récepteur. Elle assure une certaine stabilité dans la relation établie entre ces deux. Une telle stabilité élimine toute tension qui puisse surgir au seuil de toute relation humaine et participe à accentuer la productivité prévue.

Ceci se révèle particulièrement dans la relation médecin/patient ou soignant/soigné. Le patient choisit son médecin en considérant deux facteurs : un premier qui est la science, et un second qui est l'éthique dont le style social et le comportement humain. Et chez certains le second facteur l'emporte, la plupart du temps, sur le premier. Le patient s'attend à ce que son médecin mette à son service toutes les données scientifiques acquises pour le guérir tout en respectant sa volonté, en gardant son secret, et qu'il soit prêt à le protéger de toute entreprise commerciale en lui évitant de vaines expérimentations scientifiques. Soucieux uniquement de son patient, avec lequel il a institué un rapport singulier, le médecin produit effectivement un acte thérapeutique.

## Textes législatifs libanais

- Article 7 du code de déontologie médicale n° 288 du 22/02/1994 « le secret professionnel imposé au médecin (et aux personnes qu'il assiste dans son exercice) est de l'ordre public [...] Le médecin sera exonéré de l'obligation de tenir le secret médical dans des cas exceptionnels : maladies contagieuses, vénériennes, devant les juridictions répressives, en tant qu'expert devant les tribunaux, s'il est poursuivi d'une action de responsabilité [...] ».
- Article 579 du code pénal libanais (décret-loi n° 340 du 01/03/1943) « quiconque ayant, à raison de son état, de sa fonction, de sa profession ou de son art de connaissance d'un secret, le révélera sans juste motif, ou bien l'utilisera à son profit personnel ou au profit d'un tiers [...] voire préjudice d'ordre moral [...] sera puni [...] »
- Article 264, alinéa 1 du code de procédure civile (décret-loi nº 90 du 16/09/1983) « Tout avocat, mandataire, médecin ou autre [...] qui prend connaissance, dans l'exercice de sa profession ou métier, d'un fait ou d'informations, ne doit pas les révéler même après la cassation de service [...] ».
- Loi libanaise sur les droits des malades et le consentement éclairé n° 574 du 11/02/2004
   (articles 8, 12, 13, 14 et 17).
- Article 7 de la loi libanaise n° 625 du 20/11/2004 sur les examens génétiques « [...] qui sont soumis au secret professionnel médical et ne peuvent être révélés sans le consentement de la personne concernée [...] ».

– A noter que la notion du consentement ne semble pas étrangère aux droits religieux<sup>92</sup>.

La violation du secret médical est donc sanctionnée disciplinairement, pénalement et civilement. Il ressort de ces dispositions que le délit de violation d'un secret professionnel est institué aussi bien dans l'intérêt général que dans l'intérêt des particuliers. S'agissant du secret médical, il trouve son fondement, d'une part, dans la relation de confiance indispensable à l'acte médical et d'autre part dans le fait qu'il assure au malade la sécurité des confidences nécessaires. Le malade a le droit de s'assurer que ce qu'il confie ou laisse voir ou entendre ou comprendre à son médecin ne sera pas révélé par celui-ci.

Pour renforcer la notion de confidentialité, l'article 8 de la loi libanaise du 11/02/2004 précise que toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant. Toutefois la loi libanaise n'a pas mis en route un système d'accompagnement des personnes vulnérables ou qui ne sont pas aptes à gérer la confidentialité des données. L'idée du « secret partagé » reste exclusive aux membres de l'équipe qui participe à l'acte médical.

La loi sur les droits des malades 2004 n'a pas souligné que l'échange d'informations ne peut se faire directement entre médecin traitant et médecin d'assurance (ou de sa délégation!) et surtout pas à l'insu du patient. Il faut sûrement redéfinir « la limite des renseignements » spécifiée dans l'article 13 de ladite loi, car les compagnies d'assurances cherchent à affiner

 $^{92}$  EL-SABBAGH BEN LOUTFI, M. La Morale du médecin. Le Bureau islamique à Beyrouth, p. 76; Cf. aussi Droit canon, THEVENOT, X. La bioéthique, la Bibliothèque de formation chrétienne, 1989, p. 11.

leurs évaluations par l'adaptation des primes ou par leur refus [...]. Des pratiques parfois incorrectes sont souvent non justifiables.

En pratique de nombreuses incertitudes demeurent et peuvent remettre en cause la protection des personnes au Liban (le cas des maladies graves, des sujets déments, des personnes fragiles, etc.).

L'accueil de cette même loi 2004 par le corps médical libanais a été le sujet d'un débat lourd de controverses. Certains attachés à la confiance pensaient que l'information délivrée surtout sous forme écrite pourrait se retourner contre le médecin. Toutefois l'analyse des pratiques montre que maintes attitudes et comportements médicaux ont abusé de la personne humaine sous couvert de la confiance. Ne serait-il pas mieux de renforcer la notion de confiance par les paramètres et les manifestations qui l'expriment en réalité et consolident son sens dans toute son intégralité ?

Le médecin libanais doit s'habituer à s'engager dans cette procédure qui découle du respect de l'autonomie des personnes. Un temps appréciable doit être consacré à ce travail qui a le même potentiel que l'examen sémiologique et complémentaire.

C'est un paramètre éthique et déjà une science primordiale de la médecine contemporaine intégrée et inculquée dans la pratique médicale quotidienne des pays occidentaux.

D'ailleurs, ce n'est pas le législateur qui a été le premier à imposer aux médecins l'obligation du secret professionnel. Ce sont les médecins eux-mêmes qui avaient demandé que cela soit une règle<sup>93</sup>.

Comment renouveler cette qualité de médecin prise dans l'étau de la mondialisation et de l'environnement oriental ... Le médecin et son équipe ne sont plus les seuls gardiens du dossier et Deval confirme que « plus un secret a des gardiens, mieux il s'échappe ».

Le secret médical et la confidentialité sont très fragilisés au Liban et risquent de perdre leur intangibilité d'autant plus que la vie privée elle-même n'est plus à l'abri! Est-ce une caractéristique de notre société majorée par l'étendue des ramifications familiales ?

Jusqu'à la rédaction de ce chapitre aucune réaction jurisprudentielle n'a été notée à cet égard. « La loi de déontologie médicale a été décrétée et publiée en 1994, mais malheureusement aucune censure ni sanction ne furent exécutées, comme c'est le cas de toutes les lois au Liban<sup>94</sup> ».

« Se taire ou parler ? » est une équation à deux pôles. Chaque pôle connaît des dérives. Comment se taire sans se retirer et heurter le malade ? Comment parler sans bavarder et même heurter le malade ? Aucune place n'est privilégiée. L'attitude favorisée est la flexibilité qui n'est autre que la conciliation ou la relativité conciliaire entre les deux impératifs.

<sup>94</sup> Cf. Annexes: Interview n° 5 en date du 28 août 2008.

<sup>93</sup> HOERNI, Bernard. Le secret médical : confidentialité et discrétion en médecine. Paris, Masson, 1996, p. 16.

Cette flexibilité dépend du Médecin et du Patient. Le but c'est de marier les attitudes du médecin et du patient pour permettre à l'homme malade et l'homme médecin de « vivre bien ». C'est l'apogée du respect et de la dignité humaine qui n'est autre que la liberté et la responsabilité<sup>95</sup>. Mais quelle serait l'attitude quand les impératifs sont inconciliables et que le médecin est pris en étau ?

## C. Perspectives législatives et obstacles

Trois autres projets de loi dans le domaine de la bioéthique attendent d'être débattus au Parlement. Ce sont les suivants :

- Projet de loi sur « les techniques de procréation médicalement assistée ».
- Projet de loi sur « la formation de comités d'éthique locaux dans les établissements de santé pour contrôler la recherche et l'expérimentation de nouveaux traitements chez les malades ».
- Projet de loi sur « les essais thérapeutiques incluant des sujets humains ».

D'après les entretiens avec les professionnels de santé, les chefs des communautés religieuses, le ministre de la Santé et les députés concernés il semble que les deux derniers projets pourront passer directement comme ce fut le cas avec les deux autres lois déjà votées successivement en 2004 et 2005.

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> HERVE, Christian. Visions éthiques de la personne, Les Cahiers d'éthique médicale. L'Harmattan, 2001, pp. 102-117.

Le projet de loi sur « les techniques de procréation médicalement assistée », puisqu'elle concerne le début de vie et le concept de vie humaine, soulève des problèmes essentiels de croyance en particulier au Moyen-Orient.

Au Liban plus de seize centres spécialisés en matière de procréation médicalement assistée (PMA) fonctionnent sous leur propre régime intérieur. Ce règlement intérieur est fonction de la conscience du centre, sans aucun règlement professionnel sur lequel il y a un consensus, et tout en visant à gagner le maximum d'argent; surtout que chaque couple paie entre 2000 et 5000 dollars à chaque essai.

A part le code de déontologie médicale<sup>96</sup> qui exige le mariage du couple et leur consentement éclairé et écrit. « L'insémination artificielle ainsi que la fécondation in vitro, ne sont autorisées qu'entre conjoints ayant donné leur consentement par écrit », il n' y a que le vide législatif dans ce domaine qui ouvre la piste à plusieurs déviations. Ceci exige la présence d'une loi claire qui freine les dérives et l'égocentrisme et empêche la poursuite de gains matériels. « Il est interdit de pratiquer la profession médicale avec un but commercial<sup>97</sup> » sous prétexte de protéger la personne humaine, la famille et la société.

Nous nous contenterons de mentionner une plainte déposée en 2008 auprès de la commission disciplinaire de l'Ordre des Médecins à Beyrouth à propos d'une erreur commise dans un centre d'insémination artificielle au Liban.

<sup>97</sup> Le projet de loi sur la PMA, CCNLE. Rapport général annuel 2001-2002, Beyrouth, 2003.

<sup>&</sup>lt;sup>96</sup> Code libanais de déontologie médicale, Loi n° 288, J.O. n° 9 du 3 mars 1994, article 30, pp. 15-16.

Il s'agissait d'une procédure juridique à l'encontre de la femme, accusée d'adultère – cause d'un grand tumulte dans notre société –, du médecin ayant exécuté l'insémination et commis l'erreur sans la révéler et finalement du laboratoire concerné. Est-ce un acte de protection et d'attention pour la personne humaine, la famille ou la société ?

Le projet de loi libanais sur la PMA et les recherches sur l'embryon condamne comme la législation internationale la création d'embryons dans un but de recherche (article 8).

Mais il semble qu'elle a aussi contourné la difficulté en proposant d'utiliser des embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental (article 16). Travaillons donc sur les embryons et montrons par « de strictes mesures » notre respect ! Mais quelle serait l'agence compétente qui surveillerait les dérives dans un contexte dépourvu de toute veille sanitaire significative – comme nous le prouverons plus tard – pour au moins contrer les effets indésirables des médicaments.

Le ministère de la Santé ne suffit pas. Et pourquoi faciliter l'existence d'embryons surnuméraires et les congeler? Et comment contrôler l'apparition d'embryons créés par un transfert nucléaire qui seraient une source de cellules souches embryonnaires? Est-ce seulement par la loi ?! Les limites sont toujours floues.

Attention de se persuader que quand la limite est floue, il n'y a pas de différence comme par exemple entre l'eugénisme et la thérapie génique; toute thérapie de gènes n'est pas forcément de l'eugénisme. Axel Khan considère qu'utiliser des embryons surnuméraires dans un protocole de recherche à visée thérapeutique « est une occasion de les intégrer à une entreprise humaine et humaniste qu'ils n'auraient pas eu sans cela ». Lucien Sève ajoute que le respect de l'embryon fait éminemment partie de l'ordre civilisé de la société.

Le projet de loi semble être courageux et interdit la recherche sur l'embryon 14 jours après la fécondation et facilite donc le travail avant cette période et écarte la notion de vie humaine dès la fécondation. N'est-il pas cependant provocateur pour les convictions religieuses d'une vaste communauté libanaise ?

Légiférer dans un pays où une communauté domine est parfois simple. Cette tâche devient plus compliquée dans un pays multidisciplinaire comme le Liban. Devant un désaccord prononcé il n'y a que des législations prématurées superficielles basées sur le « noui » qui est ni le non ni le oui, non créditées par les communautés et non instructives au niveau de l'éthique intergénérationnelle. La solution réside dans le débat social objectif pour une politique publique juste et instructive.

## D. <u>Textes législatifs en rapport avec les essais cliniques</u>

#### 1. Code Pénal

L'article 186 du code pénal libanais<sup>98</sup> affirme : « Tout acte autorisé par la loi n'est pas considéré comme crime. La Loi autorise les interventions chirurgicales et les traitements médicaux à condition qu'ils soient exécutés suite au consentement du malade ou de ses représentants légaux, ou en cas d'extrême urgence ».

#### 2. Code de déontologie médicale

L'article 30 du code de déontologie médicale traite la question de l'expérimentation humaine.

L'alinéa 2 « interdit au médecin de prescrire des traitements à titre d'expérimentation pouvant faire du tort au malade ou le mettre en danger ». Et l'alinéa 1 exige la poursuite d'un tel traitement, ou n'importe lequel d'ailleurs, par le médecin spécialiste « Il est interdit au médecin d'entreprendre ou de poursuivre des traitements qui dépassent sa spécialité ou sa compétence [...]».

L'alinéa 2 signale que « L'emploi de thérapeutiques nouvelles ne peut être envisagé qu'après consentement du malade et à condition que ce traitement lui procure un bénéfice direct et après que des études scientifiques adaptées aient été pratiquées pour chaque cas particulier. Quand il s'agit de mineurs ou de handicapés mentaux, l'accord des parents ou du tuteur légal doit être obtenu ». On voit alors que le consentement par écrit n'était pas alors une exigence.

<sup>98</sup> Code pénal libanais, décret-loi n° 340, J.O. n° 45, 16 septembre 1983, art. 186.

De même l'alinéa 2 exige l'avis des responsables de l'hôpital « Si le traitement est appliqué dans un établissement hospitalier, l'accord des responsables de l'hôpital doit être obtenu » et donne un rôle au comité scientifique de l'OML quand il s'agit d'un médecin extrahospitalier « ... cela après accord du comité scientifique de l'OML quand le traitement est appliqué en dehors de l'hôpital ».

L'article 36, alinéa 4 du même code exige l'élection d'un comité médical qui représente les médecins *liés par contrat avec une institution hospitalière*. Il précise les fonctions de ces comités qui d'une part sont d'ordre déontologique et d'autre part « *encouragent les recherches médicales avec l'aide des sociétés savantes de l'Ordre des Médecins* ».

## 3. Loi 2004 sur les droits du malade

Le Liban s'est inspiré de la loi Huriet pour inclure un article sur la recherche biomédicale dans la loi du 11 février 2004 sur les droits du malade et le consentement éclairé :

«Le consentement aux soins n'implique pas un consentement à des recherches cliniques. La participation d'une personne hospitalisée à une recherche clinique à fin collective ou à une expérimentation de médicaments suppose que cette participation n'ait pour cette personne aucun caractère obligatoire, son refus n'entraînant aucune mesure discriminatoire à son égard; elle suppose qu'elle ne présente aucun risque sérieux prévisible pour sa santé, qu'elle puisse avoir un bénéfice thérapeutique pour elle ou pour des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge et de maladie [...].

Comme dans le cas du consentement aux soins, la participation à des recherches cliniques d'une personne hors d'état d'exprimer sa volonté suppose le consentement de la personne de confiance éventuellement désignée par elle ou de la famille. La participation à des recherches cliniques d'une personne mineure ou d'une personne majeure sous tutelle suppose le consentement de l'autorité parentale ou du tuteur ; le consentement de la personne concernée doit également être recherché si celle-ci est apte à exprimer sa volonté ; il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement. »

Le code de déontologie médical a été à l'origine du comité médical ou conseil médical en Europe représentant les médecins exerçant au sein d'un établissement de santé. Une des préoccupations essentielles de ce comité était la déontologie médicale et on a vu s'ériger des sous-comités s'occupant d'éthique médicale surtout dans sa dimension déontologique. La loi 2004 exige l'instauration, dans chaque établissement de santé ayant une activité en recherche biomédicale, d'un comité d'éthique qui doit prononcer des avis sur les protocoles de recherche « Elle suppose que le protocole de recherche ait été explicitement agréé par le comité d'éthique de l'établissement de santé concerné ».

Ce comité doit s'assurer « de la rigueur scientifique du projet, de sa conformité aux règles éthiques et de son utilité, de la qualification de son promoteur et de ses investigateurs, de l'existence d'une assurance garantissant la responsabilité civile de ceux-ci et enfin qu'il ait

approuvé le document d'information remis à la personne dont le consentement est sollicité et le formulaire soumis à sa signature ».

#### 4. Projet de loi libanais

Le projet de loi libanais sur « les essais thérapeutiques incluant des sujets humains<sup>99</sup> », ainsi que celui sur « la formation de comités d'éthique pour contrôler la recherche et l'expérimentation de nouveaux traitements chez les malades », déposés respectivement en 2002 et 2007 essaient d'appliquer les directives internationales face à la mondialisation et à l'apparition de sociétés industrielles géantes qui cherchent à s'assurer des marchés de plus en plus larges. Les objectifs visent aussi à rappeler au médecin, tenté par les pressions matérielles et le marketing, les principes fondamentaux d'éthique qui ne sont autres que le respect des personnes, la bienfaisance et la justice. L'application de ces principes se fait par le consentement éclairé, l'évaluation des risques et des avantages et par la sélection des sujets.

Pour accomplir ces tâches le projet de loi libanais juge important de créer impérativement des comités d'éthique habilités à exiger la soumission de tout essai clinique ou protocole de recherche conformément aux principes suivants (article 1):

- La recherche doit répondre à une lignée scientifique intégrale.
- Les risques en résultant ne doivent pas dépasser les bénéfices attendus de la recherche.

<sup>99</sup> CCNLE pour les sciences de la vie. Rapport général annuel 2001-2002, Beyrouth, 2003.

- Un malade ou un volontaire ne peut être inclus dans une recherche clinique sans son consentement éclairé et libre qui peut être retiré à n'importe quelle étape de la recherche.
  La permission requiert la procuration des informations nécessaires relatives aux buts de la recherche et à sa stratégie. Le volontaire ou le participant doit également être informé de la maladie ou des risques qui peuvent résulter de sa participation à la recherche.
- Les enfants ou les orphelins ne peuvent être inclus dans une recherche scientifique sans
   l'autorisation de leur tuteur légal.
- Les informations résultant de la recherche sur les participants sont toujours confidentielles, et il faut respecter le désir des participants de ne pas les dévoiler.
- Il ne faut pas maintenir une recherche ou essayer un nouveau traitement sans se baser sur des évidences suffisantes assurant que le traitement ou la nouvelle préparation sont inoffensifs.
- Il faut aussi procurer des moyens et les traitements nécessaires aux participants pour pallier les effets indésirables résultant de la recherche.

L'article 2 encourage chaque centre hospitalier universitaire ou hôpital de plus de 70 lits à avoir un comité d'éthique chargés des missions suivantes :

- Protéger les malades ou les volontaires dans les recherches médicales, garantir leurs droits et ne pas les exposer aux risques de la recherche, en s'assurant que chaque recherche clinique répond aux critères scientifiques et éthiques définis dans l'article 1.
- Encourager la recherche scientifique et les études cliniques.
- S'assurer de l'aptitude des chercheurs et de la disponibilité des infrastructures scientifiques nécessaires à l'hôpital où l'étude s'effectue.

Dans son article 3, le projet de loi invite les hôpitaux de moins de 70 lits, les dispensaires,
 les cliniques à se référer à un comité d'éthique central désigné par le ministère de la Santé.

La composition des comités et le mode de nomination de leurs membres sont définis à l'article 4. Le projet fixe à *neuf* le nombre de membres titulaires nommés par la direction de l'hôpital ou de l'université : au moins *trois* médecins de l'hôpital et *un* médecin indépendant, *une* personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou de travail social, *une* personne qualifiée en matière juridique, *trois* personnes représentant les organismes sociaux appartenant à la région géographique de l'hôpital.

Le projet de loi prévoit « qu'il ne faut pas inclure les enfants, les orphelins ou les personnes vulnérables dans la recherche scientifique sans l'autorisation du tuteur légal » (article 1).

# 5. <u>Principes généraux sur l'expérimentation de nouveaux médicaments chez</u> <u>l'homme</u>

En 2002, et à la suite de l'envahissement du terrain libanais par une médecine non traditionnelle, lancée surtout par des chimistes mais en collaboration avec des médecins, le CCNLE a recommandé des principes généraux sur l'expérimentation de nouveaux médicaments chez l'homme (Saisine du ministère de la Santé). Ces recommandations présentées en 2001 ont été acceptées le 09 avril 2002 par le ministre de la Santé après avis favorable de la commission parlementaire sur la santé et les affaires sociales. Le décret ministériel n° 32 souhaite l'application des directives pour assurer la sécurité des personnes.

Les recommandations ont confirmé la démarche scientifique et le passage du monde expérimental à l'homme. Elles ont défini les méthodes utilisées dans les essais sans toutefois définir les différentes phases de l'application à l'homme. De même elles ont posé une réflexion sur le placebo et souligné l'importance de la méthodologie scientifique du protocole et du respect des éléments éthiques : le consentement libre et éclairé et le rapport bénéfice/risque. Les recommandations encouragent la recherche structurée pour l'évolution de la science et proposent un encadrement et un entraînement des médecins et chercheurs et insistent sur l'importance de publier les résultats sans aucun délai.

## 6. Communautés religieuses

Les communautés religieuses souvent consultées pour donner des avis sur des projets d'éthique particuliers ont confirmé l'absence de toute commission de bioéthique au sein de leurs structures.

L'Eglise maronite fait partie de l'Association des patriarches et des évêques catholiques au Liban (APECL). Cette dernière est divisée en commissions qui touchent tous les domaines de la vie. Ces commissions sont présidées par des évêques et constituées de membres (prêtres et laïcs) de toutes les églises catholiques. La commission épiscopale de la pastorale de la santé regroupe des représentants des différents hôpitaux catholiques au Liban. Actuellement tout prêtre et tout laïc peuvent transmettre l'enseignement de l'Eglise sans aucun contrôle. Il y a parfois beaucoup de malentendus qui brouillent la pensée des fidèles catholiques 100.

## E. Analyse des pratiques

#### 1. Crise d'éthique

Il faut avouer que l'éthique et la déontologique professionnelle se sont détériorées partout dans le monde, et non seulement au Liban, ou cela s'est démontré pour plusieurs raisons :

.

<sup>&</sup>lt;sup>100</sup> Communication avec le père C. CHLELA, Paroisse Notre-Dame de la Paix, Professeur de théologie morale et de Bioéthique à l'USEK - Liban.

- 1. L'héritage de la guerre qui a créé de lourds fardeaux et a entravé l'OML qui n'a pu concrétiser ses missions correctement qui est essentiellement de promouvoir un débat éthique, noyau de toute médecine.
- 2. L'hétérogénéité du corps médical libanais qui est constitué de plusieurs cultures, racines, mentalités et idéologies et l'absence de toute vision nationale en ce qui concerne l'enseignement supérieur, notamment les facultés de médecine qui fleurissent dans le pays.
- 3. L'élévation anarchique du nombre des médecins au Liban sans aucune planification.
- 4. Le poids économique, la négligence des droits des médecins par l'Etat, les escomptes des tiers payants et le comportement des hôpitaux ont favorisé l'immigration de certains collègues pour des raisons matérielles et à cause du non-respect de leurs droits et de leur autonomie. Ceci a encouragé certains autres médecins à un abus de tests et d'analyses complémentaires, crédités par les hôpitaux, pour gagner leur vie « matérielle ».
- 5. Le régime communautaire appliqué au Liban.

Or selon le président actuel de l'OML, « pour revendiquer [les droits perdus et violés], il faut un bon registre et une bonne réputation. Celui qui pense autrement est vraiment obtus » et perdra certes à long terme. (Interview n° 9)

## 2. <u>Déontologie, éthique médicale et bioéthique</u>

Comme le consentement et la vie privée, l'application du code de déontologie est aussi très fragilisée au Liban. Très peu de médecins d'ailleurs en connaissent le contenu et il serait intéressant de mener une étude pour le démontrer dans le but de construire une perspective qui permette au médecin de « rester noble et distingué dans son appartenance humanitaire ». Le comité scientifique de l'Ordre des Médecins n'a pas d'influence sur le médecin extra-hospitalier et n'est pratiquement pas consulté pour ses activités médicales de soins ou de recherche sauf dans le cas de fautes graves. Dans ce cas, c'est la commission de déontologie qui devrait plutôt traiter ce genre de dossiers, le rôle essentiel du comité scientifique étant de suivre l'application des programmes de formation médicale continue organisés par les sociétés savantes adhérées à l'Ordre des Médecins.

Quant aux sociétés savantes elles sont invitées à s'attacher à la science pure, loin de tout conflit d'intérêts, à résister aux secousses du marketing ainsi qu'à œuvrer pour la crédibilité de leur spécialité en se reportant à des protocoles ou consensus à suivre devant toute application clinique afin de combler le gap de plusieurs niveaux de soins non équitables desservis au peuple libanais. Sans toutefois oublier l'interaction indispensable qui devrait être instaurée par les sociétés savantes avec les malades concernés ou les représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé<sup>101</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>101</sup> Cf. Annexes: Interviews n° 6 en date du 30 août 2008 et n° 7 en date du 08 septembre 2008.

## 3. La relation médecin-malade : Conflits d'intérêts

Dans ce contexte libanais résultant de la mondialisation, il faut pouvoir distinguer clairement les intérêts en présence, puis déterminer si l'individu connaît un conflit qui risque par exemple de mettre en danger la sécurité, la santé ou le bien-être d'autrui. Les conflits d'intérêts sont pour la plupart liés à l'argent, certains au prestige et à la consolidation de la réputation, d'autres encore à l'avancement professionnel. A titre d'exemple : un représentant du secteur pharmaceutique invite un médecin à recruter ses patients afin qu'ils participent en tant que sujets à des essais de recherche clinique pour son laboratoire qui cherche à trouver des médicaments plus efficaces et plus sûrs. Pour remercier le médecin de sa coopération, le représentant propose de lui verser une somme d'argent pour chaque sujet recruté, de le faire participer aux recrutements à venir et de l'intégrer à l'équipe de recherche. Il promet également au médecin de lui fournir des médicaments à prix réduits, qu'il pourra revendre à ses patients.

Quels sont les intérêts en conflit ici :

Le médecin a intérêt à protéger les intérêts de ses patients ?

Le médecin a intérêt à accroître ses revenus ?

Le médecin a intérêt à participer à des recherches utiles et prestigieuses ?

Ici, le conflit d'intérêts risque d'aboutir à ce que le médecin soit plus attiré par un accroissement de ses revenus et de son prestige que par le bien-être de ses patients.

Ces incitations vont-elles orienter le mode de recrutement et de prescription du médecin au détriment de l'intérêt réel de son patient ? Rien que l'apparence d'un conflit d'intérêts peut être dommageable, car elle risque de compromettre la crédibilité du médecin.

Cet exemple est particulièrement pertinent dans le milieu des soins de santé d'aujourd'hui, où l'on s'intéresse beaucoup aux activités et aux décisions de la vaste et puissante industrie pharmaceutique. Ceux qui en font partie se montrent très soucieux d'éviter de donner la moindre impression d'un conflit d'intérêts.

Cependant, si ce problème n'est pas bientôt pris en main dans l'ensemble de l'industrie pharmaceutique et de la profession médicale surtout, l'érosion de la confiance du public continuera. Le code d'éthique édicté par les firmes pharmaceutiques est bon pour leurs procédures de marketing auprès des médecins, mais ce code ne concerne pas leur relation avec le médecin. Une telle relation nécessite un contrat singulier entre les firmes et le médecin. Une équation qui limite l'abus des firmes pharmaceutiques mais empêche aussi le pharmaceutique d'exploiter le médecin dans sa dignité. Autre équation assez vitale « Demander ou se taire ?! » : Comment demander tout en préservant la noblesse et la sagesse de la médecine et comment se taire sans être oublié par le pharmaceutique dans un contexte économique fragile en l'absence de tout rôle de l'Etat à ce niveau afin de fournir les facilités nécessaires pour la formation médicale continue des médecins confrères « qui doivent dans leur médecine rechercher un moyen qui rend les hommes plus sages et plus habiles qu'ils n'ont été jusqu'ici » (René Descartes dans le Discours de la méthode)<sup>102</sup>.

Cette médecine est depuis toujours le laboratoire de l'éthique, et elle le restera. Mais l'éthique du XXI<sup>e</sup> siècle ne doit pas se contenter d'être celle du progrès médical, elle doit être celle du partage universel et à égalité qui découle d'un partenariat digne de ce nom.

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> EMIE, Bernard. Résumés du Congrès ordinal franco-libanais, avril 2005, p. 11.

## Chapitre III

## **Méthodes & Matériels**

Pour mieux renforcer et concrétiser la problématique des essais cliniques dans le milieu intercommunautaire libanais, nous avons eu recours à une étude scientifique ayant pour objectif l'analyse des différents éléments éthiques indispensables à la protection des personnes qui se prêtent à ce type de recherche biomédicale. Cette étude fondée sur des questionnaires et des interviews a été réalisée selon les étapes suivantes:

## A. Le questionnaire adressé aux comités d'éthique hospitaliers

L'enquête auprès des hôpitaux a été effectuée comme suit : D'abord, une liste des hôpitaux existant au Liban a été obtenue auprès du ministère de la Santé publique et confrontée au répertoire du syndicat des hôpitaux libanais<sup>103</sup>. Elle renfermait les noms de 144 établissements. Après avoir contacté ces hôpitaux pour vérifier leur fonctionnement, il s'est avéré que leur nombre n'était que de 136, huit étant ou bien fermés ou transformés en maisons de repos. Nous avons ensuite lancé un questionnaire collectant les données des années 2004, 2005 et 2006. Les enquêtes ont été menées de 2007 à juillet 2008. Le questionnaire utilisé renferme des questions fermées et des questions ouvertes. Une consultation multidisciplinaire nous a permis de réviser et approuver les questions posées.

 $<sup>^{103}</sup>$  Syndicate of hospitals in Lebanon,  $\underline{\text{http://www.syndicateofhospitals.org.lb}}$  //

Nous avons contacté les hôpitaux pour introduire le questionnaire et la tâche à accomplir. Le questionnaire a été envoyé par la suite au président-directeur général de chaque hôpital qui a pris en charge de nous lier aux personnes compétentes. Une lettre était jointe au questionnaire pour expliquer l'étude et ses objectifs, avec une fiche contenant les définitions du lexique utilisé dans le questionnaire et dans les essais cliniques.

Les questionnaires reçus ont été examinés, et dans le cas où les réponses étaient incompréhensibles nous avons contacté de nouveau (par appel téléphonique et/ou par courriel) la personne en charge pour remplir le questionnaire et s'assurer des réponses.

## B. La qualité éthique du fonctionnement des comités d'éthique

L'analyse de la qualité éthique des avis énoncés par les comités d'éthique responsables de la recherche (CER) a été faite selon la table de Berdeu après identification des hôpitaux ayant une activité de recherche ou d'essais cliniques et après étude de leur règlement intérieur (quand il existe) et de leur procédure de fonctionnement dans le but de les confronter aux résultats tirés du questionnaire.

La grille de Berdeu<sup>104-105</sup> regroupe 10 items. Chaque item peut obtenir un score de 0 ou 1. Le score global est obtenu en divisant la somme des scores par le score maximum attribuable. Ce score global est exprimé sous forme d'un nombre décimal compris entre 0 et 1.

<sup>&</sup>lt;sup>104</sup> BERDEU D, ALRIC R, FOURCADE J, HERVE C. Qualité éthique et qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés, à partir des études publiées de 1989 à 1992, dans quatre revues internationales. Les Cahiers d'éthique médicale, collection l'éthique en mouvement, L'Harmattan, 1998, 1, p. 117-137.

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> MENINGAUD, J.P. Ethique de la recherche, 07 février 2005. http://www.ethique.inserm.fr//

## C. Le questionnaire adressé aux firmes pharmaceutiques

Pour évaluer les réponses des comités éthiques et la pertinence des données collectées dans les hôpitaux et pour retirer plus d'informations à propos de ce sujet, un questionnaire a été envoyé aux firmes pharmaceutiques. D'après l'organisme compétent il existe 29 firmes industrielles au Liban. Les questions posées aux firmes concernent le nombre des différents essais conduits au Liban en 2004, 2005 et 2006 et leur répartition par phase. Elles visent à identifier le lien entre la firme et le comité d'éthique hospitalier et touchent aussi la problématique des essais thérapeutiques. Ce questionnaire avait aussi comme objectif de connaître les obstacles et les difficultés rencontrés sous l'angle de l'industrie.

## D. Le questionnaire adressé aux malades

Ce troisième questionnaire a été soigneusement conduit par un même évaluateur auprès de soixante-dix malades hospitalisés dans un centre de rééducation spécialisé au sein d'un hôpital. Les malades victimes soit d'une pathologie oncologique, soit neurologique (AVC, Parkinson, épilepsie ou SEP) étaient transférés de multiples hôpitaux libanais et appartenaient donc à la majorité des communautés et des niveaux socioculturels du pays. Cette étude a été réalisée pendant le premier semestre de l'année 2008. (Annexe 2)

## E. Les Interviews

L'évaluation du questionnaire a été appuyée par des entretiens semi-directifs réalisés avec des professionnels de santé, des chefs de communautés religieuses (des patriarches et un uléma), des chercheurs universitaires, des députés et ministres, des présidents des ordres concernés, le vice-président et le secrétaire général du CCNLE des sciences de la vie, des présidents et membres des comités d'éthique de la recherche, des avocats, des sociétés savantes et des associations de malades.

## F. Analyse statistique

Les réponses aux questions fermées ont été analysées selon le logiciel SPSS version 12. Celles aux questions ouvertes ont été analysées méticuleusement afin d'extraire des points forts sur le sujet. La comparaison des variables qualitatives fut réalisée à l'aide du test du chi<sup>2</sup>. Une différence est considérée significative pour une valeur de p < 0.05.

## Chapitre IV

## **RESULTATS & ANALYSES**

## A. Nombre d'hôpitaux ayant un comité d'éthique

Parmi les 136 hôpitaux (n = 136) fonctionnant au Liban :

- $\rightarrow$  Seuls 109 (80,1%; n = 136) ont accepté d'avoir un entretien avec l'investigateur.
- $\rightarrow$  27 (19,9%; n = 136) ont refusé.

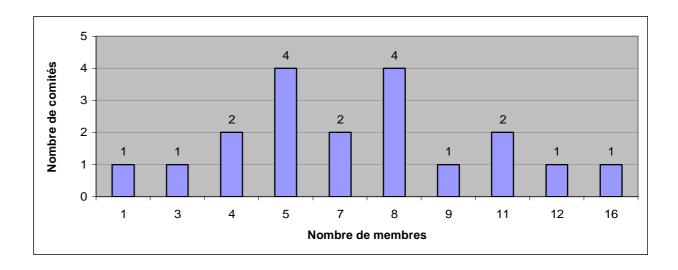
Parmi les 109 (n = 109) hôpitaux qui ont accepté :

- →72 (66,0%; n = 109) ont rapporté par écrit en juillet 2008 qu'ils n'ont pas établi un comité d'éthique.
- →18 (16,5%; n = 109) n'ont pas pu confirmer l'existence d'un comité d'éthique (il est fort probable qu'ils n'en ont pas) et de ce fait n'ont pas répondu à la suite du questionnaire.
- $\rightarrow$ **19** (17,5%; n = 109) dont les grands centres hospitalo-universitaires ont donné leur accord pour participer à l'étude en remplissant le questionnaire et en répondant à tous nos appels et visites.

## B. Composition des CER

# 1. Membres: Nombre et genre

*Nombre*: Les **19** comités qui ont donné leur accord (qu'ils aient ou non des activités de recherche), totalisent 137 membres (min = 1 et max = 16) soit en moyenne 7 membres par comité.



Genre: Parmi les 137 membres:

- $\rightarrow$  **108** sont des hommes (78,1%; n = 137).
- $\rightarrow$  29 sont des femmes (21,9%; n = 137) avec une prédominance de femmes dans les groupes non scientifiques (p<0.05).

Six comités regroupent seulement des hommes. Dans les 13 (n = 13) mixtes : **71%** (n = 13) sont des hommes et **29%** (n = 13) des femmes.

# 2. Répartition des membres : Profession et affiliation

La répartition des membres est comparée aux résultats d'une étude faite en France en 2004 dans la même perspective<sup>106</sup>.

Nombre de membre selon les postes					
	Effectif prévu par la loi française pour les 19 comités inclus dans l'analyse	Postes réellement pourvus dans les 19 comités en France	Postes réellement pourvus dans les 19 comités au Liban*		
Groupe 1 ** : compétents dans le domaine de la recherche biomédicale	152	133 (87,5%; n = 152)	100 (65.7%; n=152)		
Groupe 2 : médecins généralistes	38	24 (63,2%; n = 38)	0 (0%; n = 38)		
Groupe 3: pharmaciens	76	61 (80,3%; n = 76)	2 (2,6%; n = 76)		
Groupe 4 : infirmières	38	29 (76,4%; n = 38)	7 (18,4%; n = 38)		
Groupe 5***: groupe de pensées	38	24 (63,2%; n = 38)	13 (2,6%; n = 38)		
Groupe 6 : social	38	27 (71,0%; n = 38)	4 (10,5%; n = 38)		
Groupe 7 : psychologues	38	23 (60,5%; n = 38)	0 (0%; n = 38)		
Groupe 8 : avocats et juristes	38	25 (65,8%; n = 38)	9 (24%; n = 38)		
TOTAL	456	346	135 ****		

<sup>\*</sup> Parmi les 19 comités d'éthique :

10 ont prononcé des avis sur les essais cliniques entre 2004 et 2006.

\*\*\*\* Le poste de 2 membres n'est pas mentionné dans le questionnaire

<sup>4</sup> différencient entre recherche et déontologie.

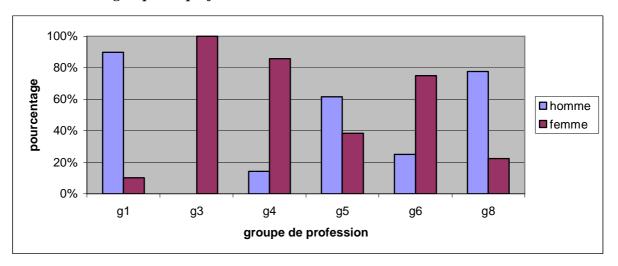
<sup>15</sup> mélangent déontologie, éthique et bioéthique, mais sont des CER potentiels.

<sup>\*\*</sup> Les profession du groupe 1 sont : médecins spécialistes, de laboratoire ou radiologues

<sup>\*\*\*</sup> Le groupe de pensées regroupe 11 religieux et un philosophe

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> FAURIEL I., MOUTEL G., DUCHANGE N., HERVE C. Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. Thérapie, 2004, 59, 4, pp. 389-394.

## Distribution des groupes de professions selon le sexe



	19 comités	10 comités
Nombre total de médecins	100 (73%; n = 137)	63 (70,7%; n = 89)

L'ancienneté des membres au comité est en moyenne de 2,8 ans.

Le nombre de membres dont nous ne connaissons pas l'ancienneté est de 53 (38,7%; n=137).

A noter que 11 sont membres depuis moins d'un an et que la présence de deux autres date de plus de 10 ans (min = < 1 an et max = 13 ans).

En ce qui concerne l'affiliation des membres à l'hôpital:

→ **8** (42%; n = 19) comités ont au moins 1 membre non affilié à l'hôpital (professeur universitaire, philosophe, ancien patient, avocat, religieux, retraité, employé de compagnie non médicale ou pharmaceutique).

# Nombre minimal de membres indépendants par rapport aux normes des pays développés

	Nombre minimal de	Nombre de comités	Nombre de comités	
Normes selon pays	membres indépendants	libanais conformes	libanais conformes	
		(n = 19)	(n = 10)	
GCP	1	8 (42%)	5 (50%)	
France	14	0	0	
Belgique	1 généraliste	0	0	
Canada	1	8 (42%)	5 (50%)	
Projet de loi libanais	1 médecin	0	0	

# Nombre minimal de membres par rapport aux normes internationales

	Nombre	Nombre de comités	Nombre de comités
Normes selon pays	minimal de	au Liban conformes	libanais conformes
rtormes selon pays	membres	aux normes des pays	(n = 10)
		(n = 19)	
GCP	5	15 (78,9%)	9 (90%)
France	14	1 (6,7%)	1 (10%)
Suisse	4	17 (89,4%)	10 (100%)
Belgique	8	9 (0,6%)	5 (50%)
Etats-Unis	5	15 (78,9%)	9 (90%)
Canada	5	15 (78,9%)	9 (90%)
Projet libanais	9	5 (26%)	4 (40%)

## **Profession des membres**

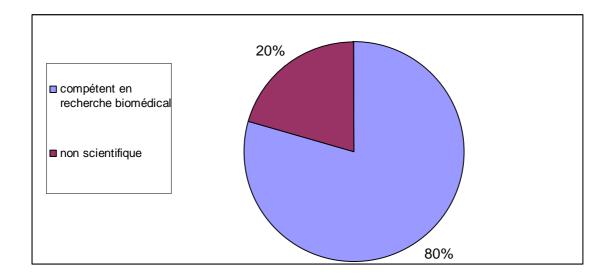
Normes	Nombre minimal de membres par profession	Nombre de comités libanais conformes (n = 19)	Nombre de comités libanais conformes (n = 10)	
GCP	1 membre non scientifique	13 (68,4%)	10 (100%)	
France	2 médecins, 1 généraliste	0	0	
	1 pharmacien, 1 infirmier			
	1 statisticien, 1 épidémiologiste			
	1 éthicien, 1 psychologue			
	1 sociologue, 2 juridiques			
	2 responsables de malade			
Belgique	1 personnel des soins infirmiers	0	0	
	1 juriste, 1 généraliste non affilié			
Etats-Unis	1 membre non scientifique	13 (68,4%)	8 (80%)	
	1 membre scientifique			
Canada	2 membres du monde de la science,	1 (5,2%)	1 (10%)	
	1 éthicien, 1 juridique			
	1 membre de la collectivité			
Projet de loi	3 médecins affiliés, 1 médecin	0	0	
libanais	externe, 1 biostatisticien ou			
	assistance sociale, 1 juridique,			
	3 membres de la collectivité			

Selon les critères de la Belgique ne peuvent être membres du comité les personnes qui occupent les professions suivantes : Directeur d'hôpital, médecin chef, président du Conseil médical, chef du département infirmier.

Or il existe 8 comités qui ont parmi eux au moins un membre occupant une des professions exclues par la loi belge.

# Distribution des comités selon la répartition des membres

(Scientifique/Non scientifique)



%	19 comités	10 comités
Membres scientifiques	80%	20%
Membres non scientifiques	78%	22%

## C. Fonctionnement et Règlement Interne

Critères étudiés	Résultats pour les 19 comités	Résultats pour les 10 comités
Nombre moyen de réunions	4,6	5,6
par an		
Nombre de comités ayant un	11	8
règlement intérieur		
Nombre de comités collaborant	4	2
avec le CCNLE		3

CCNLE : Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie.

## Comité d'éthique de la recherche (CER)

Si un membre soumet un protocole au comité :

- → **7** (70%; n = 10) comités lui permettent d'assister à la réunion.
- $\rightarrow$  3 (30%; n = 10) comités lui permettent de voter durant la réunion.

#### **Normes selon GCP**

Critères recherchés	Nombre de membres proposés	Nombre de comités libanais conformes (n = 19)	Nombre de comités libanais conformes (n = 10)
Nombre minimal de membres indépendants	1	8 (42%)	5 (50%)
Nombre minimal de membres	5	15 (78,9%)	9 (90%)
Nombre minimal de membres par profession	1 membre non scientifique	13 (68,4%)	10 (100%)

GCP: Good Clinical Practice Guidelines

5 (26%; n = 19) comités répondent aux critères du GCP

4 (40%; n = 10) comités répondent aux critères du GCP

# Normes selon le projet de loi libanais

Critères recherchés	Nombre de membres proposés	Nombre de comités libanais conformes (n = 19)	Nombre de comités libanais conformes (n = 10)
Nombre minimal de membres indépendants	1 médecin	0	0
Nombre minimal de membres	9	5 (26%)	4 (40%)
Biostatisticien (ou)	1	0	0
Assistante sociale	1	4	3
Juriste	1	9	4
Collectivité	3	0	0

## D. Essais cliniques

Au cours des trois dernières années 2004, 2005 et 2006, le nombre de comités qui ont donné un avis sur des essais thérapeutiques est de 10 (52,6%; n=19) et 6 (60%; n=10) comités ont fourni un ou plusieurs exemplaires de consentement de recherche.

## 1. Nombre et répartition par phase

Le tableau suivant décrit la répartition des essais thérapeutiques : Au total 94 essais au cours des années 2004, 2005 et 2006.

Phase	Nombre d'essais	Nombre d'essais		
	par phase	modifiés		
Phase I	-	-	-	
Phase II	27 (28,7%; n = 94)	5	(18,5%; n = 27)	
Phase III	35 (37,2%; n = 94)	15	(42,8% ; n = 35)	
Phase IV	25 (26,6%; n = 94)	9	(8%; n = 25)	
Inconnue	7 (7,5%; n = 94)	2	(28,5% ; n = 7)	
TOTAL	94	31	(33 %; n = 94)	

# 2. Aspects industriels et non industriels

	Nomb	re d'essais
	Industriels	Non industriels
Phase I	-	-
Phase II	<b>25</b> (29,4%; n = 85)	2(22,2%; n=9)
Phase III	<b>30</b> (32,5%; n = 85)	<b>5</b> (55,6; n = 9)
Phase IV	<b>23</b> (27%; n = 85)	<b>2</b> (22,2%; n = 9)
Inconnue	7 (8,2%; n = 85)	-
TOTAL	<b>85</b> (90,4%; n = 94)	<b>9</b> (9,6%; n = 94)

## 3. Participation des mineurs

Rares sont les comités qui ont répondu à la question qui concerne l'information de l'enfant. Trois essais thérapeutiques ont été faits sur des enfants.

Deux comités ont mentionné que 2 essais ont été faits en Phase II avec des enfants ; le consentement a été signé par les parents mais l'idée d'informer les enfants à l'âge de comprendre n'a jamais été évoquée.

# 4. Répartition des essais cliniques par CER

CER	Total	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	n. d.
H1	18	-	6 (33,4%)	8 (44,4%)	4 (22,2%)	-
H2	31	-	8 (25,8%)	16 (51,6%)	7 (22,6%)	-
Н3	6	-	6 (100%)	-	-	-
H4	3	-	-	3 (100%)	-	-
Н5	8	-	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75%)	-
Н6	7	-	-	-	-	7 (100%)
Н7	6	-	6 (100%)	-	-	-
Н8	4	-	-	-	4 (100%)	-
Н9	11	-	-	7 (63,6%)	4 (36,3)	-
H10	n. d.	-	-	-	-	-

CER : Comité d'éthique de la recherche n. d. : non déterminé

<u>Lacunes identifiées</u> : Au niveau des registres, archives, définitions et spécificités des phases.

H : Hôpital

#### E. **Protocole**

Parmi les 10 (n = 10) centres conduisant des essais thérapeutiques :

- → 9 (90%; n = 10) exigent une définition des critères d'efficacité du traitement et une notification des effets indésirables.
- $\rightarrow$  7 (70%; n = 10) mettent en place un suivi du protocole.
  - $\rightarrow$  5 (71,4%; n = 7) au rythme annuel.
  - $\rightarrow$  2 (28,6%; n = 7) au rythme semestriel.
- $\rightarrow$  7 (70%; n = 10) demandent le suivi des effets secondaires aux niveaux local et international et sont informés des problèmes pour réviser leur avis préalablement favorable.

## L'anonymat était levé par :

- la firme pharmaceutique qui finance l'étude
- l'investigateur principal
- le CER s'il s'agit d'IST (Investigator Sponsor Trial)
- le comité central international s'il s'agit d'études multi-centres.

#### F. Consentement:

Parmi les 10 centres effectuant des essais thérapeutiques :

- $\rightarrow$  3 (30%; n = 10) comités écrivent leur consentement de recherche en arabe.
- $\rightarrow$  1 (10%; n = 10) écrit son consentement en deux langues : l'arabe et l'anglais.
- $\rightarrow$  4 (60%; n = 10) écrivent leur consentement en trois langues.

Dans 5 centres (50%; n=10) la discussion du consentement de recherche est dirigée par le médecin ou résident chef, l'infirmière ayant conduit la discussion du même consentement dans les trois autres CER (30%; n=10).

Parmi les 19 comités (donnant une idée sur le consentement des soins) nous avons :

- $\rightarrow$  8 (42%; n = 19) consentements écrits en arabe.
- $\rightarrow$  2 (10,5%; n = 19) consentements écrits en arabe et une autre langue.
- $\rightarrow$  4 (21%; n = 19) consentements écrits en trois langues.

Dans 3 centres (15,7%; n = 19) le médecin et/ou l'infirmière dirige la discussion.

Dans 1 autre (5,2%; n = 19) la discussion est dirigée par l'administratif.

Dans 10 centres (52,6%; n=19) la discussion est dirigée par le médecin.

## F. Qualité éthique

### Grille de Berdeu

	Critères
1	Recueil consentement éclairé
2	Soumission comité d'éthique
3	Evaluation au préalable du rapport bénéfice/risque individuel et collectif
4	Respect de la clause d'équivalence a priori
5	Taux de refus de consentements
6	Critères d'exclusion abusifs ou non justifiés
7	Justification d'utilisation d'un placebo
8	Analyses intermédiaire prévues
9	Existence de règles d'arrêt précoce
10	Existence d'un comité indépendant de surveillance de l'essai

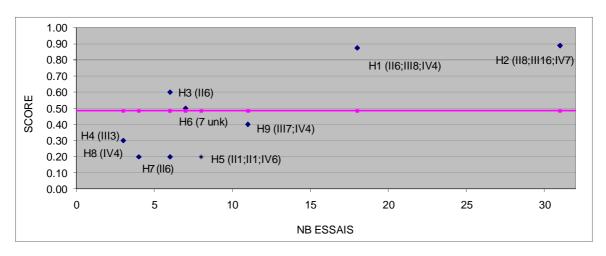
# 1. Qualité éthique : Score des CER

Critères	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Score
											Global
CER											
H2	oui	oui	non	oui	oui	oui	n. d.	oui	oui	oui	0,89
H1	oui	oui	non	na	oui	oui	n. d.	oui	oui	oui	0,88
Н3	oui	oui	non	non	oui	non	non	oui	oui	oui	0,60
H10	oui	oui	n. d.	oui	non	non	0,60				
Н6	oui	oui	non	non	oui	non	non	oui	non	oui	0,50
Н9	oui	oui	non	non	oui	non	non	oui	non	non	0,40
<b>H4</b>	non	oui	non	non	non	non	non	non	oui	oui	0,30
H7	non	oui	non	non	non	non	non	oui	non	non	0,20
Н5	non	oui	non	non	non	non	non	non	non	oui	0,20
Н8	non	oui	non	non	non	non	non	non	non	oui	0,20

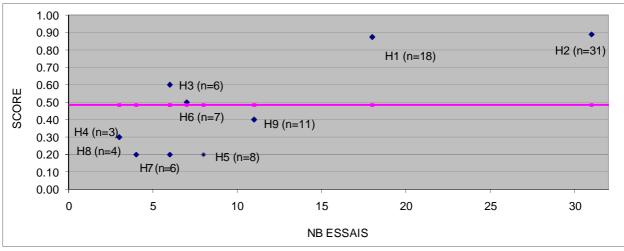
n. d. : non déterminé CER : Comité d'éthique de la recherche H : Hôpital

Le score global de la qualité éthique varie de 0,89 à 0,20 et la moyenne des scores globaux des 10 comités d'éthique est de  $0,48 \pm 0,083$ .

## 2. Répartition des essais par rapport à la moyenne des scores



H10: N'a pas fourni le nombre et la répartition des essais. Pas de registre.



H10: N'a pas fourni le nombre et la répartition des essais. Pas de registre.

# 3. Résultats libanais en fonction de la grille de Berdeu

	Critères	Oui	Non	Pas de
				réponse
1	Recueil consentement éclairé	6 (60%)	4 (40%)	-
2	Soumission comité d'éthique	10 (100%)	-	-
3	Evaluation au préalable du rapport bénéfice/risque individuel et collectif		9 (90%)	1 (10%)
4	Respect de la clause d'équivalence a priori	1 (10%)	7 (70%)	2 (20%)
5	Taux de refus de consentements	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)
6	Critères d'exclusion abusifs ou non justifiés	2 (20%)	7 (70%)	1 (10%)
7	Justification d'utilisation d'un placebo		7 (70%)	3 (30%)
8	Analyses intermédiaire prévues	7 (70%)	3 (30%)	-
9	Existence de règles d'arrêt précoce	4 (40%)	6 (60%)	-
10	Existence d'un comité indépendant de surveillance de l'essai	7 (70%)	3 (30%)	-

## H. Questionnaire des firmes pharmaceutiques

Nous avons envoyé le questionnaire à toutes les firmes pharmaceutiques fonctionnant au Liban. Elles sont au nombre de 29. Seules quatorze sont des firmes internationales qui ont une activité en recherche biomédicale. Neuf (64% ; n = 14) firmes ont répondu au questionnaire. Trois (16% ; n = 14) ont mené des essais cliniques durant les années 2004-2006. Les autres n'avaient rien envisagé en 2004-2006.

## 1. Nombre d'essais cliniques

Le nombre total des essais est de 97. Ce nombre ne représente pas toutes les activités des firmes mais donne une idée très valable vu que les compagnies restantes ont une activité minimale dans le domaine de la recherche. 76% (n = 97) sont à caractère international et multicentres. 23,7% (n = 97) sont des IST (Investigator Sponsored Trials).

Nombre en Phase II	Nombre en Phase III	Nombre en Phase IV	TOTAL
22 (22,6%; n = 97)	14 (14,5%; n = 97)	61 (62,9%; n = 97)	97

#### 2. Points soulevés

- Les laboratoires industriels ont initié les essais.
- Une étude de Phase IV était menée sans consentement dans le protocole.
- Les firmes n'ont aucun lien avec le CCNLE, ni avec le centre de pharmacovigilance de l'Université libanaise (UL).

## 3. Réponses des firmes aux questions semi-directives

- Manque d'expérience chez certains investigateurs.
- Manque de plateau technique nécessaire au déroulement de l'essai dans certains hôpitaux.
- Absence d'une réglementation claire au niveau national qui se répercute négativement sur la relation médecin/médecin, médecin/hôpital, médecin/firme et firme/hôpital.
- Absence de procédures de destruction des médicaments utilisés pour expérimentation.
- Absence de contrôle des médicaments importés au niveau des douanes.
- Manque de suivi des patients qui en principe ne reviennent pas à la date prévue pour leur suivi.
- Nécessité d'éduquer les patients de l'importance de l'étude et de ses résultats.
- Manque d'exactitude et de pertinence des dossiers remplis par les médecins investigateurs.
- Retard de la remise des dossiers, tâche non prioritaire pour des médecins déjà surchargés.

## I. Questionnaire adressé aux malades

#### Le consentement

- 88,6% des patients ont été suffisamment informés sur leur maladie.
- 82,9% des patients ont été informés sur leur traitement.
- 2,9% des patients ont eu l'information par écrit.
- 54,3% des patients ne sont pas au courant du consentement libre et éclairé qui est devenu un des droits du malade au Liban.
- 54,3% des patients ne sont pas au courant de la promulgation de loi 2004 sur les droits du malade.
- 56,1% des patients n'ont pas signé un consentement de soins.

La discussion du consentement a été conduite par le médecin (17,4%), par l'infirmière (11,4%) et par l'administratif (14%).

25% l'ont rédigé en arabe, 8,5% en français, 1,4% en arabe et français.

Questions sur essais cliniques et méthodes	Oui	Non
Est-ce que vous êtes pour la comparaison entre	57,1%	42,9%
un médicament ancien et un nouveau médicament ?		
Est-ce que vous êtes pour la comparaison entre	38,6%	61,4%
un médicament nouveau et un placebo ?		
Est-ce que vous préférez toujours être au courant de votre	75,7%	24,3%
traitement ?		
Votre avis sur l'idée du placebo surtout s'il n'y a pas un	31,4%	68,6%
traitement déjà existant		
Votre avis sur le placebo en présence d'un ancien	21,4%	78,6%
traitement accepté		
Êtes-vous d'accord avec le principe du tirage au sort ?	15,7%	84,3%

### Chapitre V

## **DISCUSSION**

#### A. Introduction et plan

Le champ de la recherche biomédicale n'est pas limité uniquement aux nouvelles molécules. « Par recherche médicale sur l'être humain on entend tout essais et expérimentations effectués sur l'être humain, dont le but ou l'un des buts est d'élargir les connaissances médicale » <sup>107</sup>.

Le progrès médical « *un besoin social* » <sup>108</sup> exige d'entreprendre des essais cliniques basés sur des règles scientifiques et éthiques solides. « *Ce mal inhérent* » <sup>109</sup> peut toutefois engendrer des risques et des maux aux malades volontaires qui « *acceptent de participer*, *dans et par leurs corps* » à ce type de recherche interventionniste.

Au Liban et dans les pays sous-développés, la censure et la surveillance de ces essais ne sont pas suffisantes et le citoyen risque d'être exploité. D'autant plus que les intérêts des compagnies pharmaceutiques jouent un rôle prépondérant dans cette activité.

. .

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> Recommandation n° R (90) 3 du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe aux Etats membres concernant la recherche médicale sur l'être humain adoptée à la réunion du 6 février 1990.

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> RODRIGUEZ-ARIAS David, MOUTEL Grégoire, HERVE Christian. Recherche biomédicale et populations vulnérables. Paris, L'Harmattan, 2006, pp. 9-11.

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> Cf. Annexes: Interview n° 8 en date du 21 août 2008.

Les exigences à respecter pour qu'une recherche soit jugée éthique s'étendent des éléments qui constituent un protocole de recherche jusqu'à la soumission à un comité d'éthique devenu une structure internationalement reconnue et incontournable, quoique ses modes de fonctionnement puissent varier d'un pays à l'autre. Dans cette perspective, le travail des comités d'éthique exige alors des critères et un mode de fonctionnement particuliers pour être à la hauteur des tâches principales qui consistent à évaluer et à approuver les projets de recherche en vue d'un unique objectif et d'une seule finalité qui est de « sauvegarder l'humain dans toutes les situations où il peut être menacé »<sup>110</sup>.

Les principes généraux de l'éthique en recherche biomédicale se résument comme suit :

- Estimation du bénéfice attendu et des risques encourus.
- Réalisation des protocoles dans les conditions optimales et dans le respect des valeurs de la médecine et de la société.
- Réalisation d'une expérience visant toujours à améliorer à terme les conditions de l'être humain.
- Nécessité d'une information et d'un consentement des personnes ou de leurs représentants, avant, durant et après la recherche.
- Evaluation indépendante des conditions de protection des personnes par un comité appelé comité d'éthique.

Ces conditions sont *cumulatives* et ne peuvent en aucun cas être dissociées<sup>111</sup>.

-

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> DUCRUET, Jean. Spécificités de la bioéthique au Liban. Congrès franco-libanais, Ordre des Médecins, avril 2005, p. 1.

MOUTEL, Grégoire. La protection des personnes dans la recherche biomédicale : évolution des concepts éthiques et médico-légaux. Cours du lundi 12 novembre 2007, <a href="http://www.ethique.inserm.fr//">http://www.ethique.inserm.fr//</a>

La sécurité d'une étude est assurée par le protocole et sa rationalité scientifique ; par le consentement libre, éclairé et exprès ; par la pharmacovigilance ; et par le comité d'éthique qui revoit, modifie, refuse ou prononce un avis favorable et le supervise.

L'objectif de cette étude descriptive menée au niveau national a pour objectif d'analyser tous ces paramètres et d'évaluer les pratiques au quotidien usant de méthodologies adaptées (entretiens semi-directifs, questionnaires, analyses de contenu, etc.) et selon Hervé dans le but « d'identifier et donc aider à résoudre les problèmes éthiques nés du réel ». Nous terminons par l'évaluation de la qualité éthique et de la légitimité des avis éthiques donnés par les comités d'éthique qui s'occupent de la recherche au Liban afin de s'assurer non seulement de la protection physique des personnes mais aussi de l'incidence de la recherche sur la vie de la personne au Liban.

## B. Les comités d'éthique de la recherche (CER)

Dès 1803, Thomas Percival écrivait dans son code d'éthique pour les médecins anglais qu'avant de se livrer à des essais sur un malade, on doit d'abord consulter ses pairs. Les réactions de l'opinion publique américaine contre les conditions inadmissibles du déroulement des expériences effectuées même après le code de Nuremberg ont été en 1966 à l'origine des *Institutional Review Boards* (IRB). Dix ans plus tard le Canada installe le comité de déontologie de l'expérimentation chez l'humain qui a été remplacé, dès les années 1987, par le comité d'éthique de la recherche.

La France établit rapidement après la loi 1988 le comité consultatif de la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB), dénommé comité de protection des personnes (CCP) depuis 1994. Ce type de comité a été ensuite recommandé et appuyé par les bonnes pratiques médicales (GCP) en 1997.

#### 1. Le concept de l'éthique

Le Liban essaie d'adhérer au modèle d'évaluation éthique apparu dans le milieu international de la recherche. En l'absence de tout texte législatif, l'implantation des comités d'éthique a été laissée à l'initiative des hôpitaux, surtout universitaires, et cela dès l'année 1993 : l'hôpital Saint-Georges (HSG), l'hôpital de l'Université américaine (AUH) et l'Hôtel-Dieu de France (HDF). Les recommandations au sujet de la création de comités locaux d'éthique dans les hôpitaux, émises par le comité consultatif national en 2002 encouragent certains hôpitaux à créer des comités d'éthique telle l'initiative de l'hôpital Makassed à Beyrouth. Ce fleurissement de comités d'éthique s'élargit après la promulgation de la loi 2004 sur les droits des malades qui renforce le besoin d'un comité d'éthique dans l'établissement hospitalier pour revoir et agréer au préalable tout protocole de recherche ayant été soumis. Il serait fastidieux d'attribuer cette évolution soit à une vision avant-gardiste renforcée par l'attachement aux structures académiques et universitaires internationales; soit aux recommandations du CCNLE lancées en 2002 et appuyées par la loi 2004; soit aux exigences des journaux médicaux à caractère international qui stipulent la non publication d'articles

soumis par un médecin ou chercheur n'ayant pas au préalable reçu l'avis favorable du comité d'éthique local; soit aux exigences des organismes internationaux (CE, OMS, certaines firmes pharmaceutiques, etc.) d'inclure, avec tout dossier soumis pour demande de subvention d'un projet de recherche, un avis éthique favorable émis par le comité d'éthique de l'établissement hospitalier concerné.

Seuls 27 hôpitaux (19,9%; n=136), dont deux ayant une activité minime en recherche, ont refusé de coopérer avec nous. Soixante-six pour cent (n=109) ont rapporté par écrit qu'ils n'avaient pas établi jusqu'en juillet 2008 un comité d'éthique et 16,5% (n=109) n'ont pu confirmer l'existence d'un comité d'éthique. Il est même fort probable qu'ils n'en ont pas. Cette hypothèse prouve l'absence d'un comité d'éthique même dans sa dimension déontologique dans 82,5% (n=109) des hôpitaux libanais.

Les comités d'éthique implantés dans les hôpitaux libanais sont au nombre de 19 (17,5%; n = 109) dont certains ont été créés uniquement non seulement pour le besoin de notre enquête mais avec l'intention de ne pas décréditer la renommée de leurs établissements. Parmi ces 19 comités d'éthique, 15 (79%; n = 19) confondent déontologie, éthique clinique et éthique de la recherche mais sont des comités potentiels d'éthique de la recherche.

Les quatre restants (21% ; n=19) différencient l'éthique de la recherche de l'éthique clinique et de la déontologie et répartissent ainsi les missions à deux autres comités totalement séparés au sein de leur établissement de santé. Un seul d'entre eux (25% ; n=4) s'occupe des

trois disciplines en même temps et est dénommé comité de bioéthique englobant l'éthique, la déontologie et l'éthique de la recherche.

Dans une étude faite au Québec en 1998, pour 220 établissements hospitaliers on comptait 74 comités d'éthique clinique dont 10 (13,5%; n = 74) constituaient des comités d'éthique mixtes. L'Amérique du Nord et la France continuent à faire coexister des comités de protection des personnes dans la recherche et des comités d'éthique clinique. Il est à noter toutefois que les comités d'éthique clinique au Canada témoignent d'un certain équilibre entre les différents corps professionnels de l'hôpital et ont pour activité l'élaboration des lignes directives ou des recommandations pour des problèmes rencontrés au quotidien ou sur des sujets qui nécessitent un débat tels que l'ordonnance de non-réanimation, l'acharnement thérapeutique, les traitements de fin de vie, la confidentialité dans le but de sensibiliser le personnel de l'établissement à l'éthique médicale.

De même, en France, des comités d'éthique clinique ont été créés en accompagnement de la loi des droits du malade du 04 mars 2002 afin de dépassionner les conflits éthiques qui peuvent naître de telles situations. A la disposition tant des patients que des soignants et en accordant autant d'importance à la parole de chacun, « le centre propose sous la forme d'une médiation éthique une aide et un accompagnement à la décision médicale. A cette fin, l'équipe du Centre est constituée de soignants, et de non soignants, psychologues, philosophes, sociologues, juristes, théologiens et autres représentants de la société civile, tous formés en éthique clinique » 112.

<sup>112</sup> http://www.chu-rouen.fr//

En revanche, le comité d'éthique clinique au Liban est perçu autrement. Ses tâches sont plutôt disciplinaires donc d'ordre déontologique sans toutefois avoir recours à des réflexions qui permettent au personnel d'identifier le seuil à partir duquel son comportement commence à être humain.

Pour bien illustrer ce schéma nous citons le règlement d'une des commissions d'éthique hospitalière : « Formée de quatre membres élus par le comité médical et la direction, la commission consultative a pour fonction de résoudre les problèmes d'ordre éthique entre médecin/médecin, médecin/direction, médecin/corps paramédical et évaluer la démarche relationnelle du corps médical<sup>113</sup>».

Une confusion de mots et de concepts continue à exister et à bouleverser le comportement et la relation médecin/malade. « Une confusion de conception existe chez les médecins entre les deux termes, bien que chaque conception ait sa propre délimitation. L'éthique se rapporte à la pratique médicale au sens large du terme [et invite à poser des réflexions sur tout acte accompli], tandis que la déontologie comprend seulement la relation entre le médecin et son patient, entre le médecin et l'hôpital, et entre le médecin et le tiers payant 114».

La déontologie est en principe « élaborée par les membres d'une seule profession et qui ne concerne, au moins directement que cette profession 115 ». La confusion existe non seulement parmi le corps médical mais aussi au niveau des professionnels de santé, des citoyens même

<sup>113</sup> Règlement intérieur du Comité d'éthique d'un hôpital libanais.

<sup>&</sup>lt;sup>114</sup> Cf. Annexes: Interview n° 9 en date du 28 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>115</sup> Cf. Annexes: Interviews no 3, 5 et 8.

chez les plus éduqués. Ceci s'appuie au Liban sur une autre confusion entre le concept de l'Ordre des Médecins et celui de syndicat, « *confusion* [vraiment] *honteuse et dangereuse* <sup>116</sup>».

Le terme « ordre des médecins » est mal perçu au Liban et fait confusion avec le « syndicat des médecins » qui simplement n'existe pas.

Par conséquent, et devant cette confusion linguistique et conceptuelle, les médecins demandent à l'OML de défendre leurs droits surtout matériels (barème qui codifie l'acte et tableau des honoraires); ceci empêche «l'ordre » de veiller sur les directives et les principes qui respectent l'homme dans sa dignité afin d'en assurer sa protection.

#### 2. Composition des comités d'éthique (CER)

Le comité constitue l'un des éléments clés pour parvenir à la réalisation de la mission. En premier, le nombre minimal de membres qui forment les comités de recherche doit répondre à des recommandations bien précises. L'étude a montré que 90% (n = 10) des comités libanais sont conformes aux GCP en ce point, 1% (n = 1) se plie aux exigences de la loi française 2006 et 40% répondent aux recommandations du projet de loi libanais.

Ainsi « les efforts devront être faits pour s'assurer que le comité n'est pas composé que d'hommes ou [que] de femmes <sup>117-118</sup>». Au Liban, il y a une tendance à recruter plus d'hommes

\_

<sup>&</sup>lt;sup>116</sup> Cf. Annexes: Interview n° 5 en date du 28 août 2008.

DOUCET, Hubert. L'éthique de la recherche. PUM, 2002, pp. 121-143.

<sup>&</sup>lt;sup>118</sup> Guidance for Industry, E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, ICH, April 2006.

(78,1%; n = 137) que de femmes. Six comités (31%; n = 19) regroupent uniquement des hommes. La présence de femmes dans les 13 autres comités est de 29% (n = 13) avec cependant une prédominance de femmes dans les groupes non scientifiques n'ayant pas de compétence directe en recherche biomédicale.

Khodr affirme que « le Liban est une civilisation masculine parce qu'elle est fondée sur la force et le pouvoir mais aussi parce qu'elle entretient l'orgueil du mâle à travers laquelle il laisse son nom dans le monde. Or la religion ne donne pas de valeur à la distinction entre homme et femme mais plutôt à l'honnêteté, la pureté et l'intelligence<sup>119</sup>».

En ce qui concerne l'affiliation des membres au comité « ... qui devra comprendre au moins un membre non rattaché à l'institution » (GCP), huit comités (n = 19) ont parmi eux au moins un membre indépendant qui est professeur d'université, philosophe, ancien patient, avocat, religieux, ou retraité, etc...

Des dix comités (52,63%; n = 19) qui ont prononcé un avis sur un protocole de recherche clinique, cinq répondent aux normes de bonnes pratiques médicales (GCP) qui recommandent au moins un membre indépendant dans le comité. La France n'exige pas ce critère puisque le comité de protection des personnes est régional, indépendant de tout établissement de santé et attaché directement au préfet de la région. Le projet de loi libanais exige au moins trois médecins de l'hôpital, un médecin indépendant, un juriste sans spécifier son affiliation, hospitalière ou non. Il ne mentionne pas l'importance d'avoir au moins un travailleur social ou statisticien ou même un représentant de la société du milieu géographique où se trouve

\_

<sup>&</sup>lt;sup>119</sup> Cf. Annexes: Interview n° 1 en date du 06 septembre 2008.

l'hôpital. Il suffit de prendre le seul critère précisé dans le projet de loi qui est celui du médecin non affilié pour ne pas trouver un comité libanais conforme aux recommandations.

Par ailleurs, un comité se démarque par l'unique présence d'un religieux. Cette seule représentation illustrant au sein de cette institution la confusion entre éthique et théologie morale. Or la dimension religieuse ne peut se substituer en aucun cas à l'éthique mais peut avec la culture l'enrichir<sup>120</sup>.

On note une représentation assez acceptée des médecins spécialistes (65,7/87,5%) par rapport aux postes réellement pourvus dans 19 comités français<sup>121</sup> contre une présence faible voire nulle des groupes professionnels suivants : médecins généralistes (0/63,2%); psychologues (0/60,5%); pharmaciens (2,6/80,3%); groupe de pensées (2,6/63,2%) n'associant qu'un philosophe et des religieux; travailleur social (10,5/71%); infirmières (18,4/76,4%).

Le pourcentage de comités d'éthique libanais conforme aux critères de GCP se rapportant au profil professionnel des membres (un membre non scientifique) est de 68,4% (n = 19) qui s'élève à 100% (n = 10) pour les comités qui ont une activité de recherche. Ce pourcentage est nul par rapport aux recommandations de la loi française. Un seul comité libanais répond aux exigences de la loi canadienne en ce point bien précis.

<sup>120</sup> HERVE, Christian. Ethique Médicale ou Bioéthique ? Les Cahiers d'Ethique Médicale, Paris, L'Harmattan, 1997, 1.

<sup>&</sup>lt;sup>121</sup> FAURIEL Isabelle, MOUTEL Grégoire et al. Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. Thérapie, 2004, 59, 4, p. 391.

Le groupe scientifique associant médecins (70,7%), infirmières et pharmaciens représente 78% de l'échantillon (n = 89) pour un taux assez faible du groupe non scientifique (22%). Ces résultats ne nous ont pas permis d'analyser l'influence du groupe scientifique dans la discussion menant à la prise de décision au sein des différents CER. Un travail effectué en France dans cette perspective montre que les non scientifiques divergent des scientifiques dans leur conception de la protection des personnes.

Les critères belges excluent les fonctions suivantes de la qualité de membre du comité d'éthique : directeur d'hôpital ; médecin-chef ; président du conseil médical ; chef de département infirmier. Or, il existe huit comités au Liban (42% ; n=19) qui ont parmi eux au moins un membre occupant l'une de ces fonctions dont la présence dans les CER est exclue selon la loi belge  $^{122}$  afin de renforcer l'indépendance desdits comités. Le projet libanais

mentionne que les membres sont nommés par l'établissement de santé ou de l'université sans toutefois élaborer des directives essentielles qui consolident l'indépendance des comités.

Les comités d'éthique de la recherche devraient avoir une composition multidisciplinaire et multisectorielle, incluant la compétence scientifique appropriée, l'équilibre des âges, des genres et des personnes profanes représentant les intérêts et les préoccupations de la collectivité<sup>123</sup>.

-

<sup>&</sup>lt;sup>122</sup> Ministère de la Santé publique et de l'Environnement, Arrêté royal du 2 août 1994, dans le Moniteur belge, 27 août 1994, pp. 24430-24431.

OMS, Lignes directrices opérationnelles pour les CE chargés de l'évaluation de la recherche biomédicale, 2000. http://www.who.int/tdr/publications/pdfethicsfr.pdf//

#### 3. Le fonctionnement intérieur

Le projet de loi ne différencie pas les catégories de recherche ni les procédures d'évaluation, ne fixe ni quorum ni agenda de réunions et de suivi de l'application des protocoles et leurs effets néfastes. Tous ces détails pourraient avoir été laissés aux bons soins des règlements intérieurs établis séparément par chaque comité d'éthique fonctionnant indépendamment dans chaque établissement de santé. Mais sur dix comités actifs en recherche, deux fonctionnent sans règlement intérieur, quatre avec un règlement intérieur contenant le minimum requis et quatre ne sont pas dotés d'un règlement à même de régir soigneusement ce genre de tâche. Seuls trois règlements (n = 10) font référence aux déclarations de Nuremberg et d'Helsinki, aux textes internationaux et évoquent des méthodes d'analyse et d'évaluation. (Cf. Annexe 5)

La loi française invite « le CPP à adopter un règlement intérieur conforme à un document type défini par arrêté du ministre de la Santé » (Art. R.1123-15).

L'inexistence d'un tel document au Liban affecte la clarté des procédures et nuit à l'établissement de relations consensuelles entre le chercheur et le comité.

Le nombre moyen de réunions dans les 10 CER est de 5,6 réunions par an. Seuls quatre des dix-neuf comités d'éthique étudiés communiquent avec le CCNLE via la double appartenance d'un membre de ces comités au CCNLE. Aucune structure nationale ne réunit les comités d'éthique qui fonctionnent sans la moindre coordination au Liban.

Si un membre du comité se trouve en conflit d'intérêts lors de l'évaluation d'un projet 70% (n = 10) des comités lui permettent d'assister à la réunion et 30% acceptent qu'il participe à la prise de décision. Un tel comportement est contre les bonnes pratiques médicales (GCP) et contre la loi française 2006.

#### C. <u>Le protocole</u>

Malgré les difficultés éprouvées dans le pays au cours des années 2004-2006, marquées par un désordre général et menaçant par ses aspects militaires l'ontologie et le fondement de toute vie humaine, notre enquête a pu retenir 94 essais cliniques portant sur un médicament « visant à déterminer ou à confirmer [ses] effets cliniques, pharmacologiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de [son] innocuité ou de [son] efficacité <sup>124</sup>».

La distribution des essais selon les phases s'établit comme suit : Phase II (28,7%; n=94); Phase III (37,2%) et Phase IV (26,6%). Il n'a pas été identifié de Phase I au Liban. Seuls 30,8% des essais ont bénéficié d'une modification par les CER libanais ; il est à noter que la moitié des CER ne modifient jamais un protocole qui leur est soumis.

Le protocole est un document élaboré par une équipe d'experts (médecins, chercheurs, statisticiens, etc.) rassemblant tous les éléments descriptifs de l'essai : justification scientifique, objectifs et critères de mesure, sélection de la population de l'essai, méthodes d'analyse des

.

<sup>&</sup>lt;sup>124</sup> Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 (J.O.fr.27 avril), Art. R.1121-1.

résultats, plan expérimental et description des traitements, lieux et durée de l'essai, procédures à suivre, réglementation.

La loi française spécifie que « le contenu et les modalités de présentation de ces différents documents sont précisés par arrêté du ministre de la Santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé pour les recherches relevant de sa compétence » Art. 1123-20.

A part les trois règlements de fonctionnement interne des trois hôpitaux qui se trouvent en annexe, le Liban est indemne de tout autre texte régissant cette procédure.

Pourtant 90% de nos CER (n = 10) exigent une définition des critères d'efficacité du traitement. Soixante-dix pour cent des CER mettent en place un suivi annuel (5 CER) ou semestriel (2 CER) du protocole pour revoir leur avis favorable.

Les éléments d'évaluation d'un protocole de recherche comportent : la validité scientifique du projet, la pertinence du projet pour le diagnostic et les soins, l'équilibre entre les bénéfices et les risques, le dossier scientifique du chercheur et de son équipe, les choix qui président à la sélection des sujets de recherche, l'évaluation éthique continue et le consentement volontaire.

De tels éléments peuvent rendre les protocoles plus scientifiques et réduisent les conséquences médicales réelles pour le patient mais il ne faut toujours garder à l'esprit les conséquences psychologiques liées à l'incertitude de toute recherche<sup>125</sup>.

La loi française précise aussi que « la recherche biomédicale ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du CPP et autorisation de l'autorité compétente ». (Loi 2006)

La coordination des avis des CER au Liban pose un problème majeur en raison du manque de toute législation sur la protection des personnes qui s'impliquent dans des recherches biomédicales. L'Etat n'intervient pas en cette matière. Chaque comité imparti de la liberté d'apprécier les protocoles qui lui sont soumis n'informe toutefois pas les autres comités des résultats de ses délibérations.

En France, les divergences d'appréciation entre deux comités ne sont pas exclues et la loi du 26 avril 2006 estime qu'en cas d'avis défavorable du comité « le promoteur peut demander au Ministre de la Santé de soumettre le projet de recherche, pour un second examen, à un autre comité désigné par le Ministre ». En le faisant, le promoteur « informe l'autorité compétente » (Art. R.1123-27) et le dossier de demande est accompagné de l'avis défavorable du CPP. Cet avis défavorable est d'ailleurs diffusé pour information aux autres comités.

<sup>&</sup>lt;sup>125</sup> FAURIEL Isabelle, MOUTEL Grégoire et al. Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. Thérapie, 2004, 59, 4, p. 391.

#### D. <u>Le consentement</u>

#### 1. Le concept

Préoccupé exclusivement de son patient, avec lequel il a institué un rapport singulier, le médecin produit effectivement un acte thérapeutique. Le principe de bienfaisance a imprégné la médecine de soins. L'évolution de la société à cet égard a consisté à passer d'un paternalisme comportant le risque de traiter le malade comme un enfant à la prise en compte d'une personne appelée à faire ses propres choix en fonction de ce qu'elle considère elle-même comme son bien. La priorité de la médecine de recherche était accordée à la nécessité et aux bienfaits de la recherche sans se préoccuper des personnes qui y sont impliquées et « souvent à leur insu » ou utilisées comme « moyens en vue de fins acceptées par eux 126». L'évolution de la société s'est faite en donnant la priorité au respect de l'autonomie de ces personnes sur les intérêts de la science et de la collectivité.

L'expérimentation clinique cherche à répondre à une question spécifique sur une conduite diagnostique ou thérapeutique généralisable à tout un groupe ou à tout être humain. Pour que le savoir biologique, pharmacologique et les techniques médicales ou chirurgicales fassent partie de la médecine, il faut qu'ils soient au service de la santé du patient sur lequel ils s'exercent.

En effet, un individu (le chercheur) utilise un autre individu (le sujet de recherche), donc le transforme en moyen, pour atteindre ses objectifs. « Simplement, on ne fait plus de la

<sup>&</sup>lt;sup>126</sup> MOUTEL, Grégoire. Actualisation sur les enjeux éthiques et l'encadrement de la recherche biomédicale en France, depuis la loi de 2004. Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale, faculté de médecine, Paris Descartes, 2007, p. 1.

médecine, mais de la biologie, de la pharmacologie, etc. [...]<sup>127</sup>». Ainsi la relation entre l'investigateur et le sujet de recherche devient différente de la relation médecin/malade basée sur la confiance et le bien faire.

L'histoire témoigne des risques d'une implication des sujets humains dans « cette entreprise sociale, politique, économique et culturelle tout autant que scientifique » lorsqu'il n'y a pas de garde-fous pour éviter les distorsions en faisant miroiter des bénéfices réels ou hypothétiques sans faire appel à l'esprit altruiste des patients.

« Dès lors qu'on n'est plus dans une relation dite de colloque singulier, de confiance entre deux individus, le problème devient essentiellement politique. » D'où l'extrême vigilance.

« La médecine, pour réaliser de tels essais thérapeutiques, sépare la personne de son corps dans un but d'efficacité méthodologique. Pour satisfaire des conditions éthiques de ces essais, elle se doit de réintroduire la personne humaine, à travers notamment la demande du consentement éclairé, libre et exprès <sup>128</sup>».

<sup>&</sup>lt;sup>127</sup> BENASAYAG M, COMTE-SPONVILLE A et al. De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale, ellipses, 2001, pp. 59-60.

<sup>&</sup>lt;sup>128</sup> RODRIGUEZ-ARIAS David, MOUTEL Grégoire, HERVE Christian. Recherche biomédicale et populations vulnérables. Paris, L'Harmattan, 2006, p. 9.

Le consentement volontaire du sujet humain est alors absolument essentiel. « Cela signifie que la personne impliquée doit avoir la capacité légale de donner son consentement ; elle doit être dans une situation qui lui permette d'exercer librement son choix, sans intervention d'une quelconque contrainte, fraude, tromperie, violence, incarcération, fourberie ou tout autre procédé de contrainte ou de coercition ; elle doit avoir également une connaissance et une compréhension suffisantes de la nature de l'expérience afin d'être capable de prendre une décision éclairée. Le sujet qui sera impliqué dans un protocole de recherche doit se renseigner sur la durée, la nature et le but de l'expérience, la méthode et les moyens qui seront utilisés, tous les inconvénients et risques raisonnablement encourus, ainsi que des effets sur sa santé ou sa personne qui peuvent résulter de sa participation à l'expérience. L'obligation et la responsabilité de s'assurer de la qualité du consentement incombent à chaque individu qui initie, dirige ou conduit l'expérience. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne qui ne peut impunément les déléguer à une autre 129».

Moutel affirme que la raison essentielle qui justifie cette recherche du consentement est l'autonomie morale et juridique de tout être humain. Cette autonomie implique une information de qualité, elle-même dépendante du désir du sujet à être informé, et de sa capacité à comprendre et à manipuler le message informatif. Cette dernière n'est pas liée au niveau d'études et dépend de la faculté de l'expérimentateur à expliquer l'expérience<sup>130</sup>.

Le texte du Code de Nuremberg est reproduit dans Encyclopedia of Bioethics, vol. 4. Appendix, pp. 1764-1765.
 SKOVLUND, E. Doit-on dire aux patients qu'ils sont susceptibles de recevoir un placebo ? Lancet « Ed. française », décembre 1991, p. 47.

Pendant l'expérience, le sujet humain doit être libre de l'interrompre s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mental ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.

Si l'axe de la loi libanaise de 2004 tourne autour de l'accord et du consentement libre et éclairé du patient il n'est pas évident que ce consentement soit vraiment entendu lorsqu'il est en laboratoire de recherche. Malgré maintes dérives, des progrès notables ont été réalisés depuis la promulgation de la loi 2004. « Au premier abord, c'était difficile pour les médecins, parce qu'ils n'étaient pas habitués à ce type de comportement. Quelques-uns ont considéré que cette procédure exigeait plus de temps, mais je crois que le patient a le droit qu'on lui consacre le temps de l'informer de sa santé et des résultats des traitements <sup>131</sup>».

La loi libanaise sur les droits du malade établit un cadre qu'il importe de faire respecter. Ce qui manque sans doute, est qu'elle soit connue et appliquée. En février 2008, une enquête menée dans un centre de rééducation spécialisé sur des malades transférés de nombreux hôpitaux au Liban montre qu'il y a 45,7% de Libanais qui ignorent l'existence d'une loi au sujet des droits du malade.

<sup>&</sup>lt;sup>131</sup> Cf. Annexes: Interview no 7 en date du 08 septembre 2008.

De même 2,9% des malades libanais ont eu les informations sur leurs maladies ou traitements par écrit alors que 72,9% les ont reçu verbalement. L'application du consentement de soins par écrit mérite plus d'attention parce que près de 56,1% n'ont même pas signé de consentement de soins. Le consentement de soins est écrit en arabe dans 25 % des cas et conduit par un administratif (14%) ou une infirmière (11,4%).

Il est alarmant de constater que **66%** (n = 109) d'hôpitaux libanais n'ont pas de comités d'éthique et sans tenir compte des établissements qui n'ont pas pu confirmer l'existence d'un comité d'éthique et qui probablement n'en ont pas (16,5%; n = 109). Ces comités n'ont donc répondu aux questions relatives au consentement de soins.

Qu'en est-il pour le consentement de recherche qui est parfois plus difficile ? Sa légitimité reflète un large consensus européen, international<sup>132</sup> et même libanais (loi 2004). **40%** (n = 10) des CER libanais manifestent un problème de recueil du consentement libre et éclairé soit par manque de concept à ce noyau essentiel, soit parce qu'ils le font pour la forme. **40%** des comités ont exigé un refus ou une modification du consentement. Trois CER écrivent le consentement en arabe, quatre en trois langues et un seul comité en deux langues, l'arabe et l'anglais. Dans 60% des cas la discussion du consentement et l'information délivrée au malade sont menées par le médecin investigateur et par une infirmière dans deux centres.

<sup>&</sup>lt;sup>132</sup> Déclaration d'Helsinki, 1964. http://www.ethique.inserm.fr //

Les deux centres qui n'ont pas répondu à cette question ainsi qu'aux autres relatives à l'application du consentement mettent en doute la priorité qu'ils donnent à ce critère qui constitue la pierre angulaire de l'existence des comités d'éthique.

L'adoption du consentement sans aucune modification chez 40% des CER évoque en quelque sorte le mode de fonctionnement interne des comités au quotidien surtout en ce qui concerne la procédure d'évaluation des protocoles et laisse penser que tout protocole devrait passer.

Le refus de nous fournir (40% ; n = 10) un exemplaire de consentement révisé par les CER est aussi un mauvais indicateur qui met en doute le sérieux, la clarté de la mission fondamentale des CER et la compétence même de ces comités dans l'analyse des dossiers et l'accomplissement de leurs tâches.

« Le comité veille au respect de la liberté des choix des patients et regarde comment le médecin, investigateur de la recherche fera connaître l'objectif de cette recherche, la méthodologie utilisée, la durée de l'expérimentation, les bénéfices attendus, les contraintes et risques prévisibles, le droit de refuser ou de se retirer à tout moment <sup>133</sup>».

MOUTEL, Grégoire. Actualisation sur les enjeux éthiques et l'encadrement de la recherche biomédicale en France, depuis la loi de 2004. Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale, faculté de médecine, Paris Descartes, 2007.

#### 2. Exemples

### a. L'absence du consentement facilite la tâche

Un essai clinique multicentrique, multinational, randomisé, à double aveugle, contrôlé par placebo, à trois bras parallèles, étudie la sécurité et l'efficacité de 300-900 mg d'abetimus sodium chez les patients atteints d'une néphropathie lupique. LJP 394-90-14. Il s'agit d'un nucléotide anti-lymphocyte B qui n'a pas reçu l'approbation de la FDA, car les résultats n'étaient pas probants. Il diminue les anticorps antinucléaires chez les sujets sains et ceux atteints de lupus. Les investigateurs voudraient l'utiliser chez des patients atteints de lupus compliqué de néphropathie, maladie grave traitée par de fortes doses de cortisone ou de cyclophosphamide dont les résultats sont souvent aléatoires avec un risque élevé d'aboutir à une insuffisance rénale terminale. Il existe un consentement éclairé et une promesse de soins en cas de complications ainsi qu'une police d'assurance<sup>134</sup>.

Un comité d'éthique a revu extensivement le consentement et l'a adapté pour répondre aux normes en vigueur à l'hôpital. La veille éthique et la transparence des pratiques exigées par ce centre n'ont impliqué aucun malade dans ce protocole. Par contre, dans un autre centre aux exigences plus flexible, nous avons noté un nombre considérable de malades enrôlés dans cette étude menée en double aveugle contre placebo dans le contexte d'une maladie sévère. Nous concluons que le consentement révisé, adapté et écrit est la preuve tangible que le patient a été informé et qu'il a librement consenti.

<sup>&</sup>lt;sup>134</sup> Archives du CER1 libanais.

Mais nous connaissons les limites d'un tel document surtout dans sa forme initiale comme préparé par le promoteur. Moutel confirme « qu'il est riche de non dits ». Un formulaire parfait ne correspond pas nécessairement à une bonne recherche surtout s'il n'y a pas de démarche permanente de questionnement durant son déroulement. La spécificité du consentement dans le cas d'essai de Phases 1 et 2 réside dans le risque de mal évaluer les avantages et les inconvénients raisonnables de la recherche par les patients dont la maladie est très avancée. D'où la nécessité de bien structurer le processus du consentement volontaire et de bien signaler les procédures d'arrêt ou de retrait.

## b. Exemples de refus ou de modifications

Plutôt que de refuser immédiatement un projet, le comité peut demander aux chercheurs de revoir leur projet, en tenant compte des explications du comité.

<u>Exemple</u> 1 : Le comité d'éthique a revu le protocole N° 239 : Association ezetimibe-atorvastatin. Certains membres ont relevé que selon les dernières études, il n'est pas sûr que les patients puissent s'en tirer sans risques. Le comité voudrait que le consentement éclairé tienne compte de ces *incertitudes* de façon plus précise et obtenir une copie de la police d'assurance avant de donner un accord définitif.

Le comité dans sa réponse à l'investigateur a choisi un terme vague « *incertitude* » pour ne pas influencer le médecin investigateur afin que celui-ci trouve lui-même les arguments nécessaires pour convaincre le comité lors de la re-soumission de son dossier.

<u>Exemple 2</u>: Le comité d'éthique a revu le Protocole  $N^{\circ}$  238 bis : Statut nutritionnel des enfants préscolaires irakiens au Liban. Il a émis certaines réserves sur ce protocole pour plusieurs raisons :

- L'échantillon choisi dans un milieu de confession religieuse déterminée ne représente pas la population globale des réfugiés.
- L'état de précarité dans lequel vivent ces familles rend leur liberté de choix très aléatoire.
- Le comité se demande s'il n'y a pas d'autres moyens de mesure de l'état
   nutritionnel chez des enfants sans avoir recours à des prises de sang.
- L'accord de la direction de l'hôpital serait souhaitable pour la prise en charge des enfants nécessitant des soins, etc. [...].

Le comité pourrait modifier sa position au cas où l'investigateur lui apporte des éléments nouveaux : modifications du protocole, justifications des propositions, etc..

### 3. Limites du consentement

Presque la moitié des CER libanais (n = 19) éprouvent une difficulté à conduire l'information, et à préciser à quel niveau elle doit être énoncée. Une enquête américaine 135 a ainsi souligné les difficultés de communication entre le médecin et le malade comme suit : 42% des médecins impliqués dans un essai disent ne pas savoir quel niveau d'information souhaite le malade. Une autre enquête, menée auprès de 29 patients cancéreux, sur l'information retenue par les malades dans des essais de Phase III, révèle une mémorisation insuffisante pour un tiers d'entre eux, et parfois même, l'incompréhension de l'essai thérapeutique 136.

En 1995, une étude aux Etats-Unis a montré que 85% des patients qui entraient dans un essai de Phase 1 en cancérologie pensaient en tirer un bénéfice. Les malades ont peur d'une répercussion négative sur leur relation avec le médecin qui propose la recherche et parfois ne se sentent pas libres de choisir.

Notre enquête a démontré que deux essais ont été faits en Phase II avec des enfants. Le consentement a été signé par les parents mais l'idée d'informer les enfants à l'âge de comprendre n'a jamais été soulevée. La loi française souligne que le mineur doit donc à titre individuel être pleinement informé. Les parents ou tuteurs autorisent le traitement. Ils sont responsables du mineur mais ne peuvent pas l'utiliser au profit de la recherche.

<sup>&</sup>lt;sup>135</sup> LEVINE, R.J. Ethics of Clinical Trials-Do they help the patient? Cancer, 1993, 72, 9, pp. 2805-2810.

<sup>136</sup> MOUTEL, Grégoire. Informations des patients cancéreux sur la stérilité induite par les traitements stérilisants et sur l'autoconservation de sperme. Press Med 1994, 23, 36, pp. 1637-1641.

### E. Pharmacovigilance

Un traitement qui a été validé n'est pas pour autant valide une fois pour toutes. Il faut assurer une surveillance des résultats des traitements à long terme. L'incidence des effets indésirables (EI) chez les patients hospitalisés avoisine les 6,7% dans les hôpitaux américains. Cette situation est comparable à celle que l'on a constaté en France en 2004 où une enquête nationale a montré que les événements indésirables graves occasionnent 3 à 5% de l'ensemble des séjours hospitaliers. Les deux tiers de ces effets indésirables apparaissent suite à une prise en charge médicale en ville, le tiers restant est consécutif à une hospitalisation antérieure. Selon les lois françaises de santé publique, les effets indésirables graves des médicaments qui conduisent à une hospitalisation, un prolongement d'hospitalisation ou à un handicap, doivent faire l'objet d'une notification spontanée par le médecin traitant auprès du centre régional de pharmacovigilance. Ce système de *notification spontanée* permet de suivre l'impact des nouveaux médicaments sur toute la population traitée ayant reçu le médicament en cause. On peut ainsi mieux détecter et identifier les EI rares en élargissant le nombre de personnes traitées et également les EI dus à des situations non intégrées dans les essais cliniques préalables à toute nouvelle autorisation de mise sur le marché.

On est donc face à un système de surveillance en continu des médicaments, appelé *pharmacovigilance*, quelle que soit l'historique du médicament. Ce système a pour but de mieux connaître les EI médicamenteux afin d'optimiser la pharmacothérapie et d'atténuer l'incidence des effets iatrogéniques.

La pharmacovigilance est à la fois un système de collecte d'informations sur les médicaments.

C'est une veille orientée sur les effets inconnus ou indésirables de médicaments, et sur l'information sur les médicaments.

Pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments, la loi française établit des directives à suivre par l'investigateur et le promoteur pour assurer la notification du comité de protection des personnes, et devant les EI graves, à l'Afssps qui devrait être informée des nuisances survenues en France ou en dehors du territoire national dans un délai de sept jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Il n'existe pas au Liban une institution officielle chargée de collecter les effets indésirables des médicaments, du fait que 90% des médicaments disponibles sur le marché libanais sont importés, essentiellement en provenance des pays de l'Union européenne et du Canada. Le suivi des effets secondaires locaux et internationaux est exigé par 70% (n = 10) des CER libanais pour revoir leur avis favorable. Toutefois la procédure manque et dépend du médecin investigateur et de l'industrie pharmaceutique.

Dans les grands centres hospitalo-universitaires, il existe des systèmes de collecte des informations concernant les EI mais celles-ci restent à usage interne.

« ... A [l'Hôtel-Dieu de France], il y a un système de pharmacovigilance. Les pharmaciens de l'HDF ont cette fonction au niveau de tous les services. Pour faciliter la tâche, nous avons six résidents en pharmacie qui sont répartis dans les services correspondants. Ils étudient au jour le jour chaque prescription faite par les médecins, revoient le dossier du malade, surveillent l'efficacité et consignent les effets indésirables aidant par la suite à la correction de la posologie, si nécessaire 137 ».

Le règlement intérieur du CER du même hôpital mentionne dans son article six que « l'investigateur est tenu de prévenir immédiatement le Président du Comité d'un éventuel incident au cours de l'essai, de l'informer de la date effective d'achèvement de cet essai et, de manière très succincte, de ses résultats » <sup>138</sup>.

Pourtant l'hôpital n'est pas obligé de communiquer les informations recueillies, et d'ailleurs il ne le fait pas, ni au ministère de la Santé ni à l'OMS, ni même aux autres comités d'éthique du pays par absence de toute coordination. « Les effets nocifs ne sont pas diffusés aux autres hôpitaux ni à une autorité compétente qui d'ailleurs n'existe pas. Quand il y a un El chez un malade, c'est le médecin traitant qui est avisé. Il n'y a pas d'autorité au Liban à qui rendre des comptes puisqu'il n'existe pas de veille sanitaire comme en France <sup>139</sup>».

<sup>&</sup>lt;sup>137</sup> Cf. Annexes: Interview no 10 en date du 11 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>138</sup> Règlement intérieur d'un CER libanais.

<sup>&</sup>lt;sup>139</sup> Cf. Annexes: Interview no 10 en date du 11 septembre 2008.

Les industries pharmaceutiques appliquent la même politique. Les industriels, qu'ils soient locaux, arabes ou européens, possèdent leur propre système de collecte des EI mais aucune transmission de cette information en provenance du marché libanais n'est réalisée en dehors de leurs propres institutions.

De plus, la notification spontanée, autrement appelée *la déclaration obligatoire* des effets indésirables (EI) des médicaments ne s'applique pas aux médecins libanais. Par contre, les informations concernant les EI en provenance de l'extérieur sont diffusées par les producteurs concernés et les retraits se sont faits de manière convenable jusqu'à présent.

Il est important de souligner le caractère local inhérent au bon fonctionnement de la pharmacovigilance. Certains EI peuvent être dus à un polymorphisme génétique particulier ou à des pratiques médicales locales, voire même à des interactions avec l'alimentation du pays. Notre système est incomplet puisque nous diffusons au Liban des informations sur les EI recueillies ailleurs sans pratiquer à notre tour une surveillance locale.

En 2002, la faculté de pharmacie de l'Université libanaise (UL) a entamé un projet de collecte d'information sur les EI au Liban. L'équipe a publié plusieurs articles nationaux et internationaux sur l'importance de la mise en place d'un système national de pharmacovigilance. L'activité a été officialisée par le décret ministériel N° 13370 promulgué en 2004 créant un centre de recherche sur les EI au Liban au sein de la faculté de pharmacie de

l'UL ayant pour mission la surveillance des EI des médicaments et l'entraînement du corps médical et pharmaceutique libanais aux nouvelles pratiques de pharmacovigilance<sup>140</sup>.

Selon les dirigeants du centre des études multicentriques de pharmacovigilance sont menées afin de suivre l'incidence des effets iatrogènes sur un échantillon de la population libanaise dont les 19 CER que nous avons interviewés ne semblent pas faire partie. D'où la nécessité de cet état des lieux.

La loi n'a pas invité les autres universités privées du Liban à se joindre à ce centre, ce qui a exclu les centres hospitaliers universitaires du Liban (CHU) d'un travail vital vu l'absence réelle d'un véritable CHU propre à l'UL (Université d'Etat). L'Ordre des Médecins ignore l'existence de ce centre quant à l'Ordre des Pharmaciens il ne signale aucune coopération effective. Notre enquête a pu démontrer que 90% des CER libanais (n = 19) et aucune firme pharmaceutique (n = 14) menant une activité de recherche ne sont au courant de son existence. Aucune trace d'un système de collecte de données institué par le centre de pharmacovigilance de l'UL n'a été retrouvée dans les hôpitaux.

« Le ministère n'a aucun rôle, mais j'ai essayé moi-même de le promouvoir <sup>141</sup>». Tous ces facteurs ont affecté la crédibilité et la productivité de ce centre. De ceux qui étaient contactés on note l'affirmation suivante « nous n'avons plus été contactés comme nous n'avons plus entendu parler de ce centre <sup>142</sup>».

<sup>&</sup>lt;sup>140</sup> Pr. KASSAB, Issam. Directeur du centre de pharmacovigilance de l'Université Libanaise. Entretien le 02 juillet 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>141</sup> Cf. Annexes: Interview nº 11 en date du 10 septembre 2008.

<sup>142</sup> Cf. Annexes: Interview n° 10 en date du 11 septembre 2008.

« Pas de pharmacovigilance [ni de contrôle pharmaceutique au Liban] », affirme le ministre de

la Santé et d'ajouter, « ceci n'est pas rassurant 143-144 ».

F. Pratiques applicables à l'importation et la circulation des médicaments

Des exigences et mesures bien claires du code français de la santé publique relatives à la

recherche biomédicale sont périodiquement remises à jour. Les textes donnent des principes

généraux puis élaborent toute la procédure depuis la composition d'un CPP, la revue des

protocoles, le suivi, le fichier national, l'assurance, l'aspect financier jusqu'aux dispositions

générales applicables à la fabrication et à l'importation de tout médicament. Cette chaîne

constitue un atout global pour une meilleure sécurité de la personne.

Le texte libanais sur ce sujet inclus dans la loi d'exercice de la profession de pharmacie

date de 1950. La loi Nº 367 a été révisée et votée par le Parlement libanais en 1994.

« Il est interdit d'importer des médicaments sans autorisation du ministère de la Santé » (article

54). Une demande doit alors se faire auprès de la commission technique présidée par le

directeur général du ministère de la Santé qui compte parmi ses membres les chefs du

département de pharmacie au ministère de la Santé publique, les chefs des services d'inspection

et d'importation au ministère de la Santé, deux membres délégués par l'OML, dont l'un est

<sup>143</sup> Cf. Annexes : Interview n° 12 en date du 16 août 2008.

<sup>144</sup> Cf. Annexes: Interview n° 3 en date du 15 septembre 2008.

190

professeur de médecine et l'autre professeur de pharmacologie, ainsi que deux représentants de l'Ordre des Pharmaciens dont l'un est professeur de sciences pharmaceutiques.

L'article 55 de la même loi donne aux centres hospitaliers universitaires du pays le droit d'importer les médicaments dont ils ont besoin pour la recherche et l'enseignement et qui ne sont pas disponibles sur le marché local. Les hôpitaux qui bénéficient de cet article seront déterminés par arrêté du ministre de la Santé publique.

En l'absence de cet arrêté identifiant les hôpitaux universitaires ayant le droit d'importer le médicament destiné à l'expérimentation, le contrôle n'est assuré que par la conscience du ministre en charge.

«... Etant ministre de la Santé publique, [chargé de valider les projets proposés], j'ai interdit toute importation de médicaments consacrés aux essais cliniques sans ma signature préalable. D'autant plus que les médicaments consacrés aux essais cliniques n'ont pas de réglementations propres au Ministère». 145

Pour importer le médicament en question, il est traditionnel que la firme pharmaceutique aborde un médecin exerçant dans un centre hospitalier « dit » universitaire et discute avec lui d'un protocole. Le dossier préparé par l'industriel est ensuite soumis au comité d'éthique de l'établissement universitaire. Dès l'avis favorable, la direction de l'hôpital fait une demande

<sup>&</sup>lt;sup>145</sup>Cf. Annexes: Interview n° 11 en date du 10 septembre 2008.

auprès du ministre de la Santé qui est la seule autorité compétente pour trancher à ce propos. La décision est fonction de la conscience du ministre, de sa formation et de sa propre vision.

« L'avis de la commission technique en charge n'est pas du tout indispensable 146».

Cette dérive permet la circulation et la commercialisation de médicaments non enregistrés ou destinés à la recherche dans les centres « dits » universitaires où ailleurs. Il est ainsi devenu facile de trouver un médicament expérimental importé au nom d'un CHU – après avis favorable du CER correspondant – dans d'autres hôpitaux non universitaires ou des cliniques privées utilisé dans un essai clinique promu par l'industriel, et ce après avoir été introduit sur le territoire national sans l'autorisation et la veille du CER hospitalier universitaire qui en avait fait la demande initiale.

### G. Qualité éthique de la légitimité des travaux des comités d'éthique (CER)

Nous avons étudié la bonne application des recommandations qui soulignent la nécessité d'une évaluation multifactorielle prenant en compte non seulement le consentement, mais aussi toute une série d'éléments qui caractérisent la qualité éthique d'un essai ; ceux-ci permettent d'optimiser la protection des personnes par l'investigateur et le promoteur sous la supervision des comités d'éthique et l'établissement où se déroule la recherche. La présence d'un comité d'éthique rassure le plus souvent les malades et la communauté qui l'entoure mais seule la veille exercée par ces comités et secondée par toute personne concernée (investigateur, établissement et promoteur) sert à renouer la confiance fragilisée entre le médecin et la société.

<sup>&</sup>lt;sup>146</sup>Cf. Annexes. Interview n° 12 en date du 16 août 2008.

Les trois critères les mieux respectés (> 70%) étaient les critères 2, 8 et 10. Le recueil du consentement doit se concentrer sur l'analyse de la clarté de l'information, la capacité des sujets à comprendre, et les exceptions à la règle surtout quand il s'agit de sujets vulnérables.

« L'importance de ce consentement est qu'il constitue une preuve que le patient a reçu toutes les informations nécessaires avant tout acte médical, chirurgical et/ou de recherche 147».

Le déficit inaugural de notre échantillon en ce qui a trait au consentement, élément primordial d'ordre philosophique, juridique et éthique, n'est pas du tout rassurant surtout quand il s'agit de Phases II et III, comme en témoigne notre analyse, et va à l'encontre des nombreux textes émis depuis Nuremberg (1947). L'autonomie, dans ses versions<sup>148</sup> anglo-saxonne ou celle des Lumières en France, est sensiblement affectée au pays des cèdres.

L'évaluation préalable du rapport bénéfice/risque individuel et collectif doit être exposée aux personnes et indiquer le degré de risque. La discussion ouverte avec les personnes concernées montre le besoin de s'entraîner à aborder clairement ce point et à calculer ce rapport. C'est une tâche liée à une difficulté à porter des jugements précis<sup>149</sup>. Le bénéfice collectif résulte du fait qu'une recherche aide à accroître le savoir et à favoriser une meilleure santé. L'avantage est individuel lorsque le sujet peut bénéficier de la recherche. Le risque qui peut être physique, psychologique, social, légal ou économique fait référence au principe de bienfaisance. Peut-on s'acharner sur ce calcul, d'emblée difficile, sans le minimum requis

<sup>&</sup>lt;sup>147</sup> Cf. Annexes: Interview n° 7 en date du 08 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>148</sup> MOUTEL, Grégoire. Le consentement éclairé. <a href="http://www.ethique.inserm.fr">http://www.ethique.inserm.fr</a> //

<sup>&</sup>lt;sup>149</sup> DOUCET, Hubert. L'éthique de la recherche. PUM, 2000, p. 79.

exprimant cette bienfaisance ? L'attachement au consentement est un indicateur de la bonne maîtrise de ce rapport.

Le consentement qui doit être libre, éclairé et exprès impose de fournir au patient une information particulièrement détaillée d'où le besoin de le disséquer avant et au cours de l'expérimentation. Ceci émerge d'une bonne maîtrise du protocole et des possibles biais et fraudes.

Les méthodes manquent pour l'estimation du rapport bénéfice/risque et nous rapportons en annexe 5<sup>150</sup> deux tableaux qui serviront de référence. « La norme du risque minimal se définit de la façon suivante : lorsque l'on a toutes les raisons de penser que les sujets pressentis estiment que la probabilité et l'importance des éventuels inconvénients associés à une recherche sont comparables à ceux auxquels ils s'exposent dans les aspects de leur vie quotidienne reliés à la recherche<sup>151</sup>».

Le respect de la clause d'équivalence est a priori indispensable pour que tout essai comparatif soit qualifié éthique. L'esprit des firmes pharmaceutiques d'avoir un échantillon « pur » domine surtout dans les essais de Phase III. Avoir recours à des personnes « pures » – c'est-à-dire ne présentant qu'une seule pathologie – pour répondre à une question précise ne correspond pas toujours au monde réel de la pratique quotidienne de la médecine.

150 DOUCET, Hubert. L'éthique de la recherche. PUM, 2001, p. 80.

Enoncé de politique des trois conseils, éthique de la recherche avec des êtres humains, Ottawa, 1998. <a href="http://www.nserc.ca/programs/ethics/français/policy.htm//">http://www.nserc.ca/programs/ethics/français/policy.htm//</a>

30% des CER libanais n'ont pas mis en application une surveillance continue. Et même quand la volonté de surveillance des protocoles existe (70%; n = 10), les CER trouvent qu'il est très difficile de l'accomplir parce que cette procédure dépend du médecin investigateur qui peut ne pas rapporter des faits nouveaux survenant en cours d'expérimentation et mettant en jeu le consentement qui avait été requis avant la survenue de la nouvelle donnée.

Autre lacune tout aussi flagrante : des règles d'arrêt précoce pour des raisons éthiques n'existent pas dans 60% de l'échantillon. Le fait de prévoir les éléments susceptibles de conduire à l'arrêt de l'essai est un élément de qualité. L'arrêt peut aussi intervenir à cause du fait d'événements imprévus ou d'une efficacité accrue et certaine qui autorise un arrêt précoce pour le bénéfice de tout un chacun.

La composition des CER libanais est caractérisée notamment par (i) l'influx accru de médecins estimé à 71% et qui dépasse de 20% la moyenne internationale<sup>152</sup>, (ii) la nomination de membres du CER par la direction de l'hôpital, (iii) la présence d'au moins un directeur général ou médical ou le président du conseil médical, (iiii) le droit de vote assigné au membre de comité impliqué dans un protocole. Toutes ces « spécificités » permettent de conclure que l'indépendance des CER libanais au moins vis-à-vis des investigateurs est en jeu.

<sup>&</sup>lt;sup>152</sup> Etablir des comités de bioéthiques, guide n° 1, Unesco, 2005, pp. 43-56.

Les essais cliniques déclarés par 64% des grandes firmes pharmaceutiques internationales au Liban sont au nombre de 97 dont 76,3% menés en multicentres et initiés directement par l'industrie pharmaceutique « sans oublier que les firmes ne déclarent pas tout 153 ».

Seuls 23 (23,7%; n = 97) essais cliniques sont reconnus comme IST subventionnés partiellement ou complètement par les firmes pharmaceutiques. Les données collectées des hôpitaux ont pu identifier 94 essais dont 90,4% étaient industriels et s'effectuaient en multicentres. Seuls 9,6% (n = 94) sont déclarés unicentriques, non industriels, subventionnés surtout par les universités. Suite à nos entretiens avec les membres des comités d'éthique et plusieurs de nos confrères investigateurs nous avons pu tirer les constatations suivantes :

- (i) la mauvaise compréhension des protocoles et l'ignorance de la classification et de l'enchaînement expérimental sur l'homme jusqu'à mettre en doute notre référence aux normes internationales adoptées.
- (ii) l'absence de registres et d'archives pouvant servir de référence pour clarifier ces résultats.
- (iii) le déroulement d'un nombre d'essais cliniques dans les cabinets privés des médecins sans avis des CER ou du comité scientifique de l'OML (74 essais multicentres déclarés par les firmes devraient corréler à plus d'essais collectés des hôpitaux).

<sup>&</sup>lt;sup>153</sup> Réponse d'une firme pharmaceutique à notre questionnaire.

« On ne peut pas faire des recherches dans des cabinets privés. On ne peut travailler qu'à travers des institutions. Pour les relations individuelles il faut l'autorisation de l'Ordre des Médecins, du comité scientifique <sup>154</sup>».

Un même projet est réalisé dans différents centres et le seul garant de la coordination est le promoteur industriel. Il n'existe aucune communication entre les différents CER et leurs avis ne sont donc pas diffusés aux autres. La forme du consentement adoptée après modification dans un CER peut ne pas être la même dans un autre établissement. Le procédé en vigueur consiste à présenter un protocole à un CER hospitalier universitaire local reconnu et à obtenir son accord concernant le projet qui est ensuite soumis au ministre de la Santé pour garantir l'importation des médicaments. La dérive qui s'ensuit voit les médicaments circuler dans d'autres centres, voire même des cabinets privés, sans la surveillance du ministère en charge ou du CER principal qui a foumi l'argument essentiel à cette procédure. En l'absence de tout contrôle ou veille exercés par l'Etat, le promoteur industriel est doté d'un avis éthique d'un CER libanais qui garantit sa légitimité devant les autorités du pays d'origine.

41,5% (n = 94) des essais dont dix en Phase III et huit en Phase II s'effectuent dans des hôpitaux ayant des scores éthiques au-dessous de la moyenne des scores globaux des CER. Autrement dit, les personnes impliquées ne sont pas protégées.

Tuech a démontré que la qualité éthique de 30% des essais de Phase III traitant de cancérologie, publiés entre 1999 et 2001 dans quatre périodiques médicaux hebdomadaires internationaux de langue anglaise, était décevante et que les auteurs ne respectaient pas les

-

<sup>&</sup>lt;sup>154</sup> Code Libanais de déontologie médicale, article 30, alinéa 3.

critères réglementaires et légaux (consentement éclairé et accord préalable d'un comité d'éthique)<sup>155</sup>.

Il soulève de même que « la vie d'un essai clinique s'étend de sa conception à sa publication ». L'analyse du répertoire du Journal médical libanais (JML), seule revue officielle et indexée dans ce domaine au Liban, montre uniquement la publication de trois essais comparatifs étiquetés comme IST depuis 2005. Vu les exigences strictes des éditeurs de revues médicales internationales, notre estimation du nombre d'essais cliniques publiés hors du JML nous paraît quasi insignifiante. Et « la non publication de l'étude peut rendre l'expérimentation inutile » car le souci de transparence doit dominer à toutes les étapes d'un essai. Sans revenir au contenu des textes internationaux, nous allons nous limiter aux recommandations du CCNLE qui prône « la nécessité de publier rapidement les résultats des essais 156 » même si ceux-ci s'avèrent négatifs.

Devant ces faits, que peut-on dire des essais réalisés au Liban ? Quel patient accepterait de prendre des risques en étant clairement informé que l'expérimentation qu'on lui propose est inutile ? Et quoi de neuf sur le rapport bénéfice/risque après les données du chapitre *II.II* éclairant ce point critique ? Pour quel bénéfice le malade doit-il assumer le risque ? J'ai rencontré en 2004, cinquante-sept ans après Nuremberg et dix ans après le code de déontologie médical promulgué au Liban, un jeune cousin malade qui était « le cobaye » d'expériences pharmaceutiques menées dans le cabinet hospitalier universitaire d'un investigateur chevronné

<sup>&</sup>lt;sup>155</sup> TUECH, Jean-Jacques. Utilisation de la qualité de vie dans les essais de phase III en cancérologie : qualité méthodologique et éthique, DEA d'éthique médicale et biologique, 2001-2002, p. 2-58.

<sup>&</sup>lt;sup>156</sup> CCNLE. Recommandations sur les essais cliniques. Rapport annuel, 2001-2002, p. 50.

évaluant une dose élevée d'un anti-épileptique de nouvelle génération pour une crise complexe secondairement généralisée déjà sous polythérapie. Le malade était enrôlé à ses frais dans l'étude depuis neuf mois sans consentement, même verbal. Il m'a suffi d'introduire le malade auprès de mon confrère pour faire baisser dans un cours délai les doses de 900 mg jusqu'à 250 mg, dose mondialement utilisée dans une telle situation.

« On pouvait parler de cobayes, que les officines d'essais supportés par des médecins travaillaient sans aucun contrôle, ni pour ce qui concerne la qualité scientifique des protocoles, ni quant à leur suivi, ni aux conditions financières qu'elles mettaient dans la balance [...]<sup>157</sup>».

### H. Placebo et tirage au sort : Réticences culturelles

Les réticences d'une culture ne sont pas automatiquement transposables à d'autres cultures. Le principe du tirage au sort et de l'attribution au hasard des stratégies thérapeutiques indépendamment de la molécule à tester (placebo ou ancien médicament) est rejeté par l'ensemble (84,3%; n=70) des malades interrogés.

Les entretiens semi-directifs ont pu collecté les avis du milieu professionnel et des chefs des communautés religieuses face à ces détails méthodologiques. Les uns trouvent que le **tirage** au sort est nécessaire comme méthode<sup>158</sup> ne comportant de grands risques<sup>159</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>157</sup> BENASAYAG M, COMTE-SPONVILLE A et al. De Nuremberg à la loi Huriet : Essais thérapeutiques et recherche médicale, ellipses, 2001, p. 65.

<sup>&</sup>lt;sup>158</sup> Cf. Annexes: Interview n° 13 en date du 30 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>159</sup> Cf. Annexes: Interview nº 14 en date du 03 septembre 2008.

S'il existe un substitut meilleur, qu'on le suggère, il sera le bienvenu<sup>160</sup>; toutefois d'autres trouvent que le choix doit être entre deux modèles acceptés pour une certaine maladie. Il ne faut pas que le choix soit entre un cas connu utile et un cas connu inutile<sup>161</sup>. Le système du tirage au sort n'est pas équitable. Est-il possible de priver les gens du traitement efficace et réussi ? Cependant il est à noter qu'au Liban, les études randomisées sont très rares.

L'idée du **placebo**, très complexe, continue à être source de débat, partout dans le monde. Elle est refusée par 78,6 % des malades en présence d'un ancien traitement accepté. Ce chiffre se réduit à 68,6% s'il n'y a pas de traitement déjà existant. « Je suis contre le placebo qui trompe ou endort l'homme psychologiquement et l'illusionne sur l'efficacité du traitement lé l'163 il « Nous sommes contre la tromperie lé . Son utilisation n'est plus favorisée et considérée comme immorale le l'Ous prenez deux malades qui ont la même maladie, vous traitez l'un et pas l'autre ? » lé Et l'éthique dans tout cela!

D'autres sont au contraire favorables à cette méthode et affirment même que le placebo est totalement connu et légal. Enfin, un troisième groupe pense que si la maladie est à son paroxysme et qu'il n'y a vraiment pas d'espoir ou de progrès possible, on peut opter pour un

<sup>&</sup>lt;sup>160</sup> Cf. Annexes: Interview n° 05 en date du 28 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>161</sup> Cf. Annexes: Interview n° 08 en date du 21 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>162</sup> Cf. Annexes: Interview n° 04 en date du 01 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>163</sup> Cf. Annexes: Interview n° 02 en date du 03 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>164</sup> Cf. Annexes: Interview n° 13 en date du 30 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>165</sup> Cf. Annexes: Interview nº 14 en date du 03 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>166</sup> Cf. Annexes: Interview nº 15 en date du 08 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>167</sup> Cf. Annexes: Interview n° 08 en date du 21 août 2008 & Interview n° 09 en date du 28 août 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>168</sup> Cf. Annexes: Interview n° 03 en date du 15 septembre 2008.

placebo à condition d'informer le malade et de ne pas mentir. On ne peut pas expérimenter à

l'infini sur le corps humain 169.

La réaction de la société se divise alors entre le refus, l'acceptation et le « noui » entre ses deux

impératifs qui conditionnent l'usage du placebo.

Nous soumettons donc les résultats obtenus à la réflexion de nos collègues et à tous ceux

qui s'intéressent aux droits de l'homme et à sa protection.

<sup>169</sup> Cf. Annexes: Interviews n° 01, 11 & 9.

### Chapitre VI

#### **CONCLUSION**

La participation d'êtres humains aux essais cliniques reste un moyen essentiel d'acquérir des informations scientifiques et de contribuer aux progrès de la médecine voire de la science.

Bien que, les chercheurs soient censés protéger, et non exploiter, leurs patients, leurs clients et tous les participants à la recherche, il est certain qu'un garde-fou contre les abus est central. Pourtant, bien que nécessaire, ce garde-fou interne ne suffit pas. Il doit être complété par des sauvegardes externes, tant formelles (lois et réglementations) qu'informelles (pressions des pairs et des patients), dans le but de créer des obligations et d'instituer des sanctions.

Les comités d'éthique de la recherche au Liban se sont positionnés comme une aide aux chercheurs et aux promoteurs. Cette régulation est plutôt permissive, comme en témoigne le peu d'avis favorables dans l'ensemble des centres par rapport au nombre de protocoles réalisés. Les enjeux sur l'avenir des recherches sont majeurs, puisque l'avis délivré par le CER n'a pas à être confirmé par aucune autorité supérieure sauf dans le cas d'essais cliniques nécessitant une importation de médicaments. A ce stade, c'est la conscience du ministre en charge qui prime. L'absence d'un système de pharmacovigilance ou d'une autorité compétente de sécurité sanitaire des produits de santé aggrave l'implication de ce type de recherche sur la personne humaine.

L'expertise scientifique au sein des comités, notamment au niveau de la méthodologie statistique ainsi que les critères employés dans la détermination des avis éthiques posent problème.

La multiplicité des CER institutionnels au Liban, et en l'absence de toute coordination au niveau national, risque d'avoir des retentissements sur les processus d'évaluation du projet scientifique et par conséquent sur la personne impliquée. Le pays doit décider dans quelle mesure il acceptera et soutiendra les investigations cliniques et scientifiques impliquant la participation de ses citoyens.

Si les CER libanais ne se figent pas dans un engagement formel et corporatiste (faible présence de juristes et de chercheurs en sciences sociales, absence totale d'éthiciens et de personnes compétentes en statistiques, procédure administrative sans débat collectif le plus souvent...), s'ils savent éviter les clivages confessionnels et s'inspirer de la métaphysique et du spirituel, s'ils ne se transforment pas en spécialistes de la morale et en protecteurs du dogme religieux mais s'attachent à l'éthique qui dépend de l'acte médical accompli, reflétant une intégrité du facteur religieux dans la vie quotidienne, ils devraient permettre à la recherche médicale du Liban d'améliorer son partenariat scientifique non seulement avec les pays développés mais aussi intranationalement et lutter ainsi contre tout risque d'isolement et d'abus de la personne en sa dignité.

La conception du consentement paraît insuffisante et une éthique de l'information et de ses procédures adaptées au milieu libanais et faites en harmonie avec l'évaluation du rapport bénéfice/risque devient une obligation surtout que 75,6% des Libanais souhaitent mieux connaître leur(s) maladie(s) et les soins à fournir<sup>170</sup>.

Le consentement, noyau de l'éthique et critère principal de protection, est un concept non étranger aux droits religieux et sa mise en œuvre paraît indispensable. Il ne peut être que libre, éclairé, exprès avec une preuve écrite, intangible expression de toute relation fondée sur la confiance.

« Moins il est possible d'obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, plus il est obligatoire de garantir qu'il ne subira aucun préjudice<sup>171</sup>»

Le fait que les chercheurs obtiennent le financement de leurs projets scientifiques sous la condition que ces derniers soient évalués par un CE du pays d'étude a certainement accéléré la création de ces structures dont le rôle dépasse la forme pour aboutir à une double mission qui est celle de protéger l'être humain impliqué dans les projets de recherche, par un modèle adapté au milieu, et de soutenir l'intégrité de cette recherche. La protection n'est assurée qu'en réduisant au maximum les risques de la recherche et l'instrumentalisation des sujets impliqués.

vulnérables, L'Harmattan, 2005, p. 149.

-

Enquête envisagée par notre équipe CUEMB en février 2008. <a href="http://www.ul.edu.lb/">http://www.ul.edu.lb/</a>//Edubioethics.
 RODRIGUEZ-ARIAS David, MOUTEL Grégoire, HERVE Christian. Recherche biomédicale et populations

C'est une mission indispensable pour éviter que l'expérimentation ne se transforme en oppression ou en manipulation du sujet humain.

Notre monde actuel, promoteur de l'individualisme et de l'égocentrisme, subit une crise de profonds conflits de valeurs qui ont modifié le concept de personne humaine. La force de l'idée de partage s'affaiblit par la montée en puissance de l'idée de compétition qui domine la société de consommation et détourne l'homme à ses fins.

Les firmes pharmaceutiques, protégées légalement dans leur pays d'origine par un avis favorable obtenu auprès d'un comité d'éthique hospitalier local, se dirigent souvent sans informer nécessairement ce dernier vers des consultations médicales privées ; ces agissement posent de sérieux inconvénients<sup>172</sup> et nuisent à l'image de la recherche médicale et du médecin dans la société.

Ce comportement est plus facilement accueilli dans un pays comme le nôtre qui ne dispose ni d'un système structuré ni d'un Etat assumant ses responsabilités dans le domaine de la santé.

Sartre ne disait-il pas que « *l'enfer, c'est les autres* » ? Ceci est tout à fait vrai mais il faudrait compléter la citation ou plutôt l'équation en affirmant que « sans les autres, on ne peut vivre ».

<sup>&</sup>lt;sup>172</sup> NESS, Roberta. Influence of the HIPAA Privacy Rule on Health Research. JAMA 2007, 298,18, pp. 2164-2170.

Malgré les améliorations apportées par de rares centres hospitaliers universitaires qui les placent à un niveau acceptable de qualité éthique en recherche biomédicale, au moins en ce qui concerne leurs propres malades, on constate que la permissivité générale et le manque de contrôle sérieux des activités professionnelles relègue le Liban au niveau d'un pays du Sud désorganisé malgré un plateau technique avancé dépassant parfois le monde industriel et les pays civilisés.

La situation de la médecine et des hôpitaux n'est qu'un reflet de la réalité libanaise globale vécue au quotidien. « C'est un pays servile qui adopte la technologie créée par d'autres. C'est un pays utilitaire qui donne des résultats aux autres mais dès qu'on se situe au stade humain et ses soins réels, ça flanche 173».

Il existe cependant un bon nombre de médecins consciencieux soucieux de leurs malades et qui sont vraiment des « *êtres de réponse*<sup>174</sup>» qui, en s'engageant, assument leurs responsabilités au sein d'une communauté de personnes.

Peu de temps après le vote de la loi 2004 sur les droits du malade par le Parlement, d'éminents collègues en contestaient l'utilité en affirmant que « le médecin avait sa conscience pour lui ». Il est vrai que si on pouvait être assuré dans notre société libanaise et l'état actuel du pays que chaque citoyen détermine ses comportements et ses relations avec l'autre selon sa conscience, toute loi serait inutile. Mais que faire en attendant ?

<sup>&</sup>lt;sup>173</sup> Cf. Annexes: Interview n° 01 en date 06 septembre 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>174</sup> HERVE Christian, THOMASMA D. Visions éthiques de la personne. Les Cahiers d'éthique médicale, L'Harmattan, 2001, pp. 101-117.

« La civilisation, ne consiste pas seulement à ouvrir une route et l'asphalter, mais aussi à l'entretenir. L'important ce n'est pas d'acheter des équipements d'imagerie à rayons très avancés, mais c'est de superviser leur utilisation. Le Liban est un pays difficile à classer  $[...]^{175}$ ».

Le débat bioéthique est le meilleur gage de notre humanité. L'éthique semble être le moyen le plus propice de bâtir ensemble, dans ce milieu pluriconfessionnel qui nous réchauffe et tranquillise, une société de dialogue et plus attachée aux droits de l'homme. Il s'agit non seulement de voir à partir de quel seuil on commence à être humain mais de discuter aussi à partir de quel seuil on cesse de l'être.

Vivre et dialoguer en communion avec autrui accroît notre humanité et crée ainsi une culture fondée sur la personne et les droits de l'homme profitant et s'enrichissant au-delà de nos mœurs intercommunautaires qui ancrent notre appartenance à la communauté historique et religieuse.

La loi française dite Huriet Sérusclat de 1988 est une preuve que des personnes d'origines politiques différentes peuvent se retrouver pour penser ensemble la politique médicale et les droits de l'homme<sup>176</sup>.

 $<sup>^{175}</sup>$  Cf. Annexes : Interview nº 05 en date 28 août 2008.  $^{176}$  BENASAYAG M, COMTE-SPONVILLE A. et al. de Nuremberg à la loi Huriet. ellipses, 2001, p. 23.

Toute société mérite la vie et la mort qu'elle prépare. Pour cela, il s'avère indispensable de se doter sans retard de lois et règlements dépourvus de l'impersonnel afin de régir les expérimentations sur l'homme, et veiller sur sa santé et l'entourer de chaleur et de tranquillité pour « le souhait d'une vie accomplie, avec et pour autrui, dans des institutions justes. Ainsi la visée éthique est la vie bonne avec et pour les autres dans des institutions justes<sup>177</sup>.

Est-il vrai qu'au Liban on peut tenter d'améliorer, mais que les progrès ne sont jamais suffisamment satisfaisants ?

La fraude dans tout cela, est-elle le fait de quelques brebis galeuses ? Ou bien n'est-ce que la partie émergée de l'iceberg ?

177 HERVE, Christian. La personne esprit. http://www.ethique. inserm.fr //

## Chapitre VII

# SUGGESTIONS ET RECOMMANDATIONS

- 1. Il faut avant tout trouver des *principes humains communs*. Toutes les communautés semblent s'accorder sur la sainteté et le respect de la vie, ainsi que sur le principe du refus de la violence qu'elles voudraient voir éradiquée tant sur la scène locale que régionale. Les abus auxquels les populations ont été soumises avant et après « Nuremberg » ont abouti à l'élaboration de directives internationales. Plus on s'isole et plus on menace autrui, plus l'éthique « *définie par autrui* » devient indispensable.
- 2. Ces directives internationales (Nuremberg, Helsinki, Manille, etc.) et nationales (code pénal, code de déontologie médicale 1994, lois 2004 sur les droits du malade et tests génétiques, etc.) ainsi que les paramètres de l'éthique médicale et ce qu'ils renferment, doivent être intégrés dans des programmes d'enseignement en éthique médicale. Ils sont à promouvoir dans les facultés de médecine, pharmacie, psychologie, théologie, droit, philosophie, et des sciences de la vie sous forme de cours, de tables rondes et de noyaux de réflexion pour susciter et sensibiliser les étudiants et le corps professoral à la complexité des problèmes soulevés par les sciences de la vie et la biotechnologie.
- 3. Promouvoir les *échanges interuniversitaires* au niveau national afin d'établir une interface de collaboration, recherche de crédits, aides souhaitées pour l'analyse des lois et des normes internationales afin de tirer les valeurs éthiques qui en découlent. Ceci peut-il exister dans un

contexte religieux multiconfessionnel? Sommes-nous capables de trouver des valeurs communes? Qu'est-ce qu'un vrai consentement éclairé au Liban? Quels sont les obstacles culturels et les procédures recommandées pour chaque milieu? Qu'est-ce que l'autonomie des personnes dans un contexte de recherche biomédicale. Est-ce que les cultures sont prises en compte? Les régulations qui doivent être faites sont-elles en mesure de nous apporter un « meilleur vivre » moyen-oriental?

- **4.** Etablir des *cercles de penseurs* à travers le pays pour promouvoir une réflexion à divers niveaux. Faire de même avec les jeunes à partir des lycées. Former des équipes non confessionnelles groupant des représentants de toutes les communautés libanaises pour réfléchir sur des questions essentielles telles que : le but de l'existence, le sens de l'existence et de la personne, la valeur et la relation de la personne avec sa communauté et avec autrui, le prochain est un autre moi-même, le courage d'être, la confiance en soi, l'intégrité de la religion dans la vie quotidienne, l'acte accompli, le concept d'appartenance à ce groupe plus large qu'est la Patrie et son sens unitaire, etc.
- **5.** *Publier les résultats* de ces travaux et diffuser le savoir au grand public et aux professionnels, utilisant toutes les voies de communication possibles. Le rôle de la presse et des médias est particulièrement important dans ce domaine.
- **6.** Organiser des *échanges universitaires internationaux* notamment avec le réseau européen Edubioethics dirigé par le laboratoire d'éthique médicale à l'université Paris Descartes qui regroupe neuf universités européennes et les universités de Cleveland, Montréal et du Liban.

Cette présence libanaise ne sera créditée utile que par une activité de recherche dans le domaine d'éthique médicale. Notre diversité culturelle peut être un atout.

- 7. Promouvoir une prise de conscience de l'Ordre des Médecins du Liban (OML) visant à :
- Créer un programme de formation continue en éthique médicale parallèle à la formation médicale continue.
- Redéfinir les objectifs prioritaires de l'Ordre ; il serait utile de créer un organisme consacré aux seules affaires syndicales.
- Lutter contre la confusion entre les concepts d'éthique médicale, de bioéthique et de déontologie qui sont complémentaires, parce qu'il est impossible de légiférer en éthique médicale et de l'appliquer sans éthique disciplinaire.

Pour cela, l'article 27 du code de déontologie affirme que le médecin doit traiter son patient d'une façon humaine, douce et juste, et lui procurer le soin et l'attention. Ceci n'existe pas par exemple dans la loi des avocats qui se contente de parler de justesse, pour souligner ainsi que l'humanité et la douceur sont des éléments spécifiques à la profession médicale.

- Obliger les nouveaux médecins à participer à une session de formation spécialisée en éthique médicale qui serait clôturée par une évaluation dont la réussite serait une condition indispensable pour aborder une inscription à l'Ordre et par conséquent à la pratique médicale au Liban.
- Appeler le corps médical déjà inscrit à suivre une session spécialisée interactive en éthique médicale utilisant les meilleures compétences et méthodes pédagogiques possibles. Les médecins devraient achever la session au cours d'une période ne dépassant pas les deux années

suivant la date d'adoption de cette recommandation. Pour faciliter la tâche, des sessions obligatoires pourraient être organisées par l'OML dans les établissements hospitaliers. Tout médecin abandonnant ce programme serait privé du droit de participer à des recherches envisagées au Liban ou même de faire partie du comité d'éthique de la recherche de son établissement.

– Inviter les sociétés savantes à consacrer dans leurs activités de formation médicale continue, un temps suffisant à la discussion des questions éthiques soulevées par leur(s) spécialité(s) médicale(s). Ce devoir serait une condition nécessaire pour l'accréditation du programme par le comité scientifique de l'OML.

**8.** Suggérer au *comité scientifique de l'OML* de prendre effectivement et le plus rapidement possible les fonctions qui lui ont été assignées dans l'article 30 du code de déontologie déjà adopté et voté par le Parlement libanais en 1994.

Ce comité est invité avec le conseil de l'OML et la participation officielle et active des universités du Liban en collaboration avec le comité consultatif national Libanais d'éthique pour les sciences de la vie (CCNLE), à prendre une décision courageuse et à nommer une commission indépendante à caractère multidisciplinaire et multisectoriel, reconnue par le conseil de l'Ordre et les ministères de la Santé, de l'Education supérieure et de la Culture et regroupant des scientifiques dont surtout *un spécialiste en éthique et biostatistique* et des non scientifiques. Conçue loin de tout corporatisme médical, religieux ou politique, cette commission serait chargée de coordonner et d'organiser la recherche biomédicale au Liban, d'établir un règlement intérieur de fonctionnement en harmonie avec les recommandations et

directives internationales, de constituer les éléments du dossier à soumettre par le chercheur, de revoir et d'étudier à fond les dossiers soumis, d'évaluer les protocoles, de valider l'activité de tous les comités d'éthique de la recherche (CER) locaux voire même les essais cliniques pratiqués dans les cabinets privés des médecins, et de surveiller le déroulement de l'essai jusqu'à sa publication.

Les membres des CER locaux devraient suivre une formation à plusieurs niveaux dont en particulier celui de l'évaluation et de la qualification homogène du rapport bénéfice/risque qui pose un enjeu au niveau national. Les termes risques « minimaux ou négligeables » doivent être rigoureusement définis afin de déterminer la nature de l'information à transmettre au patient.

Cette commission serait appelée à coordonner l'activité des firmes industrielles notamment en ce qui concerne la pharmacovigilance, l'importation et la circulation des médicaments utilisés dans les protocoles de recherche de Phases I, II et III.

Cet organisme central en coordination avec le département juridique de l'OML devrait pouvoir prendre des sanctions draconiennes contre les dérives de la recherche biomédicale en particulier celles survenant dans les cabinets privés des médecins affiliés à l'OML.

Le CER central devrait également créer un fichier national des essais entrepris au Liban et répertorier les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Il devrait : (i) S'assurer de la qualité des polices d'assurance émises pour la protection des sujets impliqués. Actuellement une police d'assurance est exigée alors que l'analyse du contenu de la police exclut les frais médicaux directs ou indirects qui découlent d'une expérimentation que ce soit par médicament ou par dispositif médical ou chirurgical. (ii) Renforcer les critères de la revue médicale libanaise (JML) en stipulant la non publication d'articles de chercheurs n'ayant

pas reçu au préalable l'avis favorable du CER local et la validation du CER central. (iii) S'occuper de la diffusion du savoir au grand public dans ce domaine et interagir avec les sociétés de malades.

Les firmes pharmaceutiques ne devraient collaborer qu'avec le CER central en ce qui concerne les essais de Phases I, II et III. Aucune activité de ce genre ne pourrait être initiée sur le territoire libanais sans notification et avis du comité central.

**9.** Nous proposons, suite à ces travaux, de réaliser une étude approfondie de la *version du projet de loi relatif aux essais cliniques*. Le CCNLE, en tant que « faiseur de lois », est invité à revoir son projet de loi. Le texte proposé apporte un changement d'ordre administratif. Or c'est une dimension scientifique, académique, spirituelle et métaphysique qu'il faut apporter au CER.

Il faut remédier au déséquilibre de la composition des CER libanais, notamment en ce qui concerne le groupe non scientifique, parce que bien que la méthodologie des essais relève du monde biomédical, l'expérimentation met en jeu des valeurs sociales fondamentales dans la diversité culturelle du Liban qui doivent être explorées et délibérées par des comités d'éthique totalement indépendants.

Il est indispensable et fondamental pour tout comité d'éthique sollicité de bien définir le dossier à soumettre et de s'accorder sur des méthodes d'évaluation et des procédures de surveillance locale et multicentrique, nationales et internationales avant d'émettre tout avis.

Il faut promouvoir l'éthique de la discussion, base du fonctionnement des comités d'éthique et garante du respect des principes d'indépendance et de transparence, et insister sur le fait que tout dossier doit être débattu par la collectivité. Sans cela les avis prononcés n'ont aucune légitimité. Pour assurer une multidisciplinarité réelle avec des personnes de formations

et de langages différents il faut prendre le temps d'amorcer un dialogue, de s'adapter aux valeurs culturelles et d'encourager un débat social dans ce domaine en pleine évolution.

La rémunération des membres des comités doit être inscrite dans les lignes budgétaires du projet de loi. L'éthique s'interpose pour protéger la personne humaine et nécessite de lourds travaux d'analyse, de collectes de données, de documentation bibliographique et de surveillance de tous les protocoles.

Le ministère de la Santé doit renouveler ses expertises et son système de fonctionnement. Seule une bonne administration est capable de gérer les risques et les minimiser. L'urgence de renforcer les structures en charge de l'éthique de la recherche est devenue une priorité dans le monde américain et européen. Les résultats de notre étude sont au Liban les premiers à aller dans ce sens et devraient sensibiliser les décideurs politiques.

Nous espérons que nos propos et remarques permettront de faire avancer la réflexion du CCNLE afin d'apporter les clarifications nécessaires à l'application du projet proposé par les professionnels pour une bonne pratique médicale.

Il serait souhaitable de se pencher sur les textes existants sans omettre le code pharmaceutique de 1994 dans le but de les regrouper après modifications et ajouts nécessaires afin de faire passer un seul projet de loi relatif à la bioéthique abordant toutes les problématiques.

Le CER central proposé devrait se transformer en un institut national pour la protection de l'homme au Liban dédié à l'éthique médicale, à la pharmacovigilance, à la circulation des médicaments et à l'éducation des investigateurs, promoteurs et malades. Cet institut de

recherche géré par plusieurs universités en projet commun serait lié à un procureur général pénal spécialisé dans le domaine de la santé.

La révolution consisterait à « marier » les CER locaux. Dans l'Antiquité, et en l'absence de tout contrôle de l'Etat sur l'expérimentation, c'est à la conscience du médecin qu'incombait la responsabilité de ne pas mettre en danger la vie des malades. Le collègue libanais doit imiter ses pairs d'antan en attendant l'action de l'Etat. Action qui ne peut se produire qu'à travers une bonne information du grand public pour qu'il guide, par sa pression, les gouverneurs vers une législation qui permette à l'homme du Liban de « vivre bien », en toute dignité.

#### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Archives du CCNLE pour les sciences de la vie et de la santé.
- ARKOUN, Mohammed. L'Islam hier-demain. Buchet/Chastel, 1978.
- Arrêté du premier ministre libanais 63/2001.
- BARNETT S, et al. Getting It Right : Being Smarter about Clinical Trials. Plos Medicine, 2006, 3, 6.
- BEECHER, Henri. Ethics and Clinical Research. The New England Journal of Medicine, 1966, 274.
- Belmont Report. http://www.ethique.inserm.fr//
- BENASAYAG M, COMTE-SPONVILLE A et al. De Nuremberg à la loi Huriet Essais thérapeutiques et recherche médicale, ellipses, 2001.
- BERDEU D, ALRIC R, FOURCADE J, HERVE C. Qualité éthique et qualité méthodologique des essais contrôlés randomisés, à partir des études publiées de 1989 à 1992, dans quatre revues internationales. Les Cahiers d'éthique médicale, collection l'éthique en mouvement, L'Harmattan, 1998, 1, p. 117-137.
- BERNARD, Claude. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Flammarion, 1952.

- BERNARD, Claude. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, Garnier-Flammarion, 1966.
- BONDOLFI, Alberto. L'être humain, l'animal et l'environnement. Dimensions éthiques et juridiques. Montréal, Thémis, 1966, p. 13-32.
- BONNET, Doris. L'éthique médicale dans les pays en développement. l'aube, IRD, 2003.
- BOUSTANY, Fouad. La Bioéthique au Liban. Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Rapport Général Annuel, 2001-2002.
- BOUSTANY, Fouad. La Vie et le Corps en Questions : Bioéthique, santé et législation.
   Chroniques, 1996, 9, 10, p. 37-44.
- BOUSTANY, Fouad. Final Report maping bioethics regulation in 16 Arab member Sates in the Unesco. CCNLE, 2008.
- BREZIN, E. Tous les scientifiques sont confrontés à des questions d'éthique. Le Courrier de l'éthique médicale, 2006, 6, 1, p. 10-11.
- BRIBIESCA BENITEZ, L. Editorial Evidence Based Medicine: A new paradigm? Archives of Medical research, 1999, 30, p. 77-79.
- CALLIES, Ingrid. Communication des résultats aux participants de la recherche biomédicale,
   Nouvelles obligations et interrogations en France. La Presse Médicale, Masson, 2003, 32,
   917, 8, p. 917-918.
- CALLIES, Ingrid, MONTGOFIER, Sandrine, MOUTEL, Grégoire, HERVE. Christian.
   Enjeux éthiques des collections d'échantillons humains dans le cadre de la recherche.
   Chroniques, 2004, 4, 2, p. 148-164.

- CCNLE pour les sciences de la vie. Rapport général annuel, 2001-2002, Beyrouth 2003.
- Code of Federal Regulations & ICH Guidelines GCP Reference Guide. Barnett Educational Services, 2004. http://www.barnettinternational.com//
- Code de Nuremberg 1947. http://www.ethique.inserm.fr //
- Code Libanais de déontologie médicale. J.O. n°9, 3 mars 1994.
- Code Pénal Libanais, décret-loi n n°340, J.O. n°45, 16 septembre 1983.
- COLLINS, Anne. In the Sleep Room: the Story of CIA Brainwashing experiments in Canada.
   Toronto, Lester and Ospen Dennys, 1988.
- Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 (J.O.fr.27 avril).
- Directives de Helsinki. http://www.ethique.inserm.fr//
- Directives 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'Europe du 4 avril 2001,
   publiée au Journal officiel des Communautés Européennes du 1<sup>er</sup> mai 2001.
- DOLL, R. Controlled Trials: The 1948 Watershed. British Medical Journal, 1998, n° 317,
   p. 1217-1223.
- DOUCET, Hubert. Au Pays de la Bioéthique, L'Ethique Biomédicale aux Etats-Unis.
   Genève, Labor et Fides, 1966.
- DOUCET, Hubert. L'éthique de la recherche. Les Presses de l'Université de Montréal, 2000.

- Dossier Nord-Sud: Le Dilemme des essais cliniques, La Recherche, mai 2001, 342.
- DUCHANGE N, MOUTEL G, CALLIES I, LEPORT C. Le retour de resultats vers les participants dans la recherche biomedicale. Le Courrier de l'éthique medicale, 2004, 4, 1, p. 20-21.
- DUCRUET, Jean. Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
   Travaux et Jours, 81, 2008.
- DUCRUET, Jean. La bioéthique dans la société pluriconfessionnelle du Moyen-Orient.
   Elsevier, 2005.
- DUCRUET, Jean. Spécificités de la bioéthique au liban. Congrès franco-libanais, Ordre des Médecins, avril 2005.
- DURAND, Guy, DUPLANTIE, Andrée. Histoire de l'éthique médicale et Infirmière.
   Montréal, Les PUM, 2000.
- ELIOTT Carl, ABADIE Roberto. Exploiting a research Underclass in Phase I Clinical Trials.
   NEJM, mai 2008, 358, p. 22.
- EL-SABBAGH Ben Loutfi, Mohamed. La Morale du médecin. Le Bureau Islamique à Beyrouth, p. 76; Cf. droit Canon, Xavier Thévenot, La bioéthique, la Bibliothéque de formation chrétienne, 1989.

- EMIE, Bernard. Résumés du Congrès Ordinal Franco-libanais, avril 2005, p. 11.
- Enoncé de politique des trois Conseils, Ethique de la recherche avec des êtres humains,
   Ottawa, 1998 ; http://www.nserc.ca/programs/ethics/francais/policy.htm//.
- Enquête envisagée par Equipe CUEMB UL, février 2008.
- Essais Thérapeutiques en questions, Les. AFM, Savoir et Comprendre, Mars 2006.
- Etablir des comités de bioéthiques, guide n° 1, Unesco, 2005.
- FAURIEL Isabelle, MOUTEL Grégoire et al. Evaluation du mécanisme de production des avis donnés par les CCPPRB. Thérapie, 2004, 4, 59.
- FAURIEL I, MOUTEL G, DUCHANGE N, CALLIES I. Improving protection for research subjects in France: analysis of regional ethics committees. Elsevier, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2004, 40, p. 312-318
- FISCHER, Nils. National Bioethics Committee in selected States of North Africa and the Middle East. Journal of International Biotechnology Law, 5, 2008.
- FRENCH J.A, KANNER A.M, Abou-Khalil B. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. Continuum, 2007, 13, 4, p. 210-211.
- GANNAGE, Pierre. Le pluralisme des statuts personnels dans les Etats multicommunautaires.
   Bruylant, 2001.
- GARROW, J. Health Watch Award winner. Health Watch, 2005, 56, p. 4-5.

- Guidance for Industry, E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. ICH, April 1996.
- GUIDERDONI, Abd-al-Haqq. Les principes fondamentaux de l'éthique en Islam. Revue d'éthique et de théologie morale, 2001.
- HAVE ten H, Jean M.S, Kirby M. La Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme de l'UNESCO. Le Courrier de l'éthique médicale, 2007, 7, 1, pp. 19-22.
- HERVE, Christian. Visions éthiques de la personne. Les Cahiers d'éthique médicale,
   L'Harmattan, 2001.
- HERVE Christian, THOMASMA D. Visions éthiques de la personne. Les Cahiers d'éthique médicale, L'Harmattan, 2001.
- HERVE, Christian. Ethique, politique et santé. Paris, puf, 2000.
- HERVE, Christian. Fondements d'une réflexion éthique managériale de santé. L'éthique en mouvement, Paris, L'Harmattan, 1996.
- HERVE, Christian. Le progrès médical sur un fil, entre responsabilité et vigilance partagée.
   Le Courrier de l'éthique médicale, 2007, 7, 1, p. 3.
- HERVE, Christian. Les régulations de la recherche médicale : un axe essentiel de recherche en éthique au service de la collectivité. Le Courrier de l'éthique médicales, 2006, 6, 1, pp. 3-4.
- HERVE, Christian. Ethique Médicale ou Bioéthique ? Les Cahiers d'éthique médicale, Paris,
   L'Harmattan, 1, 1997.
- HERVE, Christian. La personne esprit. http://www.ethique.inserm.fr//

 HOERNI, Bernard. Le secret médical confidentialité et discrétion en médecine. Paris, Masson, 1996.

HOERNI Bernard, SAURY Robert. Le Consentement en médecine. Masson, 1998, p. 71-82.

- HILL, A.B. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. Controlled Clinical Trials, 1990, 11, p. 77-79.
- HURIET, Claude. De Nuremberg à la loi Huriet, Essais Thérapeutiques et Recherche Médicale. Paris, ellipses, 2001.
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva,
   CIOMS, 1992, 1993 & 2002.
- JEFFREY Lacasse, JONATHAN, Leo. Serotonin and Depression: A Disconnect between the Adverrtisements and the Scientific Literature. PLos Medicine, 2, 12, 2005.
- JONSEN, Albert. Hippocrates with an English translation. Cambridge, Harvard University Press, 1959.
- JONSEN, Albert. The British of bioethics. Oxford University Press, 1998, p. 127.
- KATZ, Jay. Reflections on Unethical Experiments and the Beginnings of Bioethics in the
   U.S. Kennedy Institute of Ethics Journal, Juin 1994, 4, pp. 85-92.
- KANT, Emanuel. Critique de la raison pratique. PUF 1971.
- KAHN, Axel. Et l'Homme dans tout ça ? Paris, NiL, 2000.

- KRAMER, Barnett. Getting It Right: Being Smarter about Clinical Trials. Plos Medicine, 2006, 3, 6.
- LALLEMANT, M et al. Ethics of Placebo-controlled trials of zidovudine to prevent the perinatal transmission of HIV in the Third World. New England Journal of Medicine, 1998, 338, 12.
- Loi Libanais sur les Droits des malades, n° 574 du 11 février 2004, J.O. n° 09 du 13 février 2004.
- Loi nº 625 Libanais sur les tests génétiques, du 20 novembre 2004, J.O. nº 62 du 25 novembre 2004.
- Le projet de Loi Libanais sur la PMA, CCNLE. Rapport général annuel, 2001-2002, Beyrouth 2003.
- Les Encycliques de JEAN-PAUL II sur les fondements de la morale, « Véritates Splendor »,
   Documentation Catholique, 7 novembre 1993 n° 2080, sur la valeur et l'inviolabilité de la vie humaine, « Evangelium Vitae » (D.C.16 avril 1995 n° 2114).
- LEXCHIN J, BERO LA et al., Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. BMJ, 2003, 326, pp. 1167-1170.
- LEVINE, R.J. Ethics of Clinical Trials-Do they help the patient? Cancer, 1993, 72, 9.
- MAALOUF, Josef. La personne humaine dans l'Eglise Catholique. Visions comparées de la bioéthique. Christian Hervé (Ed.). L'Harmattan, 2008, P. 49.
- MACKLIN, R. Bioethics, Vulnerability and Ethics, Bioethics, 2003.

- MACKLIN, Ruth.After Helsinki: Unresolved Issues in International Research. Kennedy Institue of Ethics Journal, mars 2001, 11, pp. 17-36.
- MARKS, Harry. La Médecine des Preuves. Histoire et Anthropologie des essais cliniques (1900-1990), Paris, Les Empêcheurs de penser en rond, 1999.
- MENINGAUD, J.P. Ethique de la Recherche, 7 février 2005. http://www.ethique.inserm.fr//
- Ministère de la Santé publique et de l'environnement, Arrêté royal du 2 août 1994, dans le moniteur belge, 27 août 1994, pp. 24430-24431.
- MOUTEL, Grégoire. Informations des patients cancéreux sur la stérilité induite par les traitements stérilisants et sur l'autoconservation de sperme. Press.Med. 1994, 23, 36, pp. 1637-1641.
- MOUTEL, Grégoire. Le consentement éclairé. http://www.ethique.inserm.fr//
- MOUTEL, Grégoire. La médecine, la loi et la norme : le piège ? Le Courrier de l'éthique médicale, 2003, 2-3, 3, p. 19.
- MOUTEL, Grégoire. La protection des personnes dans la recherche biomédicale : évolution des concepts éthiques et médico-légaux. Cours du lundi 12 novembre 2007, http://www.ethique.inserm.fr//
- MOUTEL, Grégoire. Actualisation sur les enjeux éthiques et l'encadrement de la recherche biomédicale en France, depuis la loi de 2004. Laboratoire d'éthique médicale et médecine légale, faculté de médecine, Paris Descartes, 2007.

- MOUTEL, Grégoire. Accidents en recherche médicale et nouvelles règles éthiques et médicolégales de la protection des personnes, Analyse et réflexions suite à l'essai londonien de mars 2006 sur le TGN 1412. Le Courrier de l'éthique médicale, 2006, 6, 1, pp. 7-9.
- NASHABE, Hisham. Points of Convergence in Bioethics among Christians and Muslims.
   International Bioethics Committee of Unesco, 9<sup>th</sup> session, 2, November 2002.
- National Multiple Sclerosis. Ethics of Placebos in MS Clinical Trials Reassesses in New Publication. May 2008.
- NESS, Roberta. Influence of the HIPAA Privacy Rule on Health Research. JAMA 2007, 298,18, pp. 2164-2170.
- NUFFIELD Council on Bioethics 2005, The ethics of research related to healthcare in developing countries, a follow up discussion paper, april 2004.
- OMS, Lignes directrices opérationnelles pour les CE chargés de l'évaluation de la recherche biomédicale, 2000. http://www.who.int/tdr/publications/pdfethicsfr.pdf//.
- OMS, The ethics of biomedical research. Sustainable activities begin in Asia and the Western Pacific, 2000. http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news63/ethics.htm//
- PESCHANSKI, M. Nouvelles lois de bioéthique : les interdictions paralysent l'avenir de la recherche. Le Courrier de l'éthique médicale, 2006, 6, 1, pp. 17-18.
- PLOURDE, Simone. Progrés médical et dignité humaine. Le Courrier de l'éthique médicale,
   6, 1, 2006, pp. 12-16.

- RAFAA, Khalil. Les Apports de l'Islam dans l'éthique médicale. Revue du Conseil Supérieur Islamique Alger, 1999.
- RODRIGUEZ-ARIAS David, MOUTEL Grégoire, HERVE Christian. Recherche Biomédicale et Populations vulnérables. Paris, L'Harmatan, 2006, p. 26.
- Recommandations sur les essais cliniques. CCNLE, rapport annuel, 2001-2002.
- ROTHMAN, David. Research behavioral and biomedical. Encyclopedia of bioethics, 1955, (2° éd.), pp. 2248-2257.
- ROTHMAN, David. Were Tuskegee and Willow brook Studies in nature? Hastings Center Report, Avril 1982, 12, 2, pp. 5-7.
- SICARD, Didier. L'alibi éthique. Plon, 2006.
- Sourate 95, La figue, verset 4.
- SKOVLUND, E. Doit-on dire aux patients qu'ils sont susceptibles de recevoir un placebo ?
   Lancet « Ed. franç. », décembre 1991, p. 47.
- SMITH, Richard. Medical Journals are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceuticals Companies. Plos Medicine, 2, 5, 2005.
- TOUMA, Jean. La personne dans la Tradition Orthodoxe. Visions comparées de la bioéthique, Christian Hervé (Ed.), L'Harmattan 2008, p. 53.
- Tuech, J.J. Utilisation de la qualité de vie dans les essais de phase III en cancérologie : qualité méthodologique et éthique. Mémoire DEA, Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, 2001-2002. http://www.ethique.inserm.fr//

- Vatican II, Gaudium et Spes nº 16.
- VERGNES, J.P.Marc. Les nouveautés de l'encadrement de la recherche depuis 2004 :
   éléments de réflexion et d'interrogation. Le Courrier de l'éthique médicale, 6, 1, 2006, p. 5.
- WEISSTUB, David. The Ethical Parameters of Experimentation. Research on Human Subjects, Oxford, Pergamon, 1998, pp. 1-34.
- http://www.chu-rouen.fr//
- http://www.syndicateofhospitals.org.lb//
- http://www.clinicaltrials.gov//
- $-\,http.//staff.aub.edu.lb/\!\!\sim\!webmedic/IRB.htm$
- http://www.assemblee-nationale.fr//
- FDA (Food & Drug Administration). http://www.mco.edu/research/fda.html
- Conseil national d'éthique de la recherche chez l'humain. http://www.ncehr-cnerh.org//
- http://www.bioeth.umontreal.ca// Université de Montréal
- Belgique, Comité consultatif national de bioéthique. http://www.health.fgov.be//

- France, Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Université Paris Descartes.
   http://www.ethique.inserm.fr//
- Grande Bretagne, Medical Research Council. http://www.mrc.ac.uk/ethics\_a.html//
- Research benefits for hypothetical HIV vaccine trials: The views of Ugandans in the Rakai District. IRB, 2008, 30, 2.
- http://www.afssaps.sante.fr//

#### **ANNEXES**

#### **Annexe 1** Lettre aux collègues

Dr. Fadi Abou-Mrad

Neurologue
Doctorant en Ethique Médicale
Faculté de Médecine Paris Descartes
Université Paris 5
B.P. 40276 Baabda - Liban
Mobile + 961 3 392 600 (03 392 600)
Email karimab@dm.net.lb
fadi.abou-mrad@etu.univ-paris5.fr

faboumrad@ul.edu.lb

Le 25 juin 2007

Cher confrère,

Les essais thérapeutiques posent dans toutes les sociétés, de nombreux problèmes éthiques. Afin d'évaluer la situation au Liban, et d'élaborer un projet de moratoire nous vous serions obligé de compléter le questionnaire joint.

Je suis à votre entière disposition pour toute information ou débat.

Je vous remercie sincèrement pour le temps que vous allez consacrer à cette démarche, et vous prie de croire, cher confrère, à l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Dr. Fadi Abou-Mrad

#### **Annexe 2 Questionnaires**

# A. <u>Questionnaire adressé au Comité d'éthique hospitalier ou Comité d'éthique de la recherche</u> \*

## I. Structure et fonctionnement du Comité d'éthique

## I.1. Les membres du Comité d'éthique

Nom	Cove	Profession	Affiliation		Date	
Nom	Sexe	Profession	Allillation	Du	Au	
Commentaires						
I 2 Nombra da róunia	ne nar a	n				
1.2. INHIBIT UT I TUIN	I.2. Nombre de réunions par an					

<sup>\*</sup> Traduit en anglais aux hôpitaux anglophones.

I.3. Y a-t-il des procédures	de fonc	ctionnement ?	
	oui		non
Avez-vous un règlemen	ıt intér	ieur ?	
	oui		non
Si <b>oui</b> , veuillez joindre un	ne copi	e du règlement intéri	eur.
I.4. Collaboration avec le C de la vie (CCNLE)	omité (	consultatif national	libanais d'éthique pour les sciences
	oui		non
Commentaires			
I.5 - Si un membre du Com ?	ité d'ét	thique soumet un pi	otocole, sera-t-il présent à la réunion
	oui		non
A-t-il le droit de vote	er?		
	oui		non
II. Essais thérapeutiques			
II.A. Consentement			
1- Au cours des trois derni essais thérapeutiques ?	ères ar	mées 2004, 2005, 20	06 avez-vous donné des avis sur des
	oui		non
2- Si oui, remplir le tableau	ı page :	234	

3- Avez-vous ex	aminé le document d	du consentem	ent du malade ?	
]	Phase I	oui 🗌	non	
1	Phase II	oui 🗌	non	
]	Phase III	oui 🗌	non	
]	Phase IV	oui 🗌	non	
4- Si oui, pouve	z-vous donner un ou	plusieurs ex	emplaires de consentement	?
	oui		non	
5- Pouvez-vous	donner un ou plusie	urs exemples	de refus ou de modification	ns?

II. A.

PHASE	Nombre	Refusé	Accepté	International			National				Enfant	
		Nombre	après		Firme	MEDECI			N externe	Nombre	Consentement	Information
			modification Nombre		pharma- ceutique	Centre	Pluricentre	Centre	Pluricentre		Parent/Tuteur	enfant en âge de comprendre
1												
2												
3												
4												

# II.B. Protocole

1. Avez-vous toujours ex	igé une	e <mark>définiti</mark> or	des critères d'effica	cité du traitement ?
	oui		non	
Avez-vous exigé une no	tificati	ion des eff	ets indésirables ?	
	oui		non	
2. Une fois le protocole a	pprou	vé, avez-vo	ous mis en place un su	ivi du protocole ?
	oui		non	
Si oui, fréquence du su	ivi			
	annue]	1	semestriel	
3. Demandez-vous le suiv	vi des e	effets secon	daires locaux et inter	nationaux ?
	oui		non	
4. Le Comité d'éthique e favorable ?	st-il in	formé des	problèmes pour révis	ser son avis
	oui		non	
5. Connaissez-vous l'exis l'Université Libanaise ?	tence d	du Centre	national de pharmac	ovigilance à
	oui		non	

Si oui,	êtes-vous en col	laborat	ion ?				
		oui			non		
Type d	e collaboration	?					
d'incid	essai thérapeuti ent ?						
	ce que le consen						
arabe			français		G	anglais	
8. Qui (	conduit la discu	ssion du	u consente	ment ?			
	Médecin						
	Infirmière						
	Administratif						
	Autres						
Comm	entaire si nécess	saire					

d'éthique ?			
	oui	non	
2. Ces essais som	t-ils réalisés avec ou sans co	nsentement ?	
	avec	sans	

# B. Questionnaire adressé aux firmes pharmaceutiques

– Au cours des années 2004, 2005, 2006 avez-vous envisagé des essais thérapeutiques
au Liban ?
– Mentionner le nombre total
<ul> <li>Nombre Phase I</li> </ul>
– Nombre Phase II
– Nombre Phase III
– Nombre Phase IV
<ul> <li>Répartition par domaine (cardiologie, oncologie, neurologie, etc.).</li> </ul>
– L'essai est-il fait à l'initiative de votre laboratoire ou autres ?
– Dans chaque Phase I, II, III, IV y a-t-il un consentement pour toutes les études ?
Si oui, joindre un exemplaire de consentement.
– Avez-vous toujours exigé l'avis d'un comité d'éthique de recherche CER ?
<ul> <li>Quel était le comité d'éthique de référence au plan national, que vous avez consulté</li> </ul>
pour un avis favorable ?
<ul> <li>Le ou les comité(s) d'éthique consulté(s) a ou ont-il(s) exigé la</li> </ul>
modification des protocoles ou du consentement correspondant ?

- Avez-vous des liens avec le Comité consultatif national libanais d'éthique pour les sciences de la vie (CCNLE) ?
- Quelle est votre stratégie pour documenter les nuisances et les effets secondaires ?
- Etes-vous au courant de l'existence du centre national de pharmacovigilance établi
   à l'Université Libanaise ?
- Etes-vous en relation avec ce centre de pharmacovigilance ?
- Type de collaboration avec ledit centre ?

#### **Commentaires**

Merci d'énumérer en les analysant rapidement les obstacles que vous avez rencontrés dans l'accomplissement d'un essai thérapeutique au Liban. Exposer les difficultés. Comment les surmonter ?

C. Questionnaire aux malades
حول تلقى المعلومات والموافقة الحرّة و المستنيرة Consentement et Information.
I.1. Avez-vous été suffisamment informé sur votre maladie ? 1- هل حصلتم من الطبيب على معلومات وافية عن مرضكم؟
oui non
I.2. Avez-vous été informé par l'hôpital que vous avez choisi ? 2 - و عن علاجكم في المستشفى الذي اخترتم؟
oui non
I.3. Est-ce que vous avez eu l'information oralement ou par écrit ? 3- هل حصلتم على المعلومات شفهياً أو خطياً ؟
oralementécrit
I.4. Etes-vous au courant de ce qu'on appelle le « consentement libre et éclairé » qui est devenu un de vos droits selon la loi libanaise 2004 ? 4 – هل أنتم على علم بما يسمّى الموافقة المستنيرة التي أصبحت حقاً لكم مع صدور قاتون 2004 عن حقوق المريض؟
oui non

non

I.5. Etes-vous au courant de cette loi sur les droits du malade ? على علم بوجود هذا القانون منذ العام 2004؟ - هل أنتم على علم بوجود هذا القانون منذ العام 2004

oui

I.6. Est-ce que, lors de votre passage dans les différents hôpitaux du Liban, vous avez déjà signé un consentement de soins ou de recherche (essai expérimental) ?
6- هل سبق لكم توقيع موافقة مستنيرة لتلقي علاج معين أو لدخول دراسة خاصة بالتجارب السريرية خلال مروركم في مستشفيات لبنان ؟
oui non
I.7. Qui a conduit avec vous la discussion du consentement avant de signer ? من قام بمناقشة هذه الموافقة الحرة والمستنيرة معكم؟
Médecin الطبيب
Infirmière الممرضة
Administratif الموظف الاداري
Autres غير هم
I.8. Est-ce que le consentement se fait en arabe et/ou en langue étrangère ? $8-8$ كان نص الموافقة باللغة العربية، الإنكليزية أو الفرنسية؟
arabe français anglais

#### II. Essais cliniques

Chaque année de nouvelles molécules doivent être testées sur des malades pour prouver leur efficacité. Il faut alors comparer au <u>médicament ancien</u> ou dans certains cas en l'absence d'un traitement ancien à un placebo (P).

(P) capsule ou une forme médicamenteuse qui ressemble au médicament. Il peut se donner au malade par tirage au sort, ou en double aveugle c'est-à-dire à l'insu du patient et du médecin.

- تم شرح المقدّمة بشكل واف للمريض وذلك من قبل فاحص واحد تأكّد من فهم النصّ واستيعاب المريض له.

II.1. Etes-vous favorable à ce type d'essai pour aider à l'évolution de la médecine et des soins ?
1- هل أنتم مع هذا النوع من الابحاث لمساعدة التقدّم الطبي والعلاجي؟
oui non
II.2. Pour atteindre ce but, êtes-vous favorable à la comparaison entre un médicament ancien et un nouveau médicament ? A (ancien) comparé à B (nouveau) منافق تحقيق هذا الهدف، هل أنتم مع فكرة مقارنة دواء قديم متوفر مع دواء جديد قيد التجربة؟
oui non
II.3. De même, est-ce que vous êtes pour la comparaison entre un médicament nouveau et un placebo ? A (nouveau médicament) comparé à P (placebo) . وفي غياب أي دواء قديم، هل أنتم مع فكرة مقارنة الدواء الجديد مع الدواء الوهمي ؟ - وفي غياب أي دواء قديم، هل أنتم مع فكرة مقارنة الدواء الجديد مع الدواء الوهمي .
oui non
II.4. Préférez-vous être au courant de votre traitement (Ancien traitement, nouveau traitement ou placebo)?  4 د هل تفضلون دائماً معرفة علاجكم (نوعية الدواء، مفاعيله)، حتى ولو كان الدواء وهمياً؟
oui non

II.5. Ou bien, faites-vous totalement confiance au médecin, et il n'est pas nécessaire que vous connaissiez la nature de votre traitement ?  قون بالمطلق بطبيبكم ولا ترون ضرورة لمعرفة علاجكم المقترح لكم؟
oui non
II.6. Que pensez-vous du principe du placebo ? 6- ما هو رأيكم في استعمال دواء و همي في حال عدم توفر أي دواء قديم معروف؟
- Sans traitement existant
pour contre
– En présence d'un traitement existant 7- ما هو رأيكم في العلاج الوهمي في حال توفر العلاج القديم؟
pour contre
II.7. Etes-vous d'accord avec le principe du tirage au sort ?  8- هل أنتم مع مبدأ القرعة لتوزيع المرضى على العلاجات المقترحة في بعض الدراسات المعتمدة؟
oui non
Pourquoi ?

#### ANNEXE 3

#### **CCNLE**

Traduit de l'arabe par Mme Jihane Fiani

Projet de loi libanais pour : « Créer des comités d'éthique dans les établissement de santé pour superviser les recherches médicales et les essais cliniques »

#### I. <u>Le comité technique</u>

Les fondateurs:

- Dr. Adnan Mroué
- Dr. Ibrahim Salti
- Dr. Fouad Boustany

#### II. Les causes déterminantes

Les avancées accélérées en sciences biologiques et médicales et leurs pratiques dans les travaux cliniques, causent une anxiété croissante au monde face aux dilemmes éthiques apparus conséquemment à ces progrès. Les recherches et les essais mettent en application des techniques biologiques médicales ou des médicaments nouveaux qui peuvent entraîner des maux voire des risques corollaires pour les malades soumis aux projets de recherche et aux essais. Pour cette raison, des travaux ont été accomplis pour établir un code international qui précise les principes éthiques qui doivent réglementer les recherches et les essais scientifiques sur les êtres humains.

Dans ce contexte, le Code de Nuremberg a été établi à la suite de jugements ayant eu lieu à Nuremberg après la Seconde Guerre mondiale, qui ont dévoilé des pratiques appliquées par des médecins de l'Allemagne nazie sur des prisonniers sans leur

autorisation. Ce code a défini les standards à respecter avant d'entreprendre des essais sur l'être humain et insisté sur l'importance de recevoir l'autorisation du sujet impliqué.

En 1964, l'Association internationale médicale a fait la même chose en adoptant la Déclaration de Helsinki, modifiée en 1989, qui a défini les principes à prendre en considération au cours des recherches impliquant des malades et des volontaires.

En 1966, l'Assemblée générale de l'ONU a adopté la Convention internationale pour les droits civils et politiques. L'article 7 stipule l'interdiction d'entreprendre des essais scientifiques sur l'homme sans sa permission.

La coopération internationale s'est accrue dans le domaine des recherches médicales soumises à la « mondialisation » et à l'apparition de sociétés industrielles géantes visant à assurer des marchés de plus en plus larges. Les pressions et le marketing augmentent dans certaines institutions médicales, en particulier dans les pays sous-développés, pour faire des recherches et des essais locaux sur de nouveaux médicaments, des préparations et des équipements médicaux. Pour ces raisons, ces pays ont essayé de créer des législations visant à s'assurer que ces recherches et essais ne s'opposent pas aux valeurs éthiques de la société, qu'ils respectent la liberté de l'individu de faire son choix et l'éloignent ainsi que sa famille de tout mal.

Au Liban, le nombre des universités et des hôpitaux a augmenté et conduit à l'augmentation des recherches et des études pouvant inclure des malades. Ces études peuvent être financées par des fonds locaux mais le plus souvent par des firmes multinationales travaillant à commercialiser un médicament ou à tester l'un de ses nouveaux équipements ou préparations.

Un premier examen minutieux au Liban a montré que dans les hôpitaux universitaires et un nombre minime d'hôpitaux privés, des comités ont été formés, ayant pour mission d'exprimer leur opinion vis-à-vis des recherches scientifiques et expérimentales conduites dans leurs institutions, en accordance avec les conditions des comités créés en Amérique et en Europe. Mais ces comités travaillent sans aucun texte juridique définissant leurs mission, formation et stratégie de travail.

Pour toutes ces raisons, le CCNLE juge important de légiférer pour créer impérativement des comités dans les centres d'hospitalisation et les lieux de recherche. Chaque chercheur entreprenant un nouveau projet ou essayant de répliquer une ancienne recherche, devra obtenir le consentement informé de ce comité local qui doit :

- 1. Obtenir l'accord des malades et des volontaires participant à la recherche.
- 2. Valider les moyens et les méthodes adoptés pour l'enrôlement des sujets impliqués.
- 3. Définir les bénéfices attendus de l'étude et les effets secondaires pouvant en résulter.

#### III. Les articles du projet de loi

**Article 1**: Les recherches médicales et les essais cliniques visent à augmenter les connaissances médicales et doivent obéir aux principes suivants :

- 1. La recherche à exécuter doit être faite dans le cadre d'une ligne scientifique intégrale.
- 2. Les risques qui résultent de la recherche scientifique ne doivent pas dépasser les bénéfices attendus de la recherche.
- 3. Il ne faut pas inclure un malade ou un volontaire dans une recherche clinique sans son consentement informé, qui peut être retiré à n'importe quelle étape de la recherche. La permission requiert la présentation des informations nécessaires sur les buts de la recherche et sur sa stratégie. Il faut également informer le volontaire ou le participant à la recherche du mal ou des risques qui peuvent résulter de sa participation.
- 4. Il ne faut pas inclure les enfants ou les orphelins dans la recherche scientifique sans l'autorisation du tuteur légal.
- Les informations résultant de la recherche sur les participants doivent toujours être tenues secrètes, le désir des participants à ne pas les dévoiler doit être respecté.

- Il ne faut pas maintenir une recherche ou essayer un nouveau traitement sans évidences suffisantes assurant que le traitement ou la nouvelle préparation sont inoffensifs.
- 7. Il faut fournir aux participants les traitements nécessaires pour la prise en charge des complications possibles de la recherche.

**Article 2**: Tout hôpital universitaire, ou de plus de 70 lits, doit avoir un comité d'éthique dont les missions sont les suivantes :

- Protéger les malades ou les volontaires dans les recherches médicales; garantir leurs droits et ne pas les exposer aux risques de la recherche, en s'assurant que chaque recherche clinique prend en considération les conditions mentionnées dans le premier article.
- 2. Encourager la recherche scientifique et les études cliniques.
- 3. S'assurer de l'aptitude des chercheurs et de la disponibilité des infrastructures scientifiques à l'hôpital où l'étude a lieu.

**Article 3**: Toutes les recherches cliniques ayant lieu dans des hôpitaux de moins de 70 lits, des dispensaires, des cliniques ou des centres sanitaires, sont soumises à l'autorisation d'un comité d'éthique central désigné par le ministère de la Santé.

#### **Article 4**: Le comité comprend :

- 1. Au moins trois médecins de l'hôpital et un médecin extérieur.
- 2. Un membre qualifié en matière juridique.
- 3. Un membre qualifié en raison de sa compétence en biostatistique ou de travail social.
- 4. Trois membres représentant les organismes sociaux appartenant à la région géographique de l'hôpital.
- 5. Il peut se référer à des experts consultants facultatifs, mais sans droit de vote.

- 6. Une durée d'affiliation de quatre années.
- 7. Le comité désigne le président et le secrétaire. Les procès-verbaux de ses réunions et les arrêtés sont consignés dans un registre à part. Une copie est envoyée au comité central. Les arrêtés sont obtenus par vote sans que l'administration de l'institution, le chercheur ou le promoteur n'aient le droit de s'opposer.

#### ANNEXE 4 INTERVIEWS

Interview Nº 1 (en français, 06 septembre 2008).

#### Monseigneur Georges Khodre Evêque des Grecs Orthodoxes du Mont-Liban.

La vision de la personne : « Est fondée sur la vision de la Trinité ou les Personnes Divines. Sur cette base, la personne humaine depuis l'avènement du Christ, et uniquement après cet avènement, a été découverte, puisque avant l'Evangile on parlait de l'individu et pas de la personne humaine. Et la cité était un regroupement d'individus alors que pour nous la société humaine d'une part et la rencontre d'individus d'autre part ne seront possibles que par la communion des personnes.

Cela étant dit, j'ajouterai que l'âme n'est pas séparée du corps et elle vit dans cet unique corps qui est en communication avec elle. Voilà pourquoi nous croyons à la résurrection de la chair c'est-à-dire à la restauration de l'unité humaine. Et cette unité après la mort est gardée par Dieu d'une manière qui ne nous est pas révélée entièrement, mais nous affirmons malgré cela que L'Esprit-Saint vogue ou couve sur les corps humains quelle que soit la forme et quelle que soit la destinée physique qu'ils ont pu acquérir après la mort jusqu'au jour de la résurrection, c'est-à-dire de la restauration de l'âme et du corps, de l'unité de l'âme tout entière. Car les personnes sanctifiées dans le royaume ne sont pas opaques l'une face à l'autre mais chacune est intégrée l'une par l'autre selon notre doctrine de la communion des Saints.

En d'autres termes, l'opacité qui était la loi de notre condition terrestre disparaît en faveur d'une lumière totale qui éclaire les personnes glorifiées et éclaire en même temps le cosmos dans un monde de lumière. »

Facteurs modifiant le concept de personne humaine au Liban: « Dans la vision qu'il a établie à partir de sa naissance historique 01/10/1920, le Grand Liban est composé de communautés confessionnelles et pas d'un groupement de personnes responsables. Il n'y a pas de sensibilité à la Patrie, à la communauté des hommes, indépendamment de leur croyance religieuse. Car le sentiment de la Patrie est fondé sur le fait que les citoyens existent dans la mesure où ils servent le pays indépendamment de leur conviction philosophique, religieuse ou autre. Alors ils sont de la Patrie et membres de cette dernière. »

Spécificités du Liban dans cette vision de la personne : « Il est clair depuis la guerre libanaise de 1975, que le fondement du pays est banal et c'est à cause de la fonction de l'Etat qui reste un prestige des communautés qui sont parfois remplacées par d'autres. Cela a servi l'intérêt des pays étrangers qui visaient aussi à changer cette espèce d'équilibre entre les communautés afin de changer le pays. »

La dépendance religieuse à l'égard de la communauté n'a pas aidé positivement à « vivre bien » dans la société. Votre avis ? « Toutes les religions n'ont pas la même lecture du lien entre la communauté confessionnelle et la Patrie. C'est telle ou telle religion qui n'a pas du tout le sens de la Patrie au moins sur le plan théorique et doctrinal. Donc il ne faut pas nécessairement s'attendre à ce que l'attachement à la Patrie soit fondé religieusement avec la même profondeur dans toutes les communautés. Il fallait s'attendre à ce que l'éclatement du pays ramène les citoyens à ce groupe plus chaud qui est celui de la communauté confessionnelle. Les Français l'ont réalisé et l'ont découvert avec la sécurité sociale. Tout ce qui est crée par l'homme est régit par l'impersonnel.

Je crois fondamentalement que le véritable lien entre les gens est le lien religieux, le lien de la foi, le lien de l'unité des membres de l'église ou de la mosquée. »

Valeurs communes avec la France : « Il y a naturellement dans la culture française jusqu'à présent et malgré le rationalisme, le positivisme, des éléments évangéliques. La France est de culture chrétienne. En ce sens, elle a reçu beaucoup de valeurs évangéliques dans le respect de la personne et des droits de l'homme. On relève la notion de la

personne, de l'entraide, des soins à donner aux vieillards, de la préparation des malades à la mort, de la valeur de la vie et du respect des vieux, des soins de qualité qu'il faut donner au malade, de la répartition des biens humains.

Tous ces paramètres sont des éléments de justice essentielle pour toute communauté. Un trop de foi pousse l'homme à connaître la vie, parce que ses idées sont au service de l'humanité ; il essaie de profiter de toute chose pour mettre en action le service d'autrui. Autrui est un facteur qui peut faire accroître notre humanité ».

**Spécificités du Monde arabe :** « Le Monde arabe est tribal dans son ensemble et confessionnel. Voilà pourquoi le riche est mieux soigné que le démuni. La logique dit que celui qui n'appartient pas à la communauté majoritaire sera délaissé, pour ne pas dire opprimé, par le pouvoir politique ; et on soigne celui qui peut l'être dans le pays parce que la personne humaine a peu de valeur. Aucune valeur à la personne dans ces pays sous-développés. C'est l'objet qui a le plus de valeur, et l'objet constitue le pouvoir ».

Vers une législation malgré les contraintes des communautés religieuses : « La seule divergence que je connaisse entre les religions concerne la question du début de la vie (avortement, etc.). Donc je ne pense pas qu'il y aurait d'autres contraintes vis-à-vis des autres problématiques éthiques.

La législation est indispensable dans ce pays. On ne peut pas éviter une législation. Je pense que toute législation bioéthique est possible sauf celle qui concerne le début de la vie qui nécessite plus de réflexions et de sagesse. »

**Le placebo :** « Je pense que si la maladie est à son paroxysme et que vraiment il n'y a pas d'avancement possible on peut opter pour un placebo, mais à condition d'informer le malade et ne pas mentir ; on ne peut pas expérimenter indéfiniment sur le corps humain. »

Où situer le Liban? « Le pays n'est pas développé. C'est un pays servile qui adopte les technologies créées par d'autres. C'est un pays utilitaire qui donne des résultats aux autres mais dès qu'on se situe au stade humain et soins réels, ça flanche. Mais il est

évident tout de même qu'il y a bon nombre de médecins consciencieux et qui ont le souci de leurs patients. »

#### Sayed Mohamed Hussein Fadlallah Uléma chiite

#### Traduction par Mme Jihane Fiani

Sayed Fadlallah a évoqué les causes de la modification de la personne humaine dans le monde et au Liban en particulier, en disant : « Le problème qu'affronte l'homme en général dans le mouvement de son humanisme intérieur c'est qu'il se laisse influencer par son entourage, ou par ses sentiments instinctifs qui laissent des effets disciplinaires sur son mouvement dans la vie. Quand il s'ouvre aux éléments instinctifs, il se dévie des éthiques qui lui donnent la perpétuité de l'équilibre de sa personnalité; en sus des éléments extérieurs positifs ou négatifs qui existent dans son environnement. L'homme arabe, est toujours l'homme de l'histoire, du fait que les événements historiques, surtout ceux en rapport avec les affaires religieuses et communautaires, laissent des effets dans sa pensée. Ainsi sa réflexion s'orientera vers le côté communautaire d'une part, même s'il ne possède pas la culture du contenu communautaire d'où la religion ou la communauté ont été enclenchées. Cette réalité s'enracine confusément dans l'histoire pour affecter les sentiments de l'individu dans la société c'est-à-dire les personnes avec lesquelles il se comporte religieusement. Ceci est une caractéristique assez générale de la vie en Orient. Et nous remarquons que l'homme, bien qu'il ait étudié à l'étranger et bien qu'il soit imprégné de culture orientale, s'effondre face aux problèmes pour redevenir une personne communautaire.

De même, la mentalité orientale lie le mouvement des communautés au chef choisi non pour sa compétence, mais plutôt par et pour son héritage familial. Nous entendons souvent « Vive le chef! », « A mort le chef! »

Le chef politique, religieux ou social, fait de ses enfants des chefs destinés à dominer la communauté. La formation de la personnalité de l'homme est soumise aux aspects affectifs vécus d'une part, les conséquences de l'engagement religieux – confus parfois – en plus des facteurs instinctifs, économiques et matériels d'autre part. Car le

facteur matériel influence bien la décision politique; aussi voyons-nous que le Libanais est dépendant des décisions de plusieurs pays de la région en ce qui concerne la politique et le conflit est, si on peut dire, conditionné par les pays pétroliers.

L'homme est une créature mouvante. Il est influencé par son alimentation, ce qu'il boit et la qualité de son sommeil. Pour cela l'état de l'homme change entre le matin et le soir, selon ce à quoi il est confronté, soucis ménagers, sociaux ou politiques. Ainsi, la perspective coranique considère que le mouvement extérieur part du mouvement intérieur. C'est évident dans le verset « Dieu ne change le peuple que jusqu'à ce que ceux-ci changent leur intérieur ». Cela signifie que l'intérieur, les pensées, les sentiments et les sensations d'une personne laissent des empreintes sur son comportement. Ainsi les apparences et l'extérieur sont le reflet de l'image intérieure. [...] malheureusement nous nous intéressons aux apparences plutôt qu'à l'intérieur. »

Quels sont les effets de la religion sur le comportement de l'homme ? « Elle a un rôle positif et négatif sur le comportement de l'homme : « Je ne crois pas à l'élément unique qui dirige le mouvement de l'homme dans son progrès, que ce soit au niveau de l'esprit ou de la société. Le problème de l'élément intérieur qui dirige le mouvement de l'homme à l'extérieur, c'est que l'homme n'atteint pas les profondeurs de la religion, mais reste à la superficie. Pour cela, l'engagement religieux de l'homme contemporain, qu'il soit musulman, chrétien ou bouddhiste, ne part pas de l'approfondissement dans la conscience de l'homme de sa religion et des aspects culturels interactifs qu'il représente, mais part de l'engagement affectif aux rituels hérités.

Cette schizophrénie religieuse peut se transformer en conflit. On appelle tout homme contemporain à dépasser cet état religieux schizophrénique par plus d'ouverture aux autres. L'homme oriental et arabe, surtout le Libanais, vit une dualité dans sa personnalité. La religion dans l'esprit de cet homme s'est transformée en rituels traditionnels adoptés par les religieux [...] pour évaluer l'homme croyant : il ne vit pas le régime éthique ou spirituel de la religion, mais il vit la religion superficiellement. De là, viennent des déviations éthiques instinctives, politiques ou sociales qui s'imposent à la société plus que la religion. »

Sur les similarités ou les différences de la perspective humaine entre les sociétés libanaise et française : « Nous considérons l'homme un élément culturel, une image des événements historiques qui laissent leurs empreintes dans sa personnalité [...] et se transmettent d'une génération à l'autre. Quand on étudie la différence entre l'homme oriental et l'homme français, nous trouvons que l'élément culturel constitue un élément pertinent : une autre culture reçoit des habitudes et des traditions. La culture joue un rôle dans la diversité de la personnalité de l'homme : nous sommes confrontés à un débat français sur l'intégralité de l'homme musulman dans les pays européens où il vit ; la considération que ces pays-là ont une culture et des traditions différentes de celles de l'homme musulman ou oriental fait de la société française une société indépendante et désunie. Ceci n'est que le résultat d'effets culturels qui peuvent se transformer en effets psychologiques ou sociaux, causant la violence ».

Sur le changement de la discipline du médecin libanais : « La médecine est une vocation qui vise à protéger l'homme des maladies et à le garder en vie.

[...] le médecin reflète un sens humain envers l'autre, et à travers son accompagnement du patient, il affirme des significations spirituelles et humaines. Mais les conditions économiques contraignantes d'une part, et le marketing d'autre part, ont fait de la médecine une profession mercantile. Nous observons que beaucoup de médecins prescrivent des médicaments et des traitements non nécessaires au patient. Nous avons vu maints cas où le médecin donne des traitements du faite de son engagement avec les parties qui importent les médicaments.

Cette situation a poussé beaucoup de médecins à considérer la médecine comme un moyen d'enrichissement, et non comme un moyen de protection. La médecine est devenue une profession et non plus une vocation. »

S'il perçoit une différence entre la bioéthique et l'éthique générale. Fadlallah ne croit pas qu'il s'agisse d'une dualité. « L'éthique représente, dans sa dimension humaine, la ligne qui pousse l'homme à assumer ses propres responsabilités, soit dans le domaine médical pour sauver un patient d'une grave maladie ou d'un danger, soit dans l'organisation de ses situations sociales, économiques, politiques ou affectives. La ligne

éthique est unique : voir l'humanisme de l'homme et vivre son propre humanisme dans l'autre homme [...]. Pour cela, il n'y a pas deux types d'éthiques appartenant à deux domaines différents : celui de la science de la vie et celui de la vie courante. L'éthique est partout la même : « il s'agit de vivre et d'assumer une responsabilité au sein d'une communauté de personnes. »

Le placebo et le tirage au sort, surtout dans le tiers monde : « Il y a une règle humaine dans le côté "négatif" du comportement de l'homme envers l'Autre, surtout quand il s'agit de matières médicales et scientifiques : toute sorte de nuisance à l'homme, comme de le considérer un champ d'essais, représente une trahison pour l'humanisme. Quand le médecin s'éloigne du sentiment humain envers l'Autre avec la volonté de le tromper en lui donnant un traitement fictif, il trahit en fait son humanisme, parce qu'il s'éloigne de ses engagements à protéger l'homme. »

Le problème du manque de traitements efficaces dans le tiers monde, comme en Afrique et en Amérique Latine : « Il y a des pays qui exploitent les richesses du monde pour le confort de leur peuple. Ils considèrent que les peuples du tiers monde doivent être exploités et non productifs. »

Il existe un grand contraste entre le progrès des centres d'hospitalisation au Liban et dans les pays riches du Moyen-Orient et le vide législatif dans le domaine bioéthique: «Le Liban et les pays riches du Moyen-Orient sont soumis à des réglementations [...] qui ne résolvent pas les problèmes des citoyens. Cet état de choses reste prisonnier de réglementations primitives, même avec l'utilisation d'équipements très avancés. »

Concernant la perspective européenne qui accuse l'Orient de s'intéresser aux sujets éthiques dans le domaine de la santé, alors qu'il renforce la discrimination entre l'homme et la femme, même dans la disponibilité du traitement : « Ceci n'est pas juste, car il n'y a pas de discrimination dans le domaine médical. Il s'agit peut-être de

certaines habitudes et traditions qui distinguent entre l'homme et la femme, mais en médecine cette déclaration n'est pas juste. »

La position du Liban: « Il y a des personnes cultivées au Liban, mais il n'y pas de gouvernement à même d'établir des plans pour développer l'homme en ce qui concerne ses besoins généraux. Plus précisément, on remarque que le Liban a commencé à perdre la notion de gouvernement et à acquérir l'aspect d'une société anonyme persécutant l'homme selon son appartenance religieuse ou politique. Le Liban est un mélange humain que certains considèrent comme une diversité culturelle. »

En ce qui concerne le conservatisme des chefs des différentes communautés religieuses sur les projets de lois dans le domaine de la bioéthique, déposés auprès du Parlement, on relève une attitude pouvant nuire à la constitution de projets ou les priver de leurs contenus : « Le Parlement est souvent composé de personnes qui n'ont aucune expérience dans les affaires étudiées et qui ne sont pas compétentes dans le domaine de la législation. Ainsi, le seul souci du Parlement consiste à garantir des votes pour les élections suivantes. Le problème au Liban, c'est que le régime est communautaire. Nous considérons que l'homme doit être protégé politiquement, économiquement et médicalement au sein de sa communauté. »

# Père Jean Ducruet Recteur Emérite de l'Université Saint-Joseph à Beyrouth Vice-président du CCNLE

Le domaine de l'éthique : « Il ne faut pas se tromper de registre quand on parle d'éthique. Les religions imprègnent les comportements des croyants. Elles ont leur cohérence par rapport à un certain nombre de principes fondamentaux de la vie mais elles n'impliquent pas une éthique au sens réel du terme, parce qu'elles ne suffisent pas pour structurer par elles mêmes une anthropologie, ce sont deux registres différents.

L'Islam est conscient de ces distinctions et un auteur comme Mohamed Arkoun, tout à fait représentatif, reconnaît que le Coran n'impose pas de solutions aux problèmes pratiques de l'existence humaine. Les Chrétiens ont sur ce point un même jugement. Le Deuxième Concile du Vatican déclare : « Par fidélité à la conscience les chrétiens unis aux autres hommes doivent chercher ensemble la vérité et la bonne solution pour les problèmes moraux que soulèvent la vie privée et la vie sociale ».

Cette recherche commune aux croyants et aux non-croyants n'implique pas de se priver des ressources de sens que donnent les religions mais la réflexion commune en éthique doit se situer sur le terrain de la rationalité humaine. S'en tenir à ce terrain est important parce qu'il est commun aux croyants et aux non-croyants ; c'est important pour les croyants eux-mêmes, car s'ils ne se réfèrent pas aussi à cette rationalisation, la référence religieuse risque d'apparaître comme une directive de l'extérieur sans engager suffisamment leur responsabilité personnelle.

L'éthique et la pluralité des statuts personnels au Liban: « Les problèmes que soulèvent des questions éthiques délicates telles que la monogamie, le divorce, l'interruption de grossesse, l'assistance médicale à la procréation, les greffes d'organes, l'euthanasie, avoisinent au Liban des problèmes qui ont trait aux statuts personnels et sont donc de la compétence des communautés religieuses. Mais, du moins, à la différence d'autres pays, les statuts personnels des diverses communautés sont sur pied d'égalité et aucun d'entre eux ne revêt, en droit ou en fait, le caractère d'un droit commun. Par ailleurs, le législateur libanais, pour satisfaire les exigences de la liberté de conscience dans un régime de droit communautaire, autorise les Libanais à contracter mariage à l'étranger en la forme civile; le mariage ainsi conclu est soumis, au Liban, à la loi civile étrangère choisie appliquée aux époux par les juridictions civiles libanaises, sauf si les deux époux sont musulmans. Ce contexte libanais n'entrave pas au Liban la réflexion éthique mais peut limiter ses possibilités de s'inscrire dans des textes législatifs.

La Constitution libanaise fait une obligation à l'Etat de respecter cette autonomie des statuts personnels et l'arrêté instituant au Liban un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la santé et de la vie précise notamment que ce comité « s'attache au respect des droits de l'homme et tient compte de la spécificité et des convictions religieuses des diverses entités que comporte la société libanaise. »

Les comités d'éthique et les protocoles de recherche : « L'institution qui entreprend des recherches sur les effets d'un médicament ou d'un traitement médical, ou pour comparer ces effets à ceux d'un autre médicament ou d'un autre traitement doit préalablement obtenir un accord de son comité d'éthique ; cet accord sera en effet exigé par la revue appelée à publier cette recherche ou par l'organisme appelé à la financer. L'objet de cet accord est essentiellement de s'assurer de la protection des personnes appelées à collaborer à cette recherche. En pratique, ce comité s'assure que les risques encourus par ces personnes sont proportionnés aux bénéfices escomptés de la recherche, s'assure du consentement explicite et éclairé de ces personnes, demande de n'utiliser que provisoirement le placebo car une personne malade a droit à des soins et des

médicaments existants même s'il ne bénéficie par d'un médicament nouveau à l'étude ; il impose également des conditions spéciales s'il s'agit de personnes mineures. Cela dit, le Comité d'éthique d'un hôpital n'a pas le rôle d'un comité national de pharmacovigilance, qui n'existe d'ailleurs pas au Liban.

# Patriarche Ignace IV Hazim Patriarche de l'Eglise Grecque Orthodoxe d'Antioche et de l'Orient

Traduction par Mme Jihane Fiani

La perspective envers l'homme dans le monde a changé, surtout en Orient : « Pour commencer, nous devons clarifier ce que nous entendons par le terme de changement. Je souhaite en savoir davantage sur ce sujet. Si jamais ce changement existe vraiment chez nous, cela ne signifie pas l'influence extérieure. Puisque les gens ici sont religieusement influencés, je crois que le changement se base sur la référence à la religion dans tous les domaines [...]. Chez nous, en religion, il n'y a pas de changement dans la perspective envers l'homme, comme si la limitation de la perspective était refusée, ce qui est attristant parce que le monde est lié ensemble. Rien ne justifie l'idée que l'homme est capable de vivre seul, je crois même que la découverte de l'autre est essentielle, à moins que celui qui pense de cette manière ne soit aveugle ; à mon avis c'est ce qui se passe. Pour cela nous témoignons de faits insupportables et indécents, réels et non théoriques. Tant que Dieu est vivant, il n'existe pas deux minutes semblables. La vie est un déplacement continuel, parce que les critères de Dieu sont différents des nôtres. Dieu n'a ni lieu ni temps, parce qu'Il n'est pas créé mais Il est vivant. Je crois, et c'est ce que nous disons à propos des créatures, que rien ne reste permanent. Le monde change à chaque instant. De même, nous devons faire la distinction entre le patient et la maladie : le patient est plus important et c'est lui qu'on prend en considération lors du choix du traitement, puis le médicament lui est donné, en tant qu'humain vivant ».

Ajoutons que : « L'homme ne peut s'isoler. Même s'il dit "c'est moi", il serait quand même dans une position qu'il n'a pas réalisé lui-même, comme s'il dédaignait le monde extérieur. Bien que l'homme soit la synthèse d'un raisonnement, d'habitudes, de caractères, de croyances appartenant à différentes sectes, il ne peut pas rester dans le passé et se contenter de le fouiller en quête de son présent et de son futur. L'organisation pour le présent et le futur est devenue spéciale, parce que le passé est achevé. Pour cela, l'homme ne doit pas céder au vide de la facilité. C'est ce qui me pousse à exprimer mon

intense stupéfaction parce que les théologiens et les penseurs religieux ne parlent plus de la qualité essentielle de Dieu, c'est-à-dire qu'Il est Vivant. A mon avis, les cas qui préoccupaient les esprits grecs telles l'essence et l'âme, ne nous intéressent plus, parce que nous sommes devenus plus matérialistes. Notre Dieu est devenu Dieu et humain en même temps. Nous voyons maintenant davantage la logique générale : comment nous vivons. »

En ce qui concerne le changement du comportement du médecin : « Quand nous parlons de l'homme à l'Université de Balamand, nous signifions la créature. Rien n'est sans but ou absurde. Le vrai médecin est celui qui réalise pourquoi Dieu nous a créés et que la création n'a pas eu lieu par hasard, sinon il ne peut rien achever dans la médecine. D'ici, nous devons réaliser que toute science ou activité que nous accomplissons ne doit pas atteindre le but pour lequel l'homme existe. Ce que nous avons réalisé jusqu'à maintenant ne constitue qu'une petite partie de ce que nous allons découvrir après, et de ce que les futures générations vont trouver. Il est vrai que l'humanité est créée depuis l'Antiquité, mais étant vivante maintenant, cela signifie qu'elle est créée maintenant. Comme chaque membre de notre corps possède sa propre fonction, il faut que le traitement se fasse en se basant sur la fonction pour laquelle le membre est créé. Je crois que nous devons protéger le caractère sacré de l'homme, créé à l'image de Dieu. »

Le placebo : « En fin de compte, tout est en mouvement, rien n'est fixe. Même ces choses que nous voyons fixes à l'œil nu, sont mouvantes. L'apprentissage progresse continuellement, et sans lui nous restons captifs de l'ignorance. Ce que Dieu a créé reste plus profond que ce que nous avons connu jusqu'à présent. Je suis contre le placebo qui trompe ou endort l'homme psychologiquement et l'illusionne sur l'efficacité du traitement. »

Essais cliniques dans le tiers monde : « L'homme est une fin en tant que telle, et non pas un sujet d'exploration. Tout ce qui fait obstacle à la vie ou présente un risque pour les organes, est considéré comme inacceptable. Si nous pouvons bénéficier de quelques cas

médicaux pour faire des découvertes, il nous reste à réaliser que l'homme est une fin et n'est pas créé pour être exploité et puis mourir. »

Un comité dans l'Eglise doit s'occuper de poursuivre le travail médical : « Je crois que la lumière n'est pas consacrée à l'église et à ses seuls fils, mais pour tout homme. La lumière est une obligation présentée à tous ceux qui ont des yeux et des sens et à tous ceux qui sont vivants ».

Les restrictions des communautés vis-à-vis des projets de lois conduisent à les priver de leur contenu; le rôle de la communauté est de définir une bonne politique dans un certain pays : « Nous ne pouvons pas parler de bonne politique dans notre monde arabe, mais la médecine et la santé requièrent l'orientation de nos buts envers la vie. L'homme n'est pas un Dieu, pour cela son travail peut être jalonné de lacunes [...]. Quant à ce qui nous interdit de commettre les fautes, c'est un travail continu pour lier nos pas à la lumière de notre perspective visant l'essence de l'homme. »

La partie qualifiée pour déclencher le débat social : « La réponse à cette question est difficile. Je crois que les Eglises pour leur part n'assignent pas des individus à s'occuper de ces affaires et à s'affilier à des comités concernés, parce que ceci est réservé aux spécialistes du domaine. Selon moi, le médecin est le premier à pouvoir aider dans ce domaine. »

La critique bioéthique européenne vis-à-vis du Monde arabe dans le cadre de la distinction entre l'homme et la femme : « Si on se base sur la Bible, Dieu a créé Adam et Eve. Il faut qu'Adam soit considéré en tant qu'Adam et Eve en tant qu'Eve. Pour cela il est supposé que l'homme soit considéré un homme, sans tenir compte de son sexe ni de sa couleur. Si tu maltraites ton proche, tu te maltraites toi-même. Il s'ensuit que l'éthique c'est comment exprimer la volonté divine ».

Différences de perspective envers l'homme entre les pays du Nord et du Sud, notamment en ce qui concerne l'exploitation expérimentale des populations du Sud : « L'éthique vise à garder la vie, la survie et le bonheur de l'homme. Tout ce qui nuit à l'homme et ne respecte pas l'idée qu'il est fait à l'image de Dieu et fils de la volonté divine, est inacceptable. Je dis à certaines personnes, si vous me voyez existant, c'est que Dieu veut que je le sois. Mon existence n'a besoin ainsi de l'autorisation de personne. En partant de cette idée, la distinction entre les couches de la société humaine est inconcevable. »

La contradiction ou le décalage dans le Monde arabe entre le progrès des hôpitaux d'une part et le retard au niveau de la protection de l'homme d'autre part : « Il faut trouver une solution dans les petites sociétés comme la famille ou la compagnie. Il ne faut pas que les uns soient rassasiés alors que les autres sont affamés. Au niveau de la politique en général, nous remarquons que celle-ci laisse témoigner ceux qui profitent de leur position pour dominer les autres, alors qu'ils doivent se rendre compte que leurs droits sont égaux à ceux des autres et respecter les droits des autres à vivre malgré leurs différents besoins. J'espère que nous atteindrons une étape d'amour universel, surtout avec la transformation du monde en une petite campagne. »

Les obligations de la présente génération envers celle du futur : « L'homme ne peut rien faire sans l'Autre. Il nous faut toujours un antagoniste. Les critères éthiques requièrent toujours la présence de l'Autre pour qu'ils soient eux-mêmes présents. Je crois que les humains ont toujours besoin d'être dirigés parce qu'ils commettent continuellement des erreurs. »

#### Interview Nº 5 (en arabe, 28 août 2008)

### Professeur Fouad Boustany Secrétaire général du CCNLE Représentant du Liban au Comité de Bioéthique de L'Unesco

#### Traduction par Mme Jihane Fiani

L'ancien président de l'Ordre des Médecins au Liban, a évoqué comment il s'est intéressé au sujet de l'éthique médicale à l'époque de la guerre libanaise et avant de devenir président de l'Ordre des Médecins au Liban (OML): « Quand j'ai intégré l'Ordre, je n'ai trouvé aucune loi répondant aux nouveaux questionnements qui nous sont imposés par le progrès scientifique et l'augmentation du nombre des médecins. Nous avons travaillé deux ans sur ce sujet et avons pu décréter, en mars 1994, le Code de déontologie médicale, considéré comme complet, malgré le besoin de quelques modifications pour combler certaines lacunes. »

Confusion entre les deux concepts, l'Ordre des Médecins et un syndicat : « C'est honteux et dangereux. Normalement, les affaires financières relèvent du syndicat et non de l'Ordre qui vise essentiellement à protéger le patient et garantir ses droits. Nous n'avons rien pu faire pour changer cette réalité. Je crois qu'on peut établir des comités spécialisés dans différents domaines en un syndicat unifié, ayant la mission de s'occuper du tableau des honoraires et d'autres affaires financières. D'autre part, il faut établir un Haut comité, unifié, indivisible, ayant pour mission de s'occuper de l'éthique, de la déontologie médicale et de superviser la performance des médecins. »

Il ajoute : « Pour être réaliste, il faut avouer que l'éthique médicale est détériorée au niveau international ; et non pas seulement au Liban, même si ce dernier en a été le témoin pour plusieurs raisons. Premièrement, l'héritage de la guerre ayant occasionné de lourds fardeaux à l'OML, a empêché ce dernier de réaliser correctement ses missions essentielles qui consistent à se concentrer sur la protection de la déontologie et l'éthique. Deuxièmement, l'hétérogénéité de l'organisme médical libanais qui est constitué de plusieurs cultures, racines, mentalités et idéologies. Ceci est dû à la diversité des langues ; chacun a sa propre éducation, française, anglaise ou arabe. Notons qu'un grand

nombre de nos médecins se sont spécialisés hors du Liban, en Russie, en France, en Iran, en Algérie et encore beaucoup d'autres pays. Aussi, apparaîtra-t-il des différences idéologiques et intellectuelles du fait de la diversité des environnements dans lesquels ils ont étudié. Je vois que le médecin transporte son environnement et sa culture jusqu'à sa clinique.

Troisièmement, l'augmentation du nombre des médecins au Liban est inorganisée et anarchique. En 1948, nous étions 400 médecins, puis le nombre s'est élevé jusqu'à atteindre 1200 médecins en 1955. Aujourd'hui, ce nombre est passé à 12 ou 13 mille. N'oublions pas que beaucoup d'autres ont émigré pour continuer leur éducation ailleurs. Nous avions besoin de 200 ou 300 médecins par année, mais, dans ces conditions, le Liban est en train de recevoir 400 à 500 médecins chaque année. Après la guerre au Liban, les médecins sont revenus en abondance ; par ailleurs le nombre des facultés de médecine au Liban est passé à neuf. Il en résulte une abondance de médecins, l'offre ayant triplé la demande. Ici, notons une erreur commune : la plupart des gens considèrent que l'augmentation des médecins entraîne une réduction des malades et une réduction d'honoraires, tandis que le contraire est plus juste.

Les médecins compteront sur la chance pour gagner leur vie : ils demanderont aux patients des tests et des analyses, même si ce n'est pas nécessaire. Par exemple, le nombre d'équipements spécialisés en imagerie médicale disponibles à Beyrouth dépasse ceux de Paris. Aucune condition et aucun standard n'est appliqué pour fonder de tels centres, au contraire de ce qui se passe en France, où des études sont menées avant d'établir de tels centres.

La dernière raison est le régime communautaire qui régit le Liban. Dans la médecine rien ne peut progresser et aucun décret-loi ne peut être décrété sans se référer aux hommes de religion, chrétiens et musulmans à la fois. Je suis convaincu maintenant qu'au Liban les choses ne progresseront pas. Tout au plus, elles peuvent être améliorées. »

Le vide législatif : « Le vide législatif dans le domaine de la bioéthique est une expression très sévère parce qu'il n'y a eu qu'une légère amélioration depuis la mise en fonctionnement du CCNLE. La loi de déontologie médicale a été décrétée et publiée en

1994, mais malheureusement aucune censure ni sanction ne furent exécutées, comme

c'est le cas de toutes les lois au Liban. »

Les essais cliniques : « D'abord c'est une grande difficulté de pouvoir obtenir le

financement nécessaire. Le Conseil libanais de la recherche scientifique ne possède pas

un grand budget pour financer de telles recherches. Parfois l'offre est de deux ou trois

mille dollars par projet, ce qui est très insuffisant et ne permet pas d'entreprendre de

sérieuses recherches. Par ailleurs, le gouvernement n'est pas intéressé dans ce domaine,

et si l'Université Libanaise offre un certain financement, c'est aussi insuffisant. Par suite,

les recherches sont laissées aux seules compagnies pharmaceutiques. »

La recherche au Liban : « Les médecins donnent parfois à leurs patients des

médicaments non récents, déjà utilisés ailleurs. Il n'y a pas de laboratoires entretenant de

sérieuses recherches sur les animaux. Enfin, certaines compagnies pharmaceutiques

travaillent pour le marketing de leurs produits sur le marché libanais, essayant de

récompenser les médecins qui les aident, par le biais d'offres parfois fascinantes et

suspectes. »

Le placebo : « C'est totalement connu et légal, je ne suis pas contre. »

Le tirage au sort appliqué dans certaines études : « C'est un moyen d'étude. S'il existe

un substitut meilleur, qu'on le suggère, il sera le bienvenu. »

Le Professeur Boustany assure que les recommandations d'Helsinki sont plus humaines

que celles des juges de Nuremberg.

Au sujet de la différence entre éthique, bioéthique et déontologie, il confirme que la

déontologie concerne uniquement le corporatisme médical.

267

La capacité du CCNLE à déclencher le débat social parmi les personnes concernées par la législation dans le domaine de la bioéthique garantit la sécurité de l'homme et lui garde sa dignité : « Notre rôle est totalement consultatif. Pendant deux ans, aucune question ne nous a été posée ni de la part du ministère de la Santé ni de celle du Parlement. Pour cela, nous avons pris l'initiative de proposer des dizaines de projets autour des points sur lesquels le Comité a décidé de développer la réflexion pour améliorer cette réalité. »

Le modèle libanais pour contrôler les essais cliniques : « Je n'ai aucun modèle à proposer. L'essentiel est l'éducation des gens, la nécessité de revendiquer leurs droits dans le domaine de la santé. Nous avons des lois, et même si elles sont limitées, les gens souvent les ignorent. »

Il semble difficile de classer le Liban parmi les pays du tiers monde tout comme parmi les pays développés, comme la France : « Au niveau des équipements disponibles dans les hôpitaux et la plupart du système médical, le Liban est à la hauteur de Paris et des pays les plus développés. D'autre part, il est considéré parmi les pires des pays sous-développés. La civilisation, pour moi, ne consiste pas seulement à ouvrir une route et l'asphalter, mais aussi à l'entretenir. L'important ce n'est pas d'acheter des équipements d'imagerie à rayons très avancés, mais c'est de superviser leur utilisation. Le Liban est un pays difficile à classer parce que son état ne lui permet de vivre que dans l'anarchie. Je répète que le Liban peut être amélioré, mais jamais modifié. »

Le consentement éclairé : « Ce n'est plus le temps de la seule confiance entre le patient et le médecin. Celui-ci doit éprouver cette confiance à travers le consentement éclairé du patient qu'il informe sur les détails du traitement. De même, il a parfois à présenter une demande écrite et claire expliquant au patient les plus minutieux aspects de sa thérapie,

pour qu'il n'y ait aucune place pour un quiproquo. Etant un comité national, nous avons fait promulguer une loi décrétée en 2004 pour garantir les droits du patient libanais. »

### M. Ghassan Mokheiber, Député Président de la Commission Parlementaire sur les Droits de l'Homme

« Je vous ferai part de mon expérience dans les matières relatives à la déontologie médicale, en tant qu'avocat d'abord, ensuite en tant que député. Cette matière m'intéressait beaucoup, ayant été longtemps avocat conseil auprès des compagnies d'assurance qui s'occupaient de Santé, d'autant que les questions déontologiques se situent entre réglementations législatives et considérations d'ordre purement moral.

Une catégorie qui est juridiquement un peu bâtarde mais qui peut tendre vers les deux extrêmes; la législation, comme c'est le cas d'ailleurs de la loi régissant la déontologie médicale votée au Liban a valeur juridique; des pratiques d'ordre moral, comme les questions relatives à l'euthanasie, sont gérées par des textes à caractère moral inclus dans la même réglementation déontologique.

Mon expérience me fait dire que la qualité de la législation est conditionnée à la proposition qui en fin de compte est faite par le CCNLE, ce vrai fabricant de textes, qui dans la pratique est devenu plus que consultatif.

La pratique législative au Liban: « Le Parlement est non fonctionnel : il y a absence totale de dispositions parlementaires pour la rédaction des textes. »

**Pourtant le Parlement comporte dix médecins ?** « Oui, mais ils sont tous pris par mille autres choses ailleurs. Ainsi, le rôle du CCNLE en tant que promoteur de textes, est justifié. C'est lui qui rédige les textes et détermine l'étendue de ce qui est proposé. »

C'est un comité qui fonctionne sans financement ? « Oui, ils travaillent bénévolement. Moi-même j'ai travaillé avec eux, avant d'être député et de pouvoir les aider. Mais il n'en demeure pas moins que le gros du texte est prêt lorsque le CCNLE prépare le texte final. Voici deux exemples :

1. Le texte qui a fait le plus débat est le texte de la loi sur les droits du malade et sur le consentement éclairé. Ce texte a exigé plusieurs séances au sein de la commission parlementaire de la Santé mais les modifications ont été relativement mineures. Le texte proposé a été voté et fut débattu en comité (CCNLE). Alors qu'il n'y a pas eu de débat en séance plénière du Parlement, la loi a été votée en moins d'une minute.

#### Pourquoi?

Parce que nous sommes un parlement qui ne conteste pas. Le travail législatif se fait en commission. Les commissions invitent des spécialistes mais comme les spécialistes sont ceux qui ont rédigé la loi, sont invités à la séance plénière que des représentants de l'OML. Il n'y avait pas vraiment de participation d'organes de la société parce qu'il n'y en a pas encore de [représentatifs] pour s'occuper de ces questions. Les représentants religieux n'ont pas été invités au débat. C'était un pur débat technique bien que probablement le CCNLE ait pris en compte, à l'origine, les réflexions des différentes communautés religieuses, mais il n'y a pas eu de vrai débat à caractère religieux communautaire. Donc ce qui s'est passé c'était un débat en commission, pas en séance plénière du Parlement et sans débat public ou national. Il faut dire qu'il y a très peu de textes législatifs qui bénéficient d'un débat public au Liban puisque la politique est habituée à des conflits interpersonnels plutôt qu'à des débats de société ou des débats thématiques. Les deux lois votées n'ont eu qu'un écho très restreint auprès de quelques compagnies d'assurance qui craignaient que la loi sur le consentement éclairé et le droit des malades modifie d'une manière ou d'une autre la loi sur la déontologie médicale. En fait elle le fait puisqu'elle représente l'autre partie de la déontologie médicale et concerne le droit des malades alors que la loi sur la déontologie médicale concerne essentiellement le droit des médecins et des professions médicales hospitalières.

Donc, pas de débat de société. La nouveauté de la loi était le consentement écrit parce qu'il réglemente l'acte médical perçu par le patient et sa famille et non seulement par le médecin et les professions médico-hospitalières.

Parallèlement il y a un effort, auquel je participe, pour former une association de patients et de familles de patients pour développer une meilleure connaissance sociale et citoyenne de cette loi, et pour pouvoir responsabiliser les professions médico-hospitalières en cas de fautes médicales. Il s'agit d'aider les patients et leurs familles à mieux utiliser cette loi et de s'assurer que les professions médico-hospitalières sont en train de l'appliquer comme il faut. C'est une nouvelle pratique. Nous avons commencé les contacts il y a bientôt trois ans mais tout a pris du retard à cause des problèmes politiques du pays. Nous souhaitons proposer la création d'une association privée. Ceci permettra aux familles des victimes de faute médicale mais aussi aux médecins qui s'intéressent à la déontologie médicale, aux représentants des professions médico-hospitalières et aux représentants des tiers payants d'aller plus loin dans la réflexion.

2. L'autre exemple est le texte sur les tests génétiques, relatifs à la recherche médicale. C'est un texte qui n'a pratiquement pas été débattu ou commenté en commission parlementaire, mais pas du tout non plus au Parlement, tout comme le premier texte. Il faut dire qu'au Liban, les textes à caractère technique, et particulièrement les textes à caractère corporatiste, sont considérés comme étant clos. Lorsque la corporation, dans le cas des médecins, accepte le texte, quelques députés médecins ont une idée ou opinion, mais c'est beaucoup plus une réflexion corporatiste qu'une réflexion de société.

En relation avec d'autres types de recherche, le débat social ou l'interaction entre la corporation et les citoyens sont inexistants, et les patients font parfois pencher la balance dans le sens de la corporation plutôt que dans celui du citoyen. Il y a un déséquilibre puisque l'opinion des médecins et des professionnels médicohospitaliers n'est pas suffisamment contrebalancée par l'opinion des patients et des citoyens. »

Que signifie cette loi pour vous ? « Je suis certain que la société ne sait pas que cette loi existe. Probablement les gens les plus informés dans les professions médico-hospitalières peuvent connaître son existence. Mais il y a tellement de conflits, tellement de problèmes au Liban que ces questions de société sont reléguées au dernier plan (Je ne dirai pas 2 ou 3 plans). Il faut dire que 15 ans de guerre et de conflits, d'assassinats et de secousses de la région ont mené à la discrimination de la valeur de la vie humaine et de l'intégrité de la personne dans la société.

Les gens au Liban, permettez-moi de le dire, ont moins de valeur que dans un pays civilisé et pacifique. Il y a tellement de gens qui meurent, tellement de bombes qui tuent. A mon avis cette expansion d'assassinats, de bombes, de guerre civile a fait que pendant des années, une culture négative relative à la valeur humaine s'est développée. Il y a tant de maux qu'une maladie ou une personne aussi importante qu'elle soit est banalisée. Je crois qu'il y a une réflexion à faire là-dessus. C'est l'un des impacts majeurs à mon avis des guerres civiles et des guerres en général. La guerre banalise l'intégrité physique et la valeur humaine. »

Organisme ou structure pouvant encourager le débat social: « Ces contraintes sont essentiellement à caractère corporatiste. Le texte de loi qui se fait parfois sans un vrai débat social, sera proposé par le CCNLE, qui en général est appelé à consulter les communautés avant de le rédiger. Donc encore une fois le CCNLE fait le travail préparatoire de la rédaction. Cette association que nous proposons de créer pourrait devenir un vecteur de participation sociale accrue dans les questions relatives à la déontologie médicale.

Il y a donc maintenant ces textes, grâce auxquels le malade pourrait être mieux protégé. Il ne faut pas sous-estimer l'importance dans ce contexte libanais des tiers payants comme la sécurité sociale, le ministère de la Santé, les compagnies d'assurances, les caisses mutuelles, etc., qui sont en train de mettre en place des contrôles financiers de qualité, et qui en réalité ont un impact sur le droit des malades parce qu'ils ont intérêt à ce que le malade paie le moins possible. Il y a donc un regard qui est de plus en plus draconien sur l'acte médical. »

Modèle libanais : « Un institut national, en l'absence de veille sanitaire au Liban, sera mieux reconnu s'il est [le résultat] d'un effort universitaire. Je considère que cette réflexion aiguë de spécialistes devrait s'effectuer au niveau des universités et non pas seulement au niveau du ministère de la Santé qui a une approche surtout pratique visant à gérer la Santé publique. Je crois qu'une étude comme celle que vous préparez sera la bienvenue pour lancer des idées afin d'organiser cette force universitaire. »

Mais qui pourrait présider et préserver l'indépendance de cet institut, sur le plan national et officiel ? « Très bonne question. Elle est évidente et a besoin d'être poussée plus loin. Je ferais confiance à un centre de recherche en déontologie médicale qui serait géré par une ou plusieurs universités en projet conjoint. Dans le contexte libanais cela permettrait de l'éloigner du corporatisme médical de l'OML et de la politique du ministère de la Santé et le maintiendrai dans une perspective la plus neutre possible. Cela ne sera possible que par un vrai travail professionnel académique. »

# Maître Charles Ghafari Chef du département juridique Ordre des Médecins du Liban à Beyrouth

Traduction par Mme Jihane Fiani

Comparaison entre le code de déontologie médicale et la loi 2004 sur les droits du malade : « La loi sur les droits du malade et le consentement éclairé garantit les droits naturels du patient. Elle souligne le droit du patient à recevoir le soin médical, à obtenir ses propres informations, à donner par avance son consentement pour tout acte médical, à respecter sa vie privée et ses informations personnelles, et enfin à s'informer sur son dossier médical après le traitement. La loi a insisté sur ce droit, plus que ne l'a fait le code de déontologie médicale, qui s'est contenté simplement de le mentionner.

Le code de déontologie a exigé le consentement dans quelques situations sans toutefois préciser si le consentement devrait être par écrit. Mais pour nous, les juristes, nous considérons que ce consentement doit être écrit.

L'importance du consentement est qu'il constitue une preuve que le patient a reçu toutes les informations nécessaires avant tout acte médical et/ou chirurgical. »

L'interaction des médecins du Liban avec la loi 2004 : « Au premier abord, c'était difficile pour eux, parce qu'ils n'étaient pas habitués à ce type de comportement. Quelques-uns ont considéré que cette procédure exigeait plus de temps, mais je crois que le patient a le droit qu'on lui consacre le temps de l'informer de sa santé et des résultats des traitements. »

Les obstacles interdisant l'application du consentement éclairé écrit : « Il n'y a pas de limites, mais les médecins doivent s'habituer à engager cette procédure qui constitue une partie essentielle du travail médical dans les pays occidentaux avancés. »

Comment appliquer cette mesure dans la société libanaise et les communautés pauvres où le niveau d'analphabétisme est élevé : « Je crois que la communauté libanaise est instruite, parce que les Libanais aiment la connaissance, ce qui motive le médecin à donner au patient son droit de recevoir les informations sur sa santé. Au niveau légal, ce comportement devient une obligation pour le médecin qui doit recueillir le consentement éclairé du patient avant de mettre en route tout traitement proposé. Ce système protège le médecin d'une part et les droits du patient d'autre part. L'obtention du consentement s'est améliorée surtout dans les grands hôpitaux universitaires ; l'OML prévoit que ceci deviendra une routine dans le proche avenir. »

Référence judiciaire qui juge le médecin en cas de violation de la loi : « Le conseil disciplinaire est la première instance, parce qu'il est au niveau du tribunal du premier degré. La loi stipule que le conseil disciplinaire est l'instance pour examiner les violations juridiques et disciplinaires des médecins. Je note l'article 18 de la loi 2004 et l'article 61 du code de déontologie médicale qui confirment que toute personne qui commet une violation de la loi mentionnée est déférée au conseil disciplinaire de l'OML. Puisque ce conseil est considéré comme un tribunal de premier degré, les arrêtés décrétés peuvent être appelés auprès de la cour d'appel à Beyrouth, et pratiquement, c'est un processus légal et juridictionnel.

Notons que la cour d'appel de Beyrouth examine les violations syndicales et disciplinaires, mais en cas de violation de la part du médecin, rien n'empêche la personne concernée de se référer au tribunal civil pour demander les dommages et les intérêts. Si le dommage s'avère résulter d'une intention de négligence ayant un aspect pénal, la personne peut alors se référer aux tribunaux civils pour demander les dommages, les intérêts et les indemnités civiles résultant de la négligence. Ceci aura lieu si le patient a pu prouver qu'une telle violation a donné lieu à des dommages et intérêts parce que les

attributions du conseil disciplinaire et de la cour d'appel sont limitées aux affaires syndicales (et de l'Ordre dans le cas des médecins) en rapport avec, soit le reproche, soit la réprimande, soit l'arrêt momentané ou permanent de la profession. Parler de dommages et intérêts est uniquement du ressort du tribunal civil.

Les plaintes présentées auprès de l'OML depuis la loi de 2004 ont augmenté : « Bien sûr, après avoir décrété la loi de déontologie médicale en 1994, les plaintes disciplinaires présentées auprès de l'OML entre 1996 et 2007, ont atteint 900 cas dont 300 ont été soumises au conseil disciplinaire décrétant des arrêtés secrets. Quant à la loi de 2004, elle a changé le type des plaintes présentées au conseil susmentionné [...] »

La partie qualifiée à déclencher le débat social dans le contexte des restrictions religieuses qui bloquent parfois les projets de lois avant de les soumettre au Parlement pour vote : « La partie capable de résoudre ce type de contraintes est normalement le CCNLE. Etant un comité consultatif, il peut être le moteur pour étudier cette problématique avec les communautés concernées. »

Le comportement du médecin en tant qu'acteur essentiel dans le cycle de la violation, la mauvaise performance et l'exploitation des patients jusqu'à leur non protection : « Le médecin au Liban doit être contraint au système de la formation médicale et éthique continue. La formation médicale ne doit pas se limiter aux sujets scientifiques, mais elle doit soumettre les médecins à une éducation en éthique médicale. C'est aujourd'hui une science inhérente à la médecine. Ici réside le rôle de l'OML et les sociétés scientifiques savantes adhérées. Notons qu'environ le tiers des plaintes contre les médecins relèvent de l'aspect éthique et disciplinaire. »

**Différenciation entre déontologie et éthique médicale** : « Sincèrement, les deux sujets, éthique et déontologie, sont complémentaires, parce qu'il est impossible de mettre une loi pour l'éthique médicale et l'appliquer, sans éthique disciplinaire. Les deux sont attachés au travail humain du médecin. L'article 27 du code de déontologie médicale dit que le médecin doit traiter son patient de façon *humaine*, *douce et juste*, et lui procurer les soins

et l'attention. Ceci n'existe pas dans la loi des avocats qui se contente de parler de justesse. *L'humanité et la douceur* sont l'essentiel de la médecine et par conséquent du médecin. »

#### Le modèle libanais, adéquat pour procurer plus de protection au patient au Liban :

« Il faut former un Haut comité national, comprenant les grandes universités, l'Ordre des Médecins et l'Ordre des Pharmaciens, les autres syndicats du domaine de la santé, le ministère de la Santé publique, les ministères de l'Education supérieure et de la Culture, en plus du CCNLE. Afin de les aider, il faut fonder un Institut national pour protéger la personne. »

Ajouter une autorité exécutive à ce comité proposé et définir des sanctions, comme en France : « A mon avis, il faut qu'il y ait un procureur général pénal spécialisé pour protéger l'homme dans les affaires de santé, et qu'il soit connecté au Haut comité national proposé. Chaque procédure pénale contre un médecin, doit passer par l'OML, ce qui s'appelle l'immunité professionnelle évoquée dans l'article 313 du code de déontologie. Aux termes de cet article, il n'est permis de poursuivre un médecin pénalement au cours de sa pratique professionnelle qu'après avoir consulté l'OML. Selon son avis, une investigation aura lieu en présence du président ou vice-président de l'Ordre pour garantir la sécurité de l'investigation, surtout sur le plan scientifique. »

Les offres financières fascinantes présentées par des compagnies pharmaceutiques, le secret bancaire ne permettant pas de s'assurer si le patient enregistré a reçu une somme d'argent pour son consentement aux essais cliniques, et la présence d'un article dans la loi interdisant au patient de recevoir une rémunération : « Il y a un article dans le code de déontologie qui interdit au médecin d'exécuter sa profession pour des raisons commerciales. La recherche en rapport avec les essais est soumise à des standards scientifiques et académiques. Ainsi, la solution doit être nationale et les standards doivent être les mêmes et non divisés selon les hôpitaux, les universités et les régions ; ils doivent couvrir tous les sujets, comme l'avortement, l'euthanasie et l'insémination artificielle.

Quant à l'aspect financier, ce comité doit s'occuper de ce sujet à travers l'émission d'un ficher national auquel sera appliqué un système spécial pour surveiller le volet financier sans violer le secret bancaire, puisque ce dernier constitue une partie du système financier et économique au Liban. Quant à la façon de former ce comité, je ne peux y répondre car cela nécessite une étude juridique avancée, très spécialisée. »

**Où situer le Liban**? « Le Liban n'est ni Paris ni l'Afrique ; c'est un pays étrange. La place de la médecine et des hôpitaux au Liban est une représentation simplifiée de la réalité libanaise globale. Nous avons des équipements médicaux performants et les meilleurs médecins, mais on constate une sorte de travail commercial dans les deux domaines, l'hôpital et la médecine. Il faut commencer par réviser les dossiers de ces deux domaines dans une perspective éthique [qui est celle] de la protection de l'être humain. »

## Dr. Michel Daher Professeur et Conférencier à l'Université de Balamand Président de la Société libanaise de chirurgie Secrétaire général adjoint du CCNLE

Traduction par Mme Jihane Fiani

La confusion entre l'éthique médicale et les droits financiers des médecins :

« L'Ordre des médecins, linguistiquement parlant, n'est pas la bonne terminologie du mot "ordre", parce qu'il semblerait que son but est seulement de défendre les droits des médecins membres ce qui fait confusion avec le mot "syndicat" qui déjà n'existe pas au Liban. L'esprit de l'"ordre" veille à l'accomplissement d'une certaine pratique et le respect du patient et du code de déontologie médicale. »

Le détournement du médecin de l'éthique pour des raisons matérielles : « Les médecins, auparavant, étaient issus des couches sociales supérieures, relativement riches. Tandis que de nos jours les conditions de vie ont changé, les facultés de médecine se sont multipliées, l'étude de la médecine est devenue accessible à tout le monde. Actuellement, les médecins viennent de toutes les couches sociales libanaises, et certains doivent faire face à des problèmes financiers. Face à la crise actuelle, la négligence de l'Etat, les escomptes sur les honoraires des médecins et les situations des hôpitaux, les droits des médecins sont perdus à cause de la dérive de certains d'entre eux. Tout de même certains confrères émigrent pour des raisons matérielles et à cause du non-respect de leurs droits. »

Les essais cliniques : « C'est un mal inhérent au progrès médical qui exige de passer par cette étape, sur des bases et des règles scientifiques précises. Au Liban et dans les pays non développés, la censure sur ces essais et recherches n'est pas suffisante, surtout que les intérêts des sociétés pharmaceutiques jouent un très grand rôle dans ce domaine. Il en résulte que certains de ces essais ne sont pas scientifiques, au vrai sens du terme. Si au Liban ces essais sont menés dans des hôpitaux universitaires et soumis à la censure de

comités d'éthique (CER), les choses seront plus contrôlées, relativement plus que dans les pays du tiers monde. »

Le placebo : « Il faut noter que l'utilisation du placebo n'est plus favorisée. Des recherches sont conduites pour améliorer ce qui existe déjà. Par ailleurs, cette pratique est parfois considérée comme immorale, privant le patient de son droit à recevoir le traitement disponible, même sous sa plus simple forme.

Ici, nous ne pouvons que féliciter les efforts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans la censure qu'elle exerce sur maints essais et recherches entrepris dans les pays du tiers monde (en Afrique par exemple), souvent exécutés sans engager aucun protocole éthique. »

L'influence de l'industriel sur la recherche au Liban: « Jusqu'à maintenant l'action des compagnies pharmaceutiques sur la recherche semble évidente, celle-ci nécessitant de grands budgets rarement disponibles hors de ce cadre. L'Université américaine de Beyrouth (AUB) reçoit parfois un financement extérieur, surtout des Etats-Unis. Mais dans l'ensemble, le Liban ne peut pas consacrer un budget à nos chercheurs pour qu'ils puissent entreprendre des recherches indépendantes. »

Quel modèle libanais pour contrôler et organiser les essais cliniques ? Quels sont les rôles du ministère de la Santé, de l'OML et du CCNLE : « Nous sommes en retard en ce qui concerne l'élaboration de lois claires et avancées dans ce domaine. Il s'agit de négligence parce que les autorités concernées ne sont pas conscientes de l'importance de ce sujet. J'espère que l'activité du Parlement pourra aider à légiférer dans ce domaine. Pour y parvenir, on a besoin d'une instance qui promulgue et d'une autre qui supervise la pratique. »

Le tirage au sort appliqué à certains essais cliniques : « Le tirage au sort est appliqué, mais le choix doit être entre deux modèles acceptés pour une certaine maladie, il ne faut pas que le choix soit entre un cas connu utile et un cas connu inutile. »

Qui lève l'anonymat dans le cas d'une étude à double aveugle ? « Ce système ne nous est pas encore offert, et ne dispose d'aucun élément à propos de son application actuelle au Liban, bien qu'il soit démontré comme le meilleur moyen de recherche au niveau de la sécurité ; il paraît qu'il est plus coûteux. Il nécessite aussi plus de temps et de personnes pour le conduire et le suivre. »

Position du Liban par rapport aux pays du tiers monde, du fait du vide législatif qu'il subit : « Le Liban est le pays des contradictions. D'une part, il a un plateau technique très avancé, équivalent à celui qui existe dans plusieurs pays européens ; d'autre part, on remarque un grand retard au niveau législatif, soit pour émettre les lois, soit pour s'assurer de leur exécution et superviser leur bonne application. Pour cela je suis incapable de définir la position du Liban. »

### Professeur Georges Aftimos Président de l'Ordre des Médecins à Beyrouth

Traduction par Mme Jihane Fiani

La différence entre l'éthique et la déontologie : « Une confusion de conception existe chez les médecins entre les deux termes, bien que chaque conception ait sa propre délimitation. La première conception se rapporte à la pratique médicale au sens large du terme, tandis que la seconde comprend seulement la relation entre le médecin et son patient, entre le médecin et l'hôpital, et entre le médecin et le tiers payant ». De plus, il a été mentionné que « s'intéresser au tableau des honoraires est plus du ressort d'un syndicat, qui exige la définition du salaire de base d'un médecin pour éviter toute action illégale, que de l'Ordre. »

#### A propos du recul de l'éthique médicale dans le monde et au Liban en particulier :

« La guerre a eu un rôle essentiel dans la détérioration des valeurs. Personne ne respectait la loi ni y était soumis durant les périodes de troubles. Le deuxième facteur est la démocratie de l'enseignement. Auparavant, les médecins étaient considérés comme l'élite de la société, tandis que de nos jours, les médecins viennent de toutes les couches sociales. Il y a une troisième raison, c'est la différence dans le niveau de connaissance scientifique. Des médecins se spécialisaient dans des facultés connues et importantes, et d'autres pas. Enfin une quatrième raison se révèle par les problèmes de la vie et toute l'anxiété qui en résulte chez les médecins. »

La déviance éthique des médecins est expliquée par la violation de leurs droits de

vie : « Celui qui pense de cette manière, est vraiment obtus. S'il essaie de revendiquer ses droits, il doit avoir un bon registre et une bonne réputation. Sinon, comment pourrait-il revendiquer ses droits violés, si sa réputation n'est pas bonne, et s'il ne remplit pas ses obligations ? C'est ce qui est arrivé à un médecin libanais dans un hôpital à Beyrouth il y a 30 ans. De plus, des actions de dépassement illégal ont eu lieu dans les laboratoires de

procréation médicalement assistée (PMA), et elles ont beaucoup augmenté durant cette dernière période sans qu'aucune condition ou réglementation ne soit imposée. Des cas de fausse parenté [se sont produits]. Qui en est le responsable ? »

Les essais cliniques et non cliniques : « Je n'ai jamais pensé à différencier les deux, mais c'est mieux de faire [l'effort]. »

La capacité du Liban à conduire des recherche de Phase I : « Je ne sais pas. J'ai entrepris des recherches sur des animaux dans un laboratoire où quelques matières ont été testées pour en étudier les effets ». Il encourage « ce type d'essais cliniques lorsque les conditions sont respectées. Si les efforts au Liban s'unifient, on pourra obtenir d'importants résultats. Mais évidemment il existe une opposition aux intérêts matériels vu la dominance des sociétés pharmaceutiques sur les essais. »

Le placebo: « Cette pratique est importante. Est-il possible de donner au patient un médicament virtuel sans aucun effet sur sa future santé, juste pour savoir si un nouveau médicament est efficace ou non? Je ne sais pas [...]. Je crois que ceci est immoral. Même le système du tirage au sort n'est pas équitable, est-il possible de priver les malades d'un traitement qui réussit? Ainsi la guérison dépendrait de la chance, sans plus. »

Le consentement éclairé : « On a reçu beaucoup de plaintes à ce sujet. Je crois qu'elles sont très importantes, mais il s'agit d'une controverse entre une maladie et les traitements disponibles. Comment un médecin peut-il expliquer à son patient tous les détails, surtout par écrit, si ce dernier est d'un niveau intellectuel moyen ? Je sais que le médecin doit expliquer, mais je ne l'encourage pas à entrer dans les petits détails médicaux. »

Les médecins exécutent des essais sans répondre aux standards et aux conditions scientifiques : « Je ne sais rien à ce propos. S'il arrive des dépassements, l'Ordre n'est pas au courant. Toutefois, un médecin m'a appelé pour se plaindre de certains essais de Phase III ayant pour seul objectif le gain matériel. »

Proposition d'un modèle libanais pour la protection des patients dans le domaine des essais cliniques : « On doit beaucoup travailler à la formation médicale continue. Comme on l'a déjà mentionné, il s'agit d'une différence entre le niveau des médecins et le niveau de leur éducation. De plus l'Ordre doit exécuter une censure plus efficace, mais hélas, les soucis quotidiens dominent le travail de l'Ordre. »

Le président Aftimos considère que « le Liban est parmi les pays les plus développés au niveau technique, mais au niveau de la protection du patient, il nous faut encore beaucoup d'efforts. Je crois que c'est le Parlement qui est qualifié pour initier le débat social afin de combler ces lacunes. »

# Docteur Dolla Sarkis Doyen de la Faculté de Pharmacie Université Saint-Joseph

Etes-vous favorable aux essais cliniques comme moyen de faire évoluer la science et la médecine? « Je ne peux qu'être favorable aux essais cliniques pour faire évoluer la science et la médecine. Mais des essais cliniques contrôlés, bien étudiés, sous la supervision de comités d'éthique qui se sont penchés sur la question, et évidemment, selon des normes standard.

Nous avons développé à la faculté de pharmacie de l'USJ et à l'Hôtel-Dieu une cellule d'essais cliniques qui travaille sur des études de pharmacocinétique et de bioéquivalence surtout avec les génériques. Ces études sont subventionnées par des firmes pharmaceutiques. Elles comportent obligatoirement un dossier préliminaire, une revue issue par le comité d'éthique de l'hôpital, et une coopération avec deux ou trois médecins de la spécialité afin de bien encadrer l'essai. Tout cela se fait avant le recrutement de sujets responsables aptes à donner leur accord et consentir à participer aux essais selon les normes établies.

L'unité de recherche clinique n'est pas encore complètement développée à l'Hôtel-Dieu. On est en train de le faire. Les firmes paient parce que nous leur offrons une prestation de service qui est bien codifiée. »

A propos des effets indésirables: « A l'Hôtel-Dieu, il y a un système de pharmacovigilance. Les pharmaciens de l'Hôtel-Dieu ont cette fonction au niveau de tous les services. Pour faciliter la tâche, nous avons six résidents en pharmacie qui sont répartis dans les services correspondants. Ils étudient au jour le jour chaque prescription faite par les médecins, revoient le dossier du malade, surveillent l'efficacité du traitement et consignent les effets indésirables (EI), aidant par la suite à la correction de la posologie, si nécessaire.

Certaines firmes demandent aussi à ce qu'on fasse de la pharmacovigilance pour leurs molécules qui viennent d'être mises sur le marché. A ce moment on verra le nombre de personnes qui ont subi des effets indésirables tels qu'une allergie au médicament, un problème de coagulation, ou quelque autre problème.

Les effets nocifs ne sont pas diffusés aux autres hôpitaux ni à une autorité compétente qui d'ailleurs n'existe pas. Quand il y a un EI chez un malade, c'est le médecin traitant qui est avisé. Il n'y a pas d'autorité au Liban à qui rendre des comptes, puisqu' il n'existe pas de veille sanitaire comme en France. »

A propos du centre de pharmacovigilance de l'UL : « J'ai entendu parler du projet par le Dr. Aziz Gehchan mais je ne suis pas au courant de son fonctionnement. Nous n'avons plus entendu parler de ce centre. Nous n'avons plus été contactés. Nous avons dit que c'était une bonne chose, et voilà nous allons collaborer et leur donner les informations nécessaires. »

**Placebo et tirage au sort** : « Je suis d'accord pour le placebo pour mesurer l'efficacité d'un médicament sans nuire ; mais là aussi il y a, pour certaines maladies, des limites qu'on ne peut pas dépasser. En ce qui concerne le tirage au sort, on le fait en aveugle ou en double aveugle dans notre travail.

C'est l'industrie en général qui subventionne ce type d'étude pharmacocinétique parce que c'est la compagnie qui fabrique la molécule et la commercialise. Qui peut payer pour le faire : Le médecin ? L'hôpital ? Est-ce qu'en France les essais se font avec des fonds alloués par l'Etat ? Je ne pense pas. Ce sont surtout les firmes pharmaceutiques qui subventionnent, mais la firme pharmaceutique ne garantit pas les résultats. Nous sommes responsables de nos résultats. La compagnie peut payer une fortune et ne pas obtenir les résultats qu'elle désire. Notre travail académique se limite au bon choix des malades, des critères d'insertion, de tout ce qui est travail ou avis éthique, qui devrait être solide et ne présenter aucun danger pour le malade. Il doit aussi prendre en considération le cheminement qui doit être accompli par des professionnels et pas n'importe lesquels. Il

n'y a pas lieu de falsifier nos résultats. La firme a les résultats à la fin du protocole, que cela lui plaise ou pas.

A l'Hôtel-Dieu je sens que la personne est protégée. Nous avons la chance d'avoir parmi nous le père Ducruet. La notion de danger pour nous n'existe pas. S'il y en a d'autres qui le font n'importe comment, c'est leur problème.

Nous n'avons pas de loi au niveau du ministère de la santé. Pas de loi à respecter pour faire une étude pharmacocinétique ou une étude clinique. Nous avons la chance d'être un hôpital universitaire et d'avoir un comité d'éthique implanté chez nous. Donc nous faisons des conditions idéales pour faire ce genre d'études. Mais en l'absence de loi(s) et de procédures pour sanctionner, on peut faire n'importe quoi.

Le Liban n'est pas un plateau technique supérieur parce que chacun travaille à sa guise. Un plateau technique, c'est une structure avec ouverture et décloisonnement. Nous n'avons pas cela. D'après mon expérience, il n'y a actuellement aucun plateau technique au Liban. »

**Modèle libanais**: « Nous sommes francophones ou anglophones. On est en train de copier un modèle qui a fait ses preuves. Notre modèle est un mélange de l'américain et du français, profitant ainsi des deux démarches expérimentales. »

Vers un modèle plus sécurisant? « Il faudrait créer un institut comme l'institut de veille sanitaire, géré par le ministère de la Santé mais sous le contrôle d'un organisme totalement indépendant. Cet organisme ne serait pas au sein du ministère de la Santé mais reconnu par lui. Il devra compter sur les grandes universités, chacune selon sa compétence. »

**Fichier national**: « Je suis favorable à l'élaboration d'un fichier national, mais qui peut faire ce travail ? »

**Marketing** : « Tout le monde est faible devant le marketing, pas seulement les Libanais et le médecin. Il y a des essais cliniques qui sont très restreints, et pourtant on les appelle essais cliniques, mais en réalité ils n'en sont pas. »

## Interview Nº 11 (en arabe, 10 septembre 2008)

# Dr. Mohamad Jawad Khalifé Ministre de la Santé

Traduction par Mme Jihane Fiani

« Le problème essentiel est lié à l'organisation de ces essais, la mise en place des opérations nécessaires et la supervision de leur application. Notons que l'aspect le plus important est de prendre en considération le côté éthique, de connaître qui est qualifié pour déterminer la limite entre ce qui est éthique et non éthique dans ce domaine. De même, n'oublions pas qu'il y a souvent des conflits entre les essais cliniques et les lois appliquées dans le pays. Je pense qu'il est important d'établir un comité [ad hoc] indépendant ayant des responsabilités et des qualifications claires. Il faut absolument qu'on sache qui est la personne supervisant l'exécution des lois. C'est très essentiel. »

Le CCNLE a lancé un projet pour créer un comité central au ministère de la Santé pour contrôler la recherche en ce domaine. Qu'en pensez-vous? « J'ai moi-même initié ce projet. Nous avons commencé à réunir des spécialistes qui travaillent dans ce domaine ailleurs, pour signer un contrat avec eux. Nous avons déclaré que n'importe quelle personne peut faire des essais cliniques au Liban et coopérer avec ces spécialistes qui l'aideront à préparer le dossier.

Il s'agit d'essais préparés par des agences travaillant au Liban indépendamment des sociétés pharmaceutiques, et essayant de travailler pour n'importe quelle partie, afin de s'assurer que les protocoles sont conformes aux lois.

Il faut essayer d'organiser officiellement ce domaine. Pour cela j'ai proposé d'établir une unité d'éthique au sein du ministère, qui aura pour mission de déterminer quels essais répondent aux standards éthiques, superviser les recherches dans toutes leurs étapes et s'assurer de leur sécurité. Il ne faut pas seulement autoriser les essais cliniques, mais il faut ensuite poursuivre leurs résultats.

[...] il faut prévoir des sanctions, au cas où les essais dévieraient des standards éthiques. Rien ne se fait hors de la loi, l'important étant d'établir une unité spécialisée qui sera au courant de ce qui se passe. Il faut nommer un organisme au sein du ministère de la Santé où les essais cliniques seront soumis. »

Y a-t-il des réglementations pour l'importation des médicaments afin de les utiliser dans des essais cliniques? « Bien sûr il y a des réglementations sur ce sujet. Premièrement, chaque médicament légalement enregistré dans son pays d'origine est enregistré auprès du ministère de la Santé avant d'être introduit au Liban. A ce stade, le patient est protégé. En ce qui concerne les médicaments consacrés aux essais, ils n'ont pas de réglementations propres au ministère. Etant ministre de la Santé publique, j'ai interdit toute importation de médicaments consacrés aux essais cliniques sans ma signature, même ceux consacrés à la Phase II. En fin de compte, je suis en train de faire moi-même le travail qu'un comité indépendant et spécialisé devrait exécuter. Je demande les noms des patients impliqués dans les essais, avec leurs signatures sur le "consentement" éclairé, document qui doit être détaillé et clair. »

Les compagnies pharmaceutiques se plaignent de rencontrer des problèmes avec les douanes, pour faire entrer les médicaments pour expérimentation : « C'est vrai, si elles ne remplissent pas complètement la demande requise, nous ne pouvons pas leur permettre de faire entrer le médicament sur le territoire. Si des essais cliniques sont effectués sur un certain médicament, ceci veut dire que ce dernier n'est pas enregistré. Pour qu'il entre, il faut obtenir l'autorisation du ministère. Puisque je suis un spécialiste dans ce domaine, j'impose l'application de quelques procédures. »

Cela justifie-t-il l'utilisation des médias pour diffuser des médicaments introduits sur le marché dont l'efficacité n'a pas été prouvée? « Ces parties et leurs médicaments n'existent pas et ne sont pas autorisés par le ministère de Santé. Ce qui se passe c'est que ces organismes sont intelligents et savent se camoufler légalement.

Mais les plus fautifs sont les médecins qui les aident. Quand l'Ordre des Médecins m'a demandé d'exécuter des procédures plus dures envers eux, j'ai demandé de radier d'abord ces médecins de l'Ordre et de les sanctionner à titre d'exemple. »

Comment la dérive du médecin est-elle justifiée ? « Elle est justifiée par le marketing non éthique des médicaments. Considérons par exemple les médicaments du cancer ; En tant que spécialiste et référence dans ce domaine, et avec mes respects pour tous, j'assure que 60% de ces médicaments n'ont aucune valeur. Malgré cela, des médecins les prescrivent à leurs patients, parce qu'ils reçoivent des commissions.

Notons que la plupart des médicaments enregistrés le sont sous la pression des médecins à travers leurs prescriptions aléatoires pour certains médicaments, bien qu'aucun régime de santé ne les adopte.

Ce qui se passe est une sorte de pression exercée par la société, influencée par l'insistance des médecins à prescrire un même médicament, affirmant que c'est le meilleur. Ainsi, le ministère de Santé est obligé d'achever rapidement les procédures d'enregistrement. Comment, en tant que ministre, puis-je refuser d'enregistrer un certain médicament quand les médecins le prescrivent des centaines de fois et assurent qu'il est efficace et que son retard expose les patients au danger ? »

Qu'en est-il des effets secondaires pour les essais cliniques ? « Le plus important dans les essais cliniques c'est l'exploration des effets secondaires, surtout à long terme. »

Y a-t-il un système de pharmacovigilance ? « Pas de pharmacovigilance au Liban. Le ministère a demandé aux médecins de présenter des rapports en cas d'effets secondaires causés par certains médicaments. Mais ceci est toujours laissé au professionnalisme du médecin. »

Il existe un décret émanant du ministère de l'Education pour établir un centre de pharmacovigilance à la faculté de pharmacie de l'UL. Votre ministère a-t-il un rôle dans ce centre? « Le ministère n'a aucun rôle, mais j'ai essayé moi-même de le promouvoir. Il est déjà connu que l'Etat et ses ministères ne peuvent pas exécuter toutes

les missions. La communauté civile, les universités et les facultés, entre autres celles de pharmacie, ont aussi des rôles à jouer. J'ai demandé à l'Université Libanaise de s'occuper de promouvoir ce centre, en échange de notre intention de coopérer avec elle et de signer des contrats de partenariat. Le problème, c'est que le secteur éducatif n'assume pas ses responsabilités, puis justifie son échec ou sa négligence en accusant l'Etat. »

**Quelle est votre opinion vis-à-vis du placebo ?** « Le placebo est adopté selon le degré de la maladie. Je l'accepte en le comparant avec les médicaments des maux de tête, mais c'est inacceptable de l'utiliser sur les patients atteints de cancer. »

Quel est le modèle qui, à votre avis, est capable de contrôler les essais cliniques au Liban? « Le plus important c'est d'énoncer des réglementations claires et de former une unité au sein du ministère, ne comprenant pas ses fonctionnaires, mais les syndicats, les universités et les hôpitaux concernés, à la condition qu'elle soit sous la supervision du ministère. »

**Qu'elle instance vous semble capable de déclencher le débat social ?** « Il s'agit du CCNLE qui est en relation directe avec la présidence du Conseil des ministres. Ce comité prépare des projets, bien que son travail se confonde avec celui du Parlement.

Tout le monde sait sans doute, qu'il est difficile de discuter avec les chefs religieux à propos des sujets que la société n'assimile pas facilement, comme l'avortement et d'autres. »

Comment avez-vous pu faire accepter la transplantation d'organes au Liban bien qu'elle soit refusée par l'environnement arabe? « J'ai commencé par m'entretenir avec les responsables de toutes les instances religieuses sans exception, pour leur expliquer notre point de vue et obtenir leur caution. Je crois que la communauté civile est capable de déclencher le débat social. »

## Interview Nº 12 (en français, 16 août 2008)

# Dr. Ziad Nassour Ex-président de l'Ordre des Pharmaciens au Liban Vice-président de la Conférence Internationale et Francophone des Ordres des Pharmaciens

#### **Communication**

Réf: Loi d'exercice de la profession de pharmacien au Liban – Numéro 367 votée en 1950, révisée et adoptée par le Parlement libanais en 1994.

- 1. Il n'est permis d'importer de l'étranger des médicaments qu'à un pharmacien libanais propriétaire d'une pharmacie ou propriétaire d'une droguerie. (Article 54)
- 2. Il est interdit d'importer des médicaments de l'étranger sans autorisation du ministère de la

Santé publique. (Article 54)

- 3. La demande se fait auprès d'une commission technique comprenant :
  - Le directeur général du ministère de la Santé publique (président)
  - Le chef du département de pharmacie au ministère de la Santé publique
  - Le chef du service d'inspections au ministère de la Santé
  - Le chef du service d'importation au ministère de la Santé
  - Deux membres délégués par l'Ordre des Médecins dont l'un est
     Professeur de médecine et l'autre Professeur de pharmacologie
  - Deux membres délégués par l'Ordre des Pharmaciens dont l'un est professeur de pharmacie.
- 4. Les hôpitaux d'enseignement, rattachés aux facultés de médecine au Liban, ont le droit d'importer les médicaments dont ils ont besoin pour la recherche et l'enseignement et qui ne sont pas disponibles sur le marché local. Les hôpitaux d'enseignement ainsi que le genre de médicaments qu'ils ont le droit d'importer, seront déterminés par arrêté du ministre de la Santé publique. (Article 55)

- 5. La tractation se fait de la façon suivante : la firme pharmaceutique après accord avec le médecin dirigeant la recherche, demande au comité d'éthique de l'hôpital un avis favorable ; après obtention de cet avis, l'hôpital présente une demande au ministère de la Santé qui doit donner l'autorisation ou la refuser.
- 6. Mais malheureusement il existe des abus à ce niveau :

Des médicaments non enregistrés et non utilisés dans la recherche, sont approuvés et vendus à l'hôpital ayant l'autorisation nécessaire.

Des médicaments non enregistrés, non utilisés dans la recherche sont vendus à l'hôpital ayant l'autorisation, mais aussi dans les autres hôpitaux.

Des recherches devant se faire normalement dans l'hôpital ayant obtenu l'autorisation se font dans plusieurs hôpitaux non autorisés.

- 7. La loi donne au ministre de la Santé un droit, sans l'obliger à avoir l'accord d'une commission technique ou d'un comité d'éthique, ce qui entraîne une décision flexible donc liée à sa conscience, sa formation et son caractère.
- 8. Normalement un comité d'éthique national devrait superviser ce genre d'autorisation. C'est la solution logique pour sauvegarder l'intérêt du patient.

Entre-temps on pourrait avoir recours à la commission technique du ministère de la Santé pour donner son avis sur telle recherche clinique, envisagée sur les patients et avec de nouvelles molécules.

# Interview Nº 13 (en français, 30 août 2008)

# Pofesseur Georges Halabi Président du Comité d'Ethique de la Recherche Hôtel-Dieu de France – Beyrouth Université Saint-Joseph

« Le comité est indépendant, mais suit le recteur de l'USJ. Il comprend la direction de l'hôpital, les chercheurs et le comité d'éthique pour promouvoir les recherches scientifiques. »

Donc vous recueillez un consentement après avoir soumis le projet au comité d'éthique, vous évaluez les rapports bénéfices-risques et vous respectez la clause d'équivalence et le taux de refus du consentement et les critères d'exclusion abusifs.

« Un des problèmes les plus compliqués de la recherche et de son implication technique est d'avoir des sujets "purs", c'est-à-dire qui ne présentent qu'une seule pathologie. Par exemple, on ne choisit pas des femmes enceintes ou des personnes diabétiques, etc., parce qu'on doit savoir précisément si notre médicament est efficace. Lorsqu'on essaie sur des personnes qui présentent plusieurs pathologies on commence à avoir des effets secondaires. Donc les études de recherche clinique ne correspondent pas au monde réel de l'exercice de la médecine. C'est surtout dans les Phases III et IV.

Il y a 3 façons d'arrêter un médicament :

- 1. soit avant terme;
- 2. soit le comité central de surveillance décide d'arrêter le médicament parce qu'il a donné des effets néfastes ;
- 3. soit parce que le médicament a été très efficace et la différence est statistiquement importante. Donc on arrête pour que tout le monde bénéficie du traitement. C'est le rôle du comité de surveillance, qui est indépendant du promoteur. »

Qui conduit la discussion du consentement éclairé ? « Le médecin dans le cas de recherche. »

Quels sont les problèmes du consentement éclairé surtout que vous différenciez le consentement de soins du consentement conçu pour la recherche ? « Je crois que le problème c'est le temps consacré au malade de la part du médecin. Si l'investigateur prend suffisamment de temps pour expliquer au malade [...] souvent je m'énerve parce que je vois que le consentement de soins est confié à l'infirmière ou au résident pour obtenir la signature des malades. »

Pensez-vous que le malade libanais fait la différence entre le consentement de soins et le consentement de recherche ? « Mais ce n'est pas le même type de formulaire. Il y a une grande différence. Ce que je remarque le plus souvent c'est que le malade libanais lit avant de signer et pose des questions. »

Est-ce que vous êtes favorable au placebo ? Au tirage au sort ? « Je suis contre le placebo. Le tirage au sort est nécessaire comme méthode. »

Les firmes pharmaceutiques ont déclaré qu'elles ont des problèmes avec les douanes en ce qui concerne l'importation des médicaments testés : « Non je ne crois pas qu'il y ait des problèmes. Il y a des formulaires qui sont difficiles à remplir [...] mais ça passe. »

Quelles sont les causes du vide législatif en matière de bioéthique au Liban? « Depuis quatre ans, le Parlement libanais n'a encore pris aucune décision. Toute loi qui n'a pas un promoteur pour la faire avancer, ne peut pas exister. »

Donc ce n'est pas le problème des chefs religieux : « Le problème de la procréation médicalement assistée (PMA), et celui du concept de vie humaine sont d'autres problèmes. Toute loi est meilleure que le vide juridique, mais ce qui se passe au Liban, dans les centres déclarés et non déclarés, est honteux. Je ne crois pas que ce soit un problème d'organisme, mais un problème de personnes. »

Débat social : « Les ONG peuvent promouvoir ce sujet avec les politiciens. »

**Quel est le devoir de l'OML et des facultés de médecine ?** « Ils font partie des ONG. Donc ils doivent promouvoir une éducation et *susciter l'intérêt* des gens vis-à-vis de ce sujet. »

Un modèle libanais? « C'est difficile de répondre à cette question. »

Le Liban ne serait-il qu'un plateau technique? « Le problème n'est pas dans le vide juridique, mais dans la qualité des soins de tous les jours, qui n'est pas équivalent partout dans le pays. »

**Pourtant les médecins sont compétents !** « Parce que c'est une médecine à trois ou quatre vitesses. C'est-à-dire que les gens les plus riches ont une certaine médecine, les moins riches ont une autre médecine et les gens pauvres en ont encore une autre. »

Où situer le Liban ? « Il y a une médecine surdéveloppée et des soins sousdéveloppés. »

# Interview Nº 14 (en arabe, 03 septembre 2008)

# Docteur Adnan Mroué Membre du CCNLE Ancien Ministre de la Santé publique

# Traduction par Mme Jihane Fiani

Le docteur Mroué a évoqué le changement de la perspective de l'homme au niveau international, et au Liban en particulier, et son effet sur le comportement du médecin : «La conception de l'homme a changé à cause du développement de ce sentiment en Occident. Tout ce qui se passe dans les pays occidentaux prend des années avant d'arriver chez nous. Pour cela, on s'est intéressé de plus en plus aux droits de l'homme, et beaucoup de consensus internationaux ont été préparés et envoyés au Liban qui n'avait qu'à les signer. Ceci bien sûr grâce aux efforts exercés par les associations locales qui créent une atmosphère réceptive pour l'amélioration de la société. Ainsi, le médecin avait à s'occuper de la pratique médicale et expliquer au patient les détails du traitement, ses substituts, ses inconvénients, ses risques et ses modifications. Alors, nous avons été témoins au cours des cinq dernières années, d'un grand nombre de procès contre les médecins, parce que celui-ci décide parfois, pour des raisons médicales, de faire une chirurgie autre que celle qu'il avait déjà décidée d'exécuter avant d'entrer à la salle d'opération. En effet, le patient ne comprend pas toujours ce fait, et décide d'intenter sur le champ un procès, surtout quand son avocat l'incite et le persuade que le médecin et l'hôpital travaillent contre son intérêt. Pour cela, le médecin prend maintenant plus de précautions pour prévenir tout reproche professionnel, tout procès contre lui. Je sais qu'à l'Ordre il y a chaque semaine deux procès intentés contre des médecins [...]. Nous sommes sur le chemin des communautés occidentales, du fait que le patient devient plus conscient de ses droits. Mais le recours à un procès peut être fait à des fins intéressées, surtout quand les avocats exploitent les patients contre les médecins. »

Le consentement éclairé : « Les bénéfices sont plus nombreux que les risques. Le malade n'est plus un récepteur passif, mais il a un rôle et une responsabilité envers son implication aux instructions de son médecin (prendre le médicament régulièrement,

suivre un régime alimentaire ou ne pas fumer). Compter seulement sur la confiance entre le médecin et le patient fait partie du passé ; la relation est devenue plus professionnelle entre les deux parties. Dorénavant, le patient veut s'informer sur tout. Quel que soit son niveau d'éducation, il veut connaître les bénéfices du traitement et les conséquences de sa non-application. »

Toutefois l'ignorance est l'un des plus importants obstacles au consentement éclairé: « Faut-il avoir une loi ou non ? A l'Université américaine de Beyrouth (AUB), nous n'exécutons aucune chirurgie sans le consentement et la signature du patient. Il s'agit d'un bilan que le médecin doit signer après que le patient l'a rempli avec l'aide du médecin résident. Il est informé du pourcentage de réussite de la chirurgie qui lui est proposée et les complications qui peuvent en résulter. C'est la meilleure manière de se comporter, et nous donnons au patient un document lui garantissant ses droits. »

Position de la communauté libanaise : « La communauté libanaise ressemble à celles du tiers monde, mais en la comparant à beaucoup d'autres communautés, elle s'en distingue par la nouveauté et l'ouverture aux médias : nous ne sommes pas isolés, mais nous ne sommes pas au même niveau que les pays occidentaux où la raison dirige le comportement. Considérons la promotion sur les préparations de la médecine des plantes, comme exemple connu ; nous sommes assaillis par une grande quantité de publicités pour des médicaments à base médicale, mais sans aucune preuve scientifique. La large diffusion de la télévision est un facteur très important ; c'est l'un des plus importants moyens utilisés par les compagnies commerciales pour le marketing de ces produits afin de réaliser des gains.

Ces compagnies dépensent au moins six millions de dollars annuellement pour diffuser programmes et publicités aux heures d'écoute maximale.

Qui va protéger le citoyen ? Je crois que ces publicités doivent être soumises à la censure. De même, le fait de ne pas mentionner leur composition sur l'emballage, est un acte illégal par rapport aux lois pharmaceutiques. Ces préparations existent aux Etats-Unis, mais elles y sont soumises à la censure, essentiellement de la part de la Food and Drug Administration (FDA). Pour prétendre à la capacité du médicament à traiter

certaines maladies, comme le diabète, il faut une argumentation solide. A défaut, le marketing se contente de dire que ces préparations donnent de l'énergie au corps et qu'elles constituent des suppléments alimentaires. »

Essais cliniques au Liban: « Ici, à l'université, nous sommes soumis aux mêmes standards que ceux appliqués aux Etats-Unis. Il est interdit d'initier un essai à l'AUB sans présenter un protocole détaillé. Très peu d'hôpitaux ont des mesures similaires, uniquement ceux dépendant de grandes universités reconnues. Tandis qu'en dehors de cette minorité, les applications sont confuses, comme dans une jungle. Certaines compagnies industrielles bénéficie de ce désordre et proposent des revenus financiers fascinants aux médecins, à l'encontre de toute éthique ».

**Le placebo**: « Ethiquement parlant, comment est-il possible de laisser un patient sans traitement, juste pour comparer son état à celui d'un autre patient soumis lui, à un traitement. Par ailleurs, j'ignore s'il y a des statistiques sur ce sujet. »

**Le tirage au sort** : « Il n'y a pas de grands risques, surtout si les règles statistiques établissent que c'est la meilleure solution pour parvenir à des résultats "évaluables". Cependant au Liban, les études randomisées sont très rares. »

Qui vous semble qualifié pour déclencher le débat social : « Les députés ne s'intéressent pas à étudier les projets de lois. Il y a des centres d'insémination qui ouvrent de manière anarchique, à seule fin de réaliser des gains commerciaux, faisant ainsi éclater des scandales sans qu'il y ait des personnes qualifiées pour contrôler et superviser les actes envisagés. Un père a récemment soumis sa fille, âgée d'un an et demi, au test de l'ADN; test qui a montré qu'elle n'est pas sa fille.

Il était sur le point d'intenter un procès contre sa femme, l'accusant de trahison, bien que celle-ci n'y soit pour rien ; elle avait subi une insémination avec l'approbation de son mari. Notre société est retardée et confrontée à des contraintes religieuses. Autre exemple : Une femme aisée peut aller avorter à Chypre où l'avortement est légal, tandis qu'une femme pauvre ne le peut pas. En conclusion : la communauté civile est la partie capable de déclencher tout débat social et d'activer le décret de lois afin de remplir le vide législatif et protéger le patient au Liban. Aussi, le Parlement et l'OML devraient-ils s'activer pour traiter ce sujet. »

Le modèle du Liban dans les essais cliniques : « Le patient doit être informé de tout ce qui se passe, il doit savoir qu'il participe à un essai clinique et que son consentement éclairé est une condition essentielle. De même, il faut qu'il y ait une tierce personne pour superviser les essais, car les compagnies privées n'ont pas le droit d'exploiter notre ignorance et notre pauvreté. »

L'absence de comités d'éthique dans la plupart des hôpitaux libanais, et l'exploitation de ces comités en Afrique : « La création de tels comités bloque la monopolisation professionnelle. Ainsi, on ne pourra pas prétendre que les médecins se mettent d'accord pour cacher leurs fautes. Ces comités comprennent des avocats, des juges et des représentants de la collectivité. Mais si ce comité était corrompu, que faire ? Travaille-t-on individuellement ? Sûrement que non, parce que le travail individuel mène à causer plus de mal encore. »

**Société masculine** : « L'Occident accuse volontiers le Liban et les pays du tiers monde de discrimination entre l'homme et la femme. L'infériorité de la femme fait partie de notre culture. La femme est privée de beaucoup de ses droits. Cette discrimination fait partie de nos anciennes traditions. »

Difficultés face aux médecins libanais: L'ancien ministre de la Santé mentionne que « le médecin libanais vit dans des conditions embarrassantes car ses honoraires ont diminué vu l'augmentation du nombre des médecins et des facultés de médecine. La réduction des honoraires pousse le médecin à commettre des actes illégaux, en demandant au patient de faire des tests et des analyses non nécessaires, parfois nuisibles, tel que demander à une femme de faire une radiographie sans aucune raison. De même,

les médecins signent parfois des conventions ineptes avec des laboratoires pour toucher des commissions substantielles. »

**Position du Liban**: « La Banque mondiale a classé le Liban dans la catégorie moyenne supérieure, malgré la mauvaise situation décrite ci-dessus. Ceci est dû à la capacité du Liban à se relever directement après les crises, grâce aux campagnes d'éveil, d'alphabétisation et d'éducation de la femme. Le Liban n'est ni l'Afrique ni la France ; il est au milieu, mais tend bien plus vers Paris. »

## <u>Interview Nº 15</u> (en français, 08 septembre 2008)

# Cardinal Nasrallah Boutros Sfeir Patriarche de l'Eglise Maronite du Liban

**Votre vision de la personne au Liban**: « Je crois que la personne est la même partout. Mais au Liban, comme vous le savez, il y a beaucoup de difficultés qui entourent tous les gens. L'homme est ballotté au Liban car il n'y a pas suffisamment de paix afin qu'il puisse s'y développer. C'est pourquoi il faudrait avoir recours à une vie saine. »

Le concept de la personne humaine a été modifié; quels sont les facteurs de cette intégration? « La personne humaine est toujours la même, telle que Dieu l'a conçue. Seulement il peut y avoir des changements dus soit aux conditions climatiques, soit à la manière de se nourrir ou de travailler, soit aussi à d'autres facteurs. Par exemple, un homme au Liban n'est pas comme celui en Australie, où la vie est mieux organisée, stable et plus simple. Ce qui entraîne moins de difficultés de vie qu'ici.

Il est certain que le comportement de l'homme change selon la nature et le climat au sein desquels il se trouve. Un homme malade, ou un homme qui est sous la tension des difficultés de la vie, pourrait de même changer. »

L'attachement religieux doit se manifester par le comportement de l'homme dans la société. Il semble que le Libanais, qui est attaché à sa confession, est affecté d'une façon négative. Est-ce que selon vous, cette appartenance à la communauté religieuse va pour le bien de l'homme ou pour son mal? « Etre vraiment religieux ne peut pas être défavorable à l'homme parce que Dieu a créé l'homme. Et quand on accomplit les commandements de Dieu, alors on est sur le bon chemin. Il y a des religions qui poussent l'homme à commettre des actes qui ne lui sont pas favorables. Il faut savoir distinguer ce qui est sain de ce qui ne l'est pas.

Mais je crois que quand on est sur le bon chemin, et en conformité avec les commandements de Dieu, cela ne fait que procurer la tranquillité à l'homme. »

Alors pourquoi le Libanais n'est-il pas tranquille, bien qu'il soit attaché à sa confession? « Oui, il ne l'est pas tellement [...] Il a mal assimilé cette appartenance et il y a des gens qui se disent religieux mais qui sont loin d'appliquer les principes de religion dans leur comportement quotidien. »

Comment mieux appliquer son appartenance à sa religion ? « On est religieux quand on connaît la volonté de Dieu, quand on suit les commandements qu'il nous a donnés, quand on se respecte soi-même et qu'on respecte ses voisins. C'est quand on adopte les principes que Dieu nous a donnés qu'on est tranquille. »

Y'a-t-il des valeurs communes dans cette vision de la personne humaine avec la France ? Quelles similarités et quelles différences entre le concept de la personne humaine au Liban et en France ? « On n'est plus attaché à la religion en France comme on l'était auparavant. On devient de plus en plus areligieux. Quand on s'éloigne de Dieu on s'éloigne nécessairement de l'homme et on devient indifférent ou même hostile à ses voisins. Et ce n'est pas sain car Dieu a créé l'homme pour fraterniser, vivre ensemble et s'entraider. Alors quand on va contre ces principes on se dirige vers le malheur. »

Pourquoi la France s'intéresse-t-elle à la personne humaine et aux droits de l'homme? Il suffit de voir la façon de soigner les gens, la répartition des biens [...] tout cela exprime un intérêt pour la dignité de la vie humaine : « Oui, mais nous savons bien que l'homme n'est pas voué uniquement à la Terre. Il y a une autre vie à laquelle l'homme doit aspirer. Traiter les gens comme on voudrait être traité soi-même est un bon principe. Mais quand on est areligieux on cherche à satisfaire les besoins de l'homme tant qu'il est sur terre et la vie après la mort disparaît et on ne s'en occupe plus. C'est pourquoi on doit prendre l'homme dans son entité et dans son ensemble. »

Parfois, pour faire progresser la médecine on est obligé de faire des essais sur l'homme. Parfois on essaie un nouveau médicament à la place d'un médicament ancien pour le bien de l'homme ou pour l'évolution de la médecine. Etes-vous favorable ou non à ce parcours pour le progrès de la médecine ? « On ne peut rien

commettre contre la morale parce que mettre un homme en danger pour que l'humanité puisse en profiter serait dangereux. Il faudrait que ces essais ne mettent pas la vie de l'homme en danger. Tant qu'on peut le faire, c'est bien ; mais quand il est menacé, on ne peut pas causer la mort des gens pour en faire vivre d'autres. »

Quel est votre avis sur l'exploitation de la personne dans les pays sous-développés ? où l'on effectue plus d'essais thérapeutiques pour le bien-être de la personne dans les pays riches : « L'homme est le même partout dans le monde, qu'il soit pauvre, riche, africain, asiatique [...] c'est toujours l'homme lui-même. On ne peut pas sacrifier des gens pauvres pour faire le bonheur des gens riches. Il faut respecter l'homme en tant que tel. »

En Europe il existe un plateau technique hospitalier de haute qualité. Au Liban on est devant un plateau technique hospitalier qui est parfois plus important que le plateau technique parisien. Mais dès qu'on en vient à la législation en matière de bioéthique, il n'y a que le vide au Liban. [...] Est-ce que les communautés religieuses sont vraiment un obstacle à promouvoir une législation qui protège l'homme dans le domaine de l'éthique médicale et de la bioéthique? « On ne peut pas généraliser. Pour les chrétiens, l'homme est sacro-saint et on ne peut pas y toucher. On ne peut pas sacrifier des gens au profit de la science. Peut-être y a-t-il d'autres religions qui permettent de sacrifier des gens pour faire avancer la science médicale. Pour les chrétiens, vous ne pouvez pas tuer un homme pour en faire vivre un autre. »

Concernant le projet sur la PMA, le Parlement a envoyé le projet de loi aux communautés religieuses qui ont répondu par des contraintes. Pourtant il y a seize centres qui fonctionnent comme ils l'entendent [...] et on commence à assister à des dérives sur le choix du sperme et des ovocytes. [...] N'est-il pas mieux d'avoir une législation pour gérer ce type de comportement ? Et à qui attribuez-vous ce déficit, aux communautés ou au Parlement ? « Il y a un principe. On ne peut pas manipuler ou jouer avec ce qui est sacré pour tout chrétien. Un homme est un homme et dans la vie

conjugale il faut s'accepter. On peut faire ce qui est nécessaire pour améliorer la situation mais on ne peut pas aller contre la nature. »

Le placebo et le tirage au sort : « Le placebo c'est tromper le malade. Nous sommes contre la tromperie. Mais c'est aussi un moyen pour faire croire à l'homme qu'on lui donne un médicament, qu'on l'aide pour avancer vers la guérison. C'est un subterfuge. »

Que pensez-vous du décalage dans le monde arabe riche qui a parfois des hôpitaux très bien équipés mais qui souffre d'un vide législatif? « C'est un manque certainement, car le médicament seul ne suffit pas. Il faut qu'il y ait une morale qui puisse diriger les médecins, les malades et les législateurs. En matière de législation, je crois qu'il faudra beaucoup de temps pour que les pays arabes se mettent au niveau de ce qui se fait [ailleurs]. »

Le cardinal Sfeir croit que les députés ne sont pas au courant de ce qui se passe. « Et cette matière ne peut pas être traitée par n'importe qui. Il faut des gens spécialisés, des médecins qui puissent donner leur avis [...] »

**Pourtant on a des médecins au Parlement** : « Certes, mais ils sont pris par la politique plutôt que par la médecine. »

Quel organisme peut susciter ou promouvoir un débat social pour éliminer ce type de problématique? « Je crois qu'en matière de médecine, les gens les plus qualifiés sont les médecins eux même, parce qu'ils sont quotidiennement confrontés à ces problèmes. Ils peuvent peut-être susciter des difficultés dans le public et trouver des gens qualifiés pour les examiner. »

Où situer le Liban ? Est-ce la France ou l'Afrique ? « Ce n'est ni la France ni l'Afrique. Dans certains domaines, il est développé et dans d'autres il est sous-développé. »

Dans le domaine de la santé et de la protection de la personne, où le situer ? « Il y a des principes qu'on ne peut pas violer et il faut les respecter. D'une part, on ne peut pas ignorer tous les principes qui sont en vogue et en application dans les pays occidentaux : sacrifier un homme pour en faire vivre un autre. D'autre part, on ne peut pas appliquer les principes qui prévalent dans le monde arabe car on est hors de ces expérimentations menées dans les pays plutôt avancés. »

Est-ce que vous êtes pour ou contre la citation de Didier Sicard ? Est-ce que dans notre communauté chrétienne il y a cette inégalité entre l'homme et la femme dans la pratique ? « A mon avis, c'est une hérésie car Dieu a créé l'homme et la femme. L'homme n'est pas supérieur à la femme et la femme n'est pas inférieure à l'homme. Ce sont deux êtres créés par Dieu mais différenciés pour que l'humanité continue. »

**Existe-t-il un groupe de réflexion ?** « Au Liban, l'évêque Boulos Saadé est le président du comité de l'Association des évêques, et il va parfois à Rome quand des questions de santé sont soulevées, car à Rome il existe un comité. »

**Etes-vous concerné actuellement par le sujet de l'éthique ?** « Oui, des questions à ce propos ont été posées au comité qui y a répondu. Notons aussi que l'évêque Boulos Saadé a répondu après s'être entretenu avec des médecins spécialistes. »

## Annexe 5

# A. Rapports des bénéfices et des risques

## **Trois paramètres**

- 1- La gravité de la maladie.
- 2- L'existence et l'efficacité des thérapeutiques classiques.
- 3- Le degré de spécificité et de nouveauté de la thérapeutique proposée

Delfosse, 1993, 91

# La responsabilité du chercheur face au risque

- 1- Etablir la validité des présuppositions de la recherche.
- 2- Préciser aussi clairement que possible la nature, la probabilité et l'ampleur des risques.
- 3- Voir si les estimations d'un chercheur sur la probabilité des dommages ou des bienfaits [sont] bien fondées, confrontées avec les faits connus ou avec d'autres études auxquelles on peut avoir accès.
- 4- L'évaluation doit enfin refléter les cinq facteurs suivants :
  - a- Le traitement brutal ou inhumain n'est jamais justifié moralement.
  - b-Les risques doivent être réduits à ceux qui sont incontournables.
  - c- Si la recherche comporte un risque considérable, le comité d'éthique doit insister pour saisir la justification d'un tel risque, habituellement en évaluant les chances que le sujet a d'en bénéficier ou, exceptionnellement, en reconnaissant le caractère manifestement volontaire de sa participation.
  - d- Dans le cas de populations vulnérables, le chercheur doit prouver l'opportunité de leur implication.
  - e- Les risques et les bienfaits entrevus doivent être présentés au grand complet au sujet de recherche, lorsqu'on lui demande son consentement.

The National Commission, 1982

# B. Eléments d'un protocole de recherche

- 1. Etablir la validité scientifique du projet :
  - a. L'objectif poursuivi;
  - b. La méthodologie retenue
- 2. Indiquer la pertinence pour le diagnostic et les soins que représente le projet soumis.
- 3. Faire voir l'équilibre entre les bénéfices et les risques :
  - a. Le niveau de risque : minimal, plus que minimal, etc.;
  - b. L'utilisation d'un placebo.
- 4. Présenter le dossier scientifique du chercheur et de son équipe au Comité d'évaluation.
- 5. [Justifier] les choix qui président à la sélection des sujets de recherche :
  - a. Des populations vulnérables sont-elles utilisées ? Est-ce nécessaire ?
  - b. Le projet fait-il appel à des membres de certains groupes négligés ? Sinon, pourquoi ?
- 6. L'évaluation éthique continue :

Le chercheur indique comment il entend respecter les sujets de recherche au cours de l'évolution de son projet.

- 7. Le consentement volontaire :
  - a. Comment le chercheur respectera-t-il la liberté du sujet pressenti ?
  - b. Comment s'y prendra-t-il pour favoriser la compréhension de l'information ?
  - c. Comment procéder si le sujet est inapte à donner un consentement volontaire ?
  - d. Elaborer le formulaire de consentement à soumettre aux sujets pressentis.

# C. Exemple d'un règlement interne

# American University of Beirut Faculty of Medicine Institutional Review Board

# **Principles and Procedures**

Original Version dated May 2001 Last Revised Version (# 5) dated February 2007

http://staff.aub.edu.lb/~webmedic/IRB.htm.

#### **RESUME**

Cette étude est la première à analyser la situation au Liban en ce qui concerne l'encadrement éthique des essais thérapeutiques afin de la comparer aux deux grands groupes de pays : industriels et en voie de développement. L'enquête nationale a été effectuée dans 144 hôpitaux exerçant dans le milieu intercommunautaire libanais. Trois outils méthodologiques ont été utilisés: Questionnaires (Comité d'éthique de la recherche [CER], firmes pharmaceutiques, malades), entretiens semi-directifs et interviews. L'analyse de la qualité éthique de la légitimité des travaux des CER a été faite selon la grille de Berdeu. Il existe une hétérogénéité des pratiques pour des définitions essentielles que sont la recherche biomédicale et ses limites. La régulation des CER est plutôt permissive aux chercheurs et aux promoteurs industriels. Les enjeux sur l'avenir des recherches et la protection des personnes impliquées sont majeurs. L'expertise scientifique au sein des CER ainsi que les critères employés dans la détermination des avis éthiques posent un grand problème. L'absence d'un système de pharmacovigilance ou d'une autorité compétente de sécurité sanitaire aggrave la situation. La piste est ouverte au promoteur industriel et le véritable objectif des essais cliniques est questionné. Le pays doit décider dans quelle mesure il acceptera et soutiendra les investigations cliniques et scientifiques impliquant la participation des citoyens. C'est une mission prioritaire et indispensable pour éviter que la recherche ne se transforme en oppression et manipulation du sujet humain.

## **Clinical Trials in Lebanon: Ethical Reflections**

# **ABSTRACT**

This study is considered the first to analyze the situation in Lebanon concerning the ethical frame of therapeutic trials in order to compare to the two largest groups of industrials and developing countries. The national survey was held in 144 hospitals working in the Lebanese environment characterized by a plurality of communities. Three methodological tools were used: a questionnaire (IRB, pharmaceutical companies, patients), direct and semi-direct interviews. The analysis about the ethical quality of IRB works legitimacy was developed according to Berdeu chart. There is an heterogeneity in the practices of essential definitions regarding biomedical research and its limitations. IRB regulations are rather permissive to researchers and industrial promoters. The future of research and the protection of concerned participants are at stake. The scientific expertise within IRBs, and the criteria applied in determining ethical opinions are major concerns. The absence of a pharmacovigilance system or of a competent authority in health safety increases the seriousness of the current situation. The field is now open to industrial promoters, and the right goal of clinical trials is under questioning. The country has to decide to which extent it will accept and support clinical and scientific investigations implying citizens' participation. This mission is essential and necessary to avoid transforming research into oppression and manipulation of the human being.

#### Mots clés

Essais cliniques, comité d'éthique, consentement éclairé, confidentialité, pharmacovigilance, protocole, textes législatifs, concept de personne humaine, Liban, circulation de médicaments.