

N° 286 (rectifié)

SÉNAT

SECONDE SESSION ORDINAIRE DE 1987 - 1988

Rattache pour ordre au procès-verbal de la séance du 2 avril 1988

Enregistre à la présidence du Sénat le 2 juin 1988

PROPOSITION DE LOI

relative aux essais chez l'Homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique,

PRÉSENTÉE

Par MM. Claude HURIET, Henri GOETSCHY, Xavier de VILLEPIN, Pierre LACOUR, Bernard LEMARIÉ, Jean CAUCHON, Roger BOILEAU, François DELGA, Olivier ROUX, Henri COLLARD, Louis LAZUECH, Charles DESCOURS, Paul CARON, Louis MOINARD, Guy BESSE, Jacques MACHET, Louis SOUVET, Jean MADELAIN, José BALARELLO, Roger HUSSON, Jean POURCHET et Georges TREILLE,

Sénateurs.

(Renvoyée à la commission des Affaires sociales sous réserve de la constitution éventuelle d'une commission spéciale dans les conditions prévues par le Règlement.)

Santé Publique - Essai chez l'Homme - Substance à visée thérapeutique - Code de la Santé publique.

EXPOSÉ DES MOTIFS

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

Déclaration d'Helsinki (1964)

Mesdames, Messieurs,

Trois raisons essentielles semblent justifier l'urgence d'une réflexion sur les essais de médicaments chez l'Homme.

Nous sommes, en France, dans une situation paradoxale qui porte gravement préjudice à notre industrie pharmaceutique. Ceci résulte d'un dispositif juridique incomplet et parfois même incohérent.

En effet, pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), un médicament, conformément à la directive européenne de 1975, doit avoir subi toute une série d'essais, tant pharmacologiques que cliniques, pratiqués chez des êtres humains. L'arrêté du 16 décembre 1975 fixe la règle à suivre : essais contrôlés, en double insu, par comparaison à un placebo ou un produit de référence ; pour obtenir l'AMM, il faut donc pratiquer des essais de phase III, c'est-à-dire des essais ayant pour but de démontrer l'activité thérapeutique d'un médicament et qui sont pratiqués chez les malades.

On peut brièvement rappeler les définitions retenues pour les différentes phases des essais.

- Essais de phase I : Evaluation de la tolérance du médicament (doses uniques sur un petit groupe de volontaires sains).

- Essais de phase II : Mesures des paramètres pharmacologiques et détermination du meilleur mode d'administration (essais sur des volontaires plus nombreux sains ou dans certains cas, malades).

- Essais de phase III, dits thérapeutiques : Essais contrôlés de comparaison avec le traitement de référence ou l'absence de traitement (essais sur un groupe de malades très étendu).

Après avoir reçu une autorisation de mise sur le marché, le médicament est encore soumis à des essais de phase IV de pharmacovigilance ou épidémiologiques, mais ces essais ne sont pas visés par le présent dispositif car ils concernent un médicament déjà reconnu et autorisé ; les règles fixées pour ce type d'essais sont donc différentes.

Deux incohérences juridiques graves entravent le déroulement de ces essais cliniques.

D'une part, les conditions dans lesquelles ces essais doivent se dérouler pour respecter des principes essentiels en matière éthique et scientifique sont très peu réglementées ; les Bonnes Pratiques Cliniques publiées en 1987 par le ministère des Affaires sociales ne sont que des recommandations et n'ont donc pas force de loi.

D'autre part, préalablement à un essai de phase III, il faut procéder à ces essais de phase I et II précédemment décrits et qui sont indispensables. Or, loin d'être explicitement autorisés par notre réglementation, ils sont aujourd'hui illicites et passibles de sanction pénale. En effet, l'article 318 du code pénal punit d'une peine d'emprisonnement ou d'une amende quiconque aura occasionné à autrui une incapacité de travail ou une maladie en lui administrant une substance qui sans être de nature à donner la mort, est nuisible à la santé. La nécessité de trouver des médicaments toujours plus actifs que ceux existant jusqu'alors accroît le risque potentiel pendant les essais. En cas d'accident, le médecin responsable de l'essai est donc directement passible de l'article 318 du code pénal, alors même que ces essais menés avec toute la rigueur scientifique nécessaire sont indispensables pour le progrès médical et la sécurité des malades futurs. On ne peut prendre le risque collectif de mettre sur le marché de nouveaux médicaments qui n'aient été auparavant scientifiquement essayés. Or ces essais, comme on vient de le démontrer, sont pour certains, illicites, et pour d'autres, trop peu réglementés.

o

o o

Cette situation pèse gravement sur notre industrie pharmaceutique. En effet, les groupes pharmaceutiques préfèrent faire effectuer à l'étranger - tant en Europe que dans le reste du monde - cette phase de leur recherche de nouveaux médicaments. Dans les pays

anglo-saxons, mais également en Italie, la réglementation des essais est beaucoup plus précise. En ce qui concerne les règles d'éthique, ces réglementations s'inspirent très largement de la déclaration d'Helsinki, adoptée par la 18e Assemblée Médicale Mondiale en 1964, et révisée à Tokyo en 1975. De plus, en matière de pharmacologie clinique, nos voisins européens ont su former des spécialistes et créer des organismes efficaces qui sous-tendent leur système d'évaluation de contrôle et de surveillance des médicaments. A l'inverse, en France, l'activité de pharmacologie clinique est encore mal reconnue et peu développée. Or cette discipline est, selon un rapport de l'OMS, publié en 1970, "essentielle pour la sauvegarde de la santé individuelle et de la santé publique". Ce retard pris par rapport aux autres pays industrialisés est dû à de multiples facteurs, notamment notre insuffisante réglementation concernant les essais de médicaments, qui freinent la reconnaissance de cette profession.

Ceci, on le devine, est très pénalisant pour l'industrie pharmaceutique. Pour des raisons de sécurité, la plupart des essais précliniques sont donc effectués en dehors de France. Dans ce contexte, il est alors illusoire de vouloir protéger la découverte d'une nouvelle substance.

Enfin, dans le cadre européen, il importe d'harmoniser les différentes législations existantes, afin de ne pas pénaliser notre industrie nationale. En ce qui concerne les essais de médicaments chez l'Homme, le contenu de la présente proposition de loi entend privilégier cet angle de vue européen, et nombre de dispositions s'inspirent de principes retenus au plan européen ou par d'autres pays membres.

o

o o

Très récemment, plusieurs instances, après examen de la situation française, ont appelé de leurs vœux un texte législatif qui réglemente la pratique des essais de médicaments chez l'Homme.

Par lettre du Premier ministre en date du 19 décembre 1986, le Conseil d'Etat a été chargé d'étudier les conséquences au plan juridique des importants progrès scientifiques intervenus depuis une vingtaine d'années. En particulier, il convenait de s'interroger sur les problèmes posés par la commercialisation d'éléments du corps humain.

Dans le rapport rendu public en mars 1988, la section du rapport et des études du Conseil d'Etat a traduit en prescriptions la

morale commune, en s'appuyant sur des directives internationales, sur les résolutions du Conseil de l'Europe, sur les avis rendus par le Comité national d'Ethique et sur les fondements mêmes du droit positif. En ce qui concerne le point particulier des essais de médicaments chez l'Homme, les auteurs du rapport estiment qu'une loi s'impose afin de mettre fin à la situation incohérente précédemment décrite. Cette loi est nécessaire pour affirmer le caractère licite des essais et définir des règles générales qui s'imposent à tout essai effectué chez l'Homme. Selon que ces essais seront ou non à finalité thérapeutique, les modalités d'application de ces principes généraux pourront varier, mais sans que ces derniers soient remis en cause.

Les instances plus particulièrement médicales souhaitent également voir adopter une réglementation concernant les essais de médicaments. On peut rappeler l'avis du Comité national d'Ethique d'octobre 1984, et plus récemment la prise de position du président du Conseil national de l'Ordre des médecins, qui approuve les propositions du rapport du Conseil d'Etat et souhaite également que le Parlement se prononce.

L'ensemble des professionnels - qu'il s'agisse des professions médicales ou des représentants de l'industrie pharmaceutique - souhaitent donc mettre fin à cet imbroglio juridique. Le Conseil d'Etat vient de faire des propositions qui vont en ce sens. C'est pourquoi il nous semble tout à fait opportun de soumettre au Parlement un dispositif qui recueille un aussi large consensus.

o

o o

Le contenu de la présente proposition de loi constitue un cadre général, inséré dans le code de la santé, qui pose un certain nombre de principes essentiels, affirmés dans nombre de directives internationales.

Dans une première partie sont fixés des principes communs à tout essai de substance susceptible de devenir un médicament dès lors qu'il est pratiqué chez l'homme et ils peuvent être présentés sous quatre thèmes :

- Le principe du consentement libre et éclairé du sujet de l'essai est posé. Celui-ci, qui accepte que soit portée atteinte à son intégrité corporelle, devra être pleinement informé et pourra à tout moment revenir sur son consentement. Des règles particulières sont

prévues pour les mineurs et les incapables majeurs. Cette règle générale n'exclut pas des modalités d'application variables selon les cas. Mais il est essentiel que ce principe fondamental quant à l'information du sujet et quant à son consentement soit inscrit dans un texte de loi.

- Le principe de la gratuité est posé et vaut pour toutes les catégories d'essais, sauf dérogation admise en ce qui concerne les essais sans finalité thérapeutique. Mais cette exception est encadrée par des règles bien précises qui sont développées ultérieurement.

- Les conditions de réalisation de tout essai pratiqué chez l'homme sont également soumises à des principes essentiels :

. obligation d'avoir procédé à des prérequis scientifiques fiables ;

. respecter un bilan risques-avantages acceptable pour le sujet de l'essai ;

. faire réaliser ces essais dans des lieux équipés et par des responsables qualifiés afin que la sécurité maxima des sujets de l'essai soit assurée.

- Enfin, tout essai de médicament chez l'Homme est soumis à l'avis consultatif d'un comité d'éthique déclaré auprès du ministre chargé de la santé, chargé de vérifier que ces principes posés par la loi sont respectés. Les règles de création et de fonctionnement de ces comités seront fixées par un décret en Conseil d'Etat. Il sera ainsi mis fin à la situation actuelle, dans laquelle nombre de comités d'éthique se créent et fonctionnent sans aucune base légale ni cadre juridique minimum.

Dans une deuxième partie, le dispositif retenu précise un certain nombre de règles spécifiques aux essais sans finalité thérapeutique :

- Au-delà de l'interdiction totale de ce type d'essai chez les détenus et les malades en état végétatif chronique, il est prévu un certain nombre de dispositions particulières concernant ces essais lorsqu'ils sont effectués chez les mineurs, les femmes enceintes ou les malades.

- Par exception au principe de la gratuité de l'essai, il est admis que le sujet d'un essai soit indemnisé en fonction des contraintes subies. Le montant de cette indemnité est limité et ne peut être soumis

à l'impôt sur le revenu des personnes physiques puisqu'il ne s'agit pas d'un salaire.

Afin de garantir la sécurité du sujet d'un essai sans finalité thérapeutique, le texte précise que le promoteur et l'expert clinicien assument la responsabilité des risques encourus par le sujet de l'essai et qu'ils sont dans l'obligation de souscrire une assurance pour garantir leur responsabilité civile.

- Pour éviter tout abus ou déviation, il est également prévu qu'une personne ne bénéficiant pas d'un régime de protection sociale ne pourra pas participer à un essai sans finalité thérapeutique. De plus, une même personne ne pourra se soumettre annuellement qu'à un nombre maximal d'essais.

En troisième partie de ce dispositif qu'il vous est proposé d'insérer dans le code de la santé, un certain nombre de dispositions administratives et de sanctions pénales sont prévues pour assurer la bonne application de ce texte. C'est ainsi que tout programme incluant des essais pratiqués chez l'Homme devra être au préalable communiqué au ministère de la santé qui pourra s'y opposer dans un délai d'un mois. De plus, le Ministre chargé de la santé peut à tout moment, après avis du comité d'éthique concerné, suspendre ou interdire un essai.

o

o o

Parallèlement à ce dispositif juridique qui s'insère dans le code de la santé, il vous est proposé de mettre en harmonie avec ces nouvelles règles les principes énoncés tant par le code civil que par le code pénal.

Ces modifications sont bien entendu d'inspiration plus large que le strict sujet des essais de médicaments chez l'Homme, mais elles sont, semble-t-il, essentielles pour consacrer des principes juridiques nouveaux et éviter que deux normes juridiques de valeur identique soient en contradiction.

C'est ainsi que l'article 3 de la proposition de loi propose d'inscrire dans le code civil le principe selon lequel il ne peut être porté atteinte à l'intégrité corporelle d'autrui sans son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi. Il s'agit de consacrer et de protéger le principe de l'intégrité corporelle d'une personne physique, tout en

autorisant qu'il y soit porté atteinte dès lors que la loi l'autorise et que la personne y a consenti.

Afin d'éviter toute contradiction entre deux normes juridiques de valeur identique, il paraît également nécessaire de modifier l'article 318 du code pénal, afin qu'il ne puisse pas en être fait application dans le cadre d'un essai de médicament chez l'Homme dûment autorisé par la loi et auquel le sujet de l'essai avait librement consenti.

Tel est l'objet de la présente proposition de loi que nous vous demandons d'adopter.

PROPOSITION DE LOI

Article premier.

Il est inséré au titre II du livre V du code de la santé publique (première partie), après le chapitre II, un chapitre II bis ainsi rédigé :

Chapitre II bis

Essais chez l'Homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique

"Art L. 605-1 - Les essais pratiqués chez l'Homme et ayant pour objet d'évaluer les propriétés définies à l'article L. 511 du code de la santé d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique sont régis par les dispositions du présent chapitre.

Section I - Dispositions générales

"Art. L. 605-2 - Aucun essai ne peut être effectué chez l'Homme

"- si les essais analytiques, pharmacologiques et toxicologiques requis n'ont pas été effectués au préalable,

"- si le risque encouru par le volontaire ou le malade est hors de proportion avec l'intérêt poursuivi et le bénéfice escompté,

"- s'il y a lieu de croire que l'essai pourrait entraîner la mort ou une infirmité.

"Art. L. 605-3 - Les essais ne peuvent être effectués que :

"- sous la direction et sous la surveillance clinique d'un docteur en médecine qualifié, justifiant d'une expérience pratique, clinique et scientifique suffisante.

"- dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés afin d'assurer la sécurité maxima des personnes soumises aux essais.

"Art. L. 605-4 - Préalablement à tout essai, le consentement personnel du sujet doit être recueilli, après que ce dernier ait été informé des conditions de l'essai, du but poursuivi et des risques encourus.

"Le consentement doit être exprès, donné par écrit ou certifié devant témoins. Il est révocable à tout moment et n'entraîne aucune responsabilité pour le sujet.

"Art. L. 605-5 - Lorsque l'essai est effectué chez des mineurs ou des majeurs protégés :

"- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 605-4 du présent code, par les titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés, ou par les organes tutélaires pour les mineurs sous tutelle et les majeurs protégés ;

"- le consentement du mineur ou du majeur protégé doit être recueilli, lorsqu'il apparaît apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

"Art. L. 605-6 - L'essai ne donne lieu à aucune contrepartie financière, sous réserve des dispositions particulières prévues par l'article L. 605-10 du présent code relatif aux essais sans finalité thérapeutique.

"Art. L. 605-7 - Tout essai pratiqué chez l'Homme est soumis à l'avis préalable d'un comité d'éthique déclaré auprès du ministère chargé de la Santé. Les dispositions relatives à la création, au fonctionnement et aux compétences de ces comités sont fixées par un décret en Conseil d'Etat.

"L'avis du comité d'éthique porte notamment sur les conditions de validité de l'essai prévues par le présent chapitre et sur la pertinence générale du projet. Il ne dégage pas le promoteur de l'essai de sa responsabilité.

Section II - Dispositions spécifiques relatives aux essais sans finalité thérapeutique

"Art. L. 605-8 - Les essais sans finalité thérapeutique chez les détenus et les malades en état végétatif chronique sont interdits.

"Art. L. 605-9 - Les essais sans finalité thérapeutique chez les mineurs ne sont admis qu'à la condition que ces essais ne présentent aucun danger sérieux pour leur santé et s'ils portent sur une substance susceptible de devenir un médicament, qui leur est destinée.

"Les essais sans finalité thérapeutique chez les femmes enceintes ne sont admis qu'à la condition de présenter un intérêt pour le déroulement de la grossesse ou sa pathologie.

"Les essais sans finalité thérapeutique chez les malades ne sont admis qu'à la condition de présenter un intérêt pour le traitement de la maladie dont ils sont atteints ou des pathologies qui pourraient leur être associées.

"Art. L. 605-10 - Dans le cas d'un essai sans finalité thérapeutique, le promoteur verse au sujet de l'essai une indemnité calculée en fonction des contraintes subies.

"Le montant maximal de cette indemnité est déterminé par un arrêté du ministre chargé de la santé et limité à un plafond annuel fixé par ce même arrêté.

"Art. L. 605-11 - Dans le cas d'un essai sans finalité thérapeutique, le promoteur et l'expert clinicien assument solidairement même sans faute la responsabilité civile des risques encourus par le sujet de l'essai.

"Le promoteur souscrit pour lui-même et pour l'expert clinicien une assurance garantissant leur responsabilité civile, pour les dommages subis par le sujet de l'essai, y compris lorsque ce dernier s'est volontairement retiré de l'essai.

"Art. L. 605-12 - Tout essai sans finalité thérapeutique chez une personne qui ne bénéficie pas d'une assurance ou d'une protection sociale est interdit.

"L'organisme de protection sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

"Art. L. 605-13 - Le nombre maximum d'essais sans finalité thérapeutique auquel une personne peut se soumettre annuellement est fixé par voie réglementaire.

Section III - Dispositions administratives et sanctions pénales

"*Art. L. 605-14* - Préalablement à leur mise en oeuvre, tout programme incluant des essais pratiqués chez l'Homme est communiqué au ministre chargé de la santé qui dispose d'un délai d'un mois pour s'y opposer.

"Le ministre chargé de la santé peut à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non respect des dispositions du présent chapitre et après avis du comité d'éthique concerné, suspendre ou interdire un essai.

"*Art. L. 605-15* - Est puni d'une peine d'emprisonnement de six mois à trois ans et d'une amende de 12.000 à 200.000 F ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer chez l'Homme l'essai d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique, sans avoir recueilli le consentement prévu par les articles L. 605-4 et L. 605-5 du présent code, ou alors qu'il aura été retiré.

"Est punie des peines prévues à l'alinéa précédent toute personne qui aura pratiqué ou fait pratiquer un essai en infraction aux dispositions des articles L. 605-8 et L. 605-9 du présent code.

"*Art. L. 605-16* - Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6.000 à 100.000 F ou de l'une de ces deux peines seulement, quiconque a pratiqué ou fait pratiquer un essai sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 605-7 du présent code.

"Est punie des peines prévues à l'alinéa précédent toute personne qui aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer un essai dont la réalisation a été interdite ou suspendue par l'autorité administrative.

"*Art. L. 605-17* - Le promoteur ou l'expert clinicien dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 605-11 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6.000 à 100.000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

"*Art. L. 605-18* - Les médecins inspecteurs de la santé et les pharmaciens inspecteurs de la santé sont chargés de veiller au respect des dispositions du présent chapitre et des textes pris pour son application."

Art. 2.

L'article 81 du code général des impôts est complété par un alinéa ainsi rédigé :

"14° bis L'indemnité prévue par l'article L. 605-10 du code de la santé publique de la famille et de l'aide sociale."

Art. 3.

L'article 9 du code civil est complété par un alinéa ainsi rédigé :

"Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité corporelle d'autrui sans son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi."

Art. 4.

Le premier alinéa de l'article 318 du code pénal est ainsi rédigé :

"*Art. 318* - Celui qui aura occasionné à autrui une maladie ou incapacité de travail personnel, sans avoir obtenu son consentement et sans y avoir été autorisé par la loi, en lui administrant volontairement, de quelque manière que ce soit, des substances qui, sans être de nature à donner la mort, sont nuisibles à la santé, sera puni d'un emprisonnement d'un mois à cinq ans et d'une amende de 60 à 15.000 F."

Art. 5.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les modalités d'application de la présente loi.