



# Perspective historique de la réglementation en recherche

Manon Couture  
Coordonnatrice B.A.R.  
CIUSSS-NÎM  
06 décembre 2018

# + Expérimentations naïves

Le cadre éthique de la protection des sujets humains trouve son origine dans l'ancien **serment d'Hippocrate**:

**Le médecin a pour devoir primordial d'éviter de faire du mal au patient.**

1747- **James Lind** considéré **premier médecin à mener un essai clinique contrôlé** comme nous le concevons aujourd'hui. Il écrit:

- J'ai sélectionné douze patients atteints du scorbut, à bord du *Salisbury*, en mer. Leurs cas étaient tous semblables. Ils avaient tous en général des gencives putrides, des boutons et de la lassitude, avec une faiblesse des genoux.
- Les effets bénéfiques les plus soudains et les plus visibles étaient perçus lors de l'utilisation d'oranges et de citrons; l'un de ceux qui les avaient pris fut apte au service au bout de six jours.

# + Expérimentations naïves

La première expérience bien documentée a été réalisée par **John Hunter** en 1767 à Londres.

**Hypothèse:** La gonorrhée et la syphilis sont une seule et même maladie.

**Méthode:** Injecter du pus provenant d'un patient atteint de gonorrhée dans le pénis d'un autre homme (qui semble être lui-même).

**Résultats:** Il développa les deux maladies finalement parce que le patient dont il avait prélevé le spécimen souffrait à la fois de syphilis et de gonorrhée. Ce qui a **amené la communauté scientifique à croire qu'il s'agissait d'une seule et même maladie.**

**Qui fut prouvé faux par la suite.**

# + Élaboration d'une directive

## Allemagne – 1892 - Albert L. Neisser

deux essais.

- Le sérum de patients syphilitiques a-t-il une valeur prophylactique contre le risque de contracter la syphilis?
- Le sérum a-t-il une valeur thérapeutique pour les patients syphilitiques?

**Méthode:** injecter du sérum de patients syphilitiques à des patients admis pour d'autres conditions médicales.

Il a été critiqué pour son **défaut d'obtenir le consentement de ses sujets non syphilitiques.**

A conduit à l'élaboration des premières règles en matière de consentement éclairé.

# + 1900 – 1<sup>er</sup> consentement

## Walter Reed sur la fièvre jaune

Étude d'exposition intentionnelle sur le mécanisme de transmission de la fièvre jaune.

La percée est largement considérée comme une étape importante dans le domaine de la biomédecine, ouvrant de nouvelles perspectives en matière d'action humanitaire.

C'était une extension du travail de Carlos J. Finlay (1870s) à Cuba. Il fut le premier à théoriser, en 1881, qu'un moustique était un vecteur de la fièvre jaune. Un moustique qui pique une victime de la maladie peut ensuite infecter une personne en bonne santé.

**Qui fut prouvé vrai !**

# + 1906 – Pure food and drug act

Theodore Roosevelt - la première loi de l'ancêtre de la FDA.

Elle exigeait que les **ingrédients actifs soient placés sur l'étiquette** de l'emballage d'un médicament et que les médicaments ne puissent pas tomber en dessous des niveaux de pureté établis par la Pharmacopée des États-Unis ou le National Formulary.

**A conduit à la création de la Food and Drug Administration que l'on connaît aujourd'hui.**

# + 1936 – Banbar – contre le diabète

Le Banbar a été mis sur le marché en tant que traitement curatif contre diabète, mais des centaines de personnes sont décédées suite à ce traitement.

Le Congrès américain a promulgué **la loi de 1936 sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques** en réponse à la tragédie, qui **obligeait les promoteurs de médicaments à soumettre leurs données de sécurité à la l'ancêtre de la FDA** avant leur commercialisation.

# + 1937 – Sulfanilamide

## The wonder drug

S.E. Massengill Co. (une pharmacie fondée par **Samuel Evans Massengill**)

**Le chef chimiste, Harold Cole Watkins**, liquéfia le sulfanilamide en le dissolvant dans **du diéthylène glycol** pour traiter l'angine streptococcique. Le **solvant** utilisé pour suspendre l'ingrédient actif était un **poison**. Le produit n'avait jamais été testé auparavant.

**Plus de 100 personnes décédées**, dont des enfants.

Tollé général et **adoption de la loi américaine sur les aliments, les drogues et les cosmétiques.**

# + 1938 – Focus de la FDA

## Un ensemble de lois :

La loi fédérale américaine sur les aliments, les drogues et les cosmétiques adoptées par le Congrès autorisant la Food and Drug Administration (FDA) à **surveiller la sécurité** des aliments, médicaments, dispositifs médicaux et cosmétiques.

Exige désormais une **preuve de sécurité** avant l'approbation d'un nouveau médicament pour mise en marché.

## Changement de focus :

1906 - **rôle de police** – sert à confisquer des drogues frelatées

1938 - **Supervision et évaluation** de nouveaux médicaments

# + 1939-1945 – Expérimentations Nazis

- En immunisation
- Avec du gaz moutarde
- Sur des jumeaux
- Avec de sulfonamide
- Transplantation d'os, de muscles et de nerfs
- Boire de l'eau de mer
- De blessures à la tête
- De stérilisation
- De congélation
- Avec du poison
- De paludisme
- De bombe incendiaire
- En haute altitude

# + 1939-1945 – Expérimentations Nazis

## Les jumeaux:

[https://www.facebook.com/buzzfeedfyi/  
videos/644708642579477/](https://www.facebook.com/buzzfeedfyi/videos/644708642579477/)

# + 1939-1945 – Expérimentations Nazis

Procès de Nuremberg intenté par les puissances alliées contre **24 des principaux responsables du Troisième Reich** (Doctor's trial).

Accusés de complot, crimes contre la paix, crimes de guerre et **crimes contre l'humanité**, se tient du 20 novembre 1945 au 1er octobre 1946 et constitue la première mise en œuvre d'une juridiction pénale internationale

A mené en 1947 au **Code de Nuremberg**

# + Procès de Nuremberg

Aboutit à la condamnation à **mort par pendaison** de douze condamnés :

Martin Bormann, Hans Frank, Wilhelm Frick, Hermann Göring, Alfred Jodl, Ernst Kaltenbrunner, Wilhelm Keitel, Joachim von Ribbentrop, Alfred Rosenberg, Fritz Sauckel, Arthur Seyß-Inquart et Julius Streicher.

Des **peines de prison** allant jusqu'à la perpétuité sont prononcées contre:

Karl Dönitz, Walther Funk, Rudolf Hess, Konstantin von Neurath, Erich Raeder, Baldur von Schirach et Albert Speer.

Enfin, Hans Fritzsche, Franz von Papen et Hjalmar Schacht sont acquittés.



# + 1947 – Le code de Nuremberg

1. Le **consentement** libre et éclairé est absolument nécessaire
2. L'étude doit chercher des **résultats pratiques pour le bien** de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens
3. L'étude doit avoir des **fondements qui sont justifiés** par les résultats attendus
4. L'étude doit être pratiquée de façon à **éviter toute souffrance**, dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'étude **ne doit pas être tentée si elle entraînera la mort** ou l'invalidité du sujet
6. Les **risques encourus** ne devront jamais excéder l'importance humanitaire
7. On doit faire en sorte **de protéger le sujet** des blessures, de l'invalidité ou de la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par **des personnes qualifiées**
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, **d'interrompre sa participation**
10. Le **scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment**

# + 1948 - Déclaration universelle des droits de l'homme

Adoptée par l'Assemblée générale des **Nations Unies**, exprimait son inquiétude devant le fait que les droits de l'homme étaient soumis à des mauvais traitements involontaires.

Aux USA - renforcement de la surveillance fédérale des tests de dépistage et obligation de consentement éclairé.

# + 1960s - Thalidomide

En 1961, un **hypnotique : thalidomide**, pour traiter les nausées de femmes enceintes. Il est à l'origine de **graves malformations congénitales** et même de la **mort de bébés** lorsque leur mère l'avait prise tôt dans leur grossesse.

En raison des préoccupations exprimées par le Dr Frances Kelsey, examinateur de médicaments de la FDA, **le médicament n'a jamais été approuvé pour la vente aux États-Unis.**

Néanmoins, **le promoteur a envoyé des échantillons du médicament à des milliers de médecins** américains qui les ont remis à leurs patients **sans leur dire que le médicament était expérimental**, faisant de leurs patients les sujets involontaires de l'expérimentation de médicaments humains.

# + 1964 – Déclaration d'Helsinki

Élaborée par l'**Association médicale mondiale**

Est une **déclaration de principes éthiques** dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

**Les droits du sujet humain précèdent les intérêts de la science.**

# + 1962 – Kefauver-Harris drug amendment

Suivant le scandale de la Thalidomide, les amendements ont été parrainés par le sénateur Estes Kefauver et le représentant Oren Harris et ont été promulgués par le président Kennedy.

**Exigences de démontrer l'efficacité** d'un médicament **avant la commercialisation.**

Cette disposition nécessite des essais contrôlés pouvant effectivement corroborer des allégations d'efficacité.

# + 1932 – 1972 – Tuskegee study

- Parainnée par le gouvernement américain
- Des hommes noirs atteints de syphilis
- Longtemps après la disponibilité de la pénicilline
- **Objectif:** observer la progression naturelle de la maladie
- Les participants ont volontairement choisi de participer à l'étude, mais n'étaient **pas informés de la disponibilité d'un traitement**
- L'étude a été arrêtée au début des années 70 suite à une **sortie publique de l'Associated Press**
- Le président Clinton s'est excusé au nom du gouvernement pour cette étude auprès des 8 survivants le 16 mai 1997.

# + 1974 – National Research Act

Suivant la Tuskegee study, le président Richard Nixon a signé la National Research Act.

La loi exige que toutes les recherches utilisant sujets humains soient examinés par un **Comité d'examen éthique** afin d'assurer la protection des sujets humains.

La National Research Act a mené à l'écriture du **Rapport Belmont**.

# + 1979 – Le rapport Belmont

Il décrit les **principes éthiques fondamentaux** afin d'orienter la recherche sur des sujets humains et servait de base à la réglementation fédérale ultérieure.

Trois principes éthiques unificateurs :  
**le respect des personnes, la bienfaisance et la justice.**

**Premier cadre éthique** pour la protection des sujets de recherche humains a été **adopté par la communauté internationale.**

# + 1981 – Code of Federal Regulations

## Title 21

Suite au rapport Belmont, la FDA a officiellement révisé les règlements pour la protection des sujets humains en créant le titre 21 sur la recherche, qui comprend :

- Les règlements pour la protection des Sujets (Partie 50)
- Information financière (Part 54)
- Comité d'éthique indépendant (Part 56)
- IND - Investigational New Drug (Partie 312)
- Exemptions relatives aux appareils de recherche (partie 812)
- Les documents et signatures électroniques (partie 11)

# + 1990 – International Council on Harmonisation (ICH)

De nombreux pays européens, le Japon et les États-Unis ont commencé à harmoniser les exigences réglementaires afin de réduire la redondance, les efforts et les coûts.

Ils ont déterminé des procédures nécessaires pour commercialiser les produits en investigation au niveau international, tout en maintenant les garanties sur la qualité, la sécurité et l'efficacité.

# + 1996 – Bonnes pratiques cliniques (BPC)

C'est l'**Organisation Mondiale pour la Santé (OMS)** qui a construit les lignes directrices pour les BPC.

Implique une **responsabilité partagée** entre le promoteur, l'investigateur et son staff, le comité d'éthique, les autorités réglementaires et les participants en étant bien informés.

# + Les principes des BPCs

## 14 principes de base en recherche:

- Principes éthiques,
- Étude décrite dans un protocole,
- l'identification des risques,
- le ratio risque-bénéfice,
- la revue par un CÉR,
- la conformité au protocole,
- le consentement éclairé,
- la revue éthique en continue,
- les qualifications du chercheur,
- les qualifications du staff,
- les documents à conserver,
- la confidentialité,
- les bonnes pratiques de manufacture,
- et le contrôle de la qualité.

# + Au Canada

1. **Partie C, Titre 5** du Règlement sur les aliments et drogues: Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains, septembre, 2001

- S'applique à **la vente et à l'importation** d'une drogue **destinée à un essai clinique sur des sujets humains.**

2. Énoncé Politique des Trois Conseils (EPTC) par le groupe consultatif inter-organisme **en éthique de la recherche** avec des êtres humains - Révisé: **EPTC2 (2014)**

# + Malgré tout ... en 1999

Robert Fiddes - California

**Falsification de dossiers, mise en danger de patients...** des fraudes de plus en plus audacieuses ... selon des documents du gouvernement, ce ne sont pas seulement les documents qui ont été falsifiés mais aussi des **tests médicaux truqués** - et parfois, les **patients ont été tout simplement inventés**. Des surveillants ont examiné la documentation, mais comme il existait de véritables archives de laboratoire pour les tests truqués, ils ne savaient pas qu'ils avaient été trompés.

Le médecin a été condamné à **15 ans de prison** pour avoir orchestré cette fraude.

# + Une balance difficile...

La Loi de eRoom, c'est "la Loi de Moore" à l'envers: des processus qui sont de plus en plus lents et difficiles ...

- Better than the Beatles (**Meilleur que les Beatles**)
- **Le régulateur prudent** (cautious regulator)
- Throw money at it (**Injecter plus d'argent sur un projet**)
- Basic research—brute force (**biais de la recherche fondamentale – force brute**)
- Lack of low hanging fruit (**Moins de fruits suspendus à proximité**)