



Les pratiques réglementaires de la recherche clinique.

Bilan de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales*

Anne Fagot-Largeault

A. Fagot-Largeault : Université de Paris-I, Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques (IHPST), 13, rue du Four, 75006 Paris, France et AP-HP, Hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil, France.

► Une étude (IRC) sur l'impact de la loi Huriet, conduite depuis 1997 sous l'angle de l'information des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, et du recueil de leur consentement, sert d'arrière-plan à cet article et lui donne son ancrage sur le terrain. Nombre d'acteurs de la recherche ont accepté de se prêter à des entretiens au cours de cette étude: « grands témoins » de l'époque précédant le vote de la loi, promoteurs, membres de Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), investigateurs, sujets inclus dans des essais. Il s'y intègre aussi une réflexion plus générale inspirée des nombreuses contributions rédigées en France ces dernières années dans la perspective d'un prochain réexamen du texte de loi par le législateur. ◀

Pour apprécier le changement lié aux pratiques réglementaires actuelles [1], il faut se souvenir que jusque dans les années 1970, la situation méthodologique et déontologique de la recherche clinique en France était peu différente de celle que décrit Pierre-Charles Bongrand dans sa thèse de médecine en 1905 [2] : l'expérimentation sur l'homme existait de façon précaire et semi-clandestine, elle était mal distinguée des soins médicaux. « On n'avait aucun protocole » (IRC, GT-17). « Il n'y avait

que des essais ouverts(...) C'était un véritable néant scientifique » (IRC, GT-16). « Tout ce qui était sans bénéfice pour les malades se passait à leur insu » (IRC, GT-02). « Se dire que le malade pouvait être interrogé (...) ça ne traversait pas les esprits » (IRC, GT-13). » La phase 1 se faisait sur des sujets âgés atteints d'une maladie chronique, dans une institution " (IRC, GT-03). Lors du « tournant » de 1975, quand la procédure des essais contrôlés (conformément aux directives européennes) fut recommandée par arrêté ministériel, puis que la nouvelle Commission d'AMM (1978) exigea des preuves scientifiques d'efficacité et d'innocuité pour autoriser la mise sur le marché de nouveaux médicaments, les essais sur « volontaires sains » devinrent paradoxalement exigibles sans être autorisés. « Une filiale française d'une multinationale avait monté dans la Région parisienne une structure desti-

* Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (dite loi Huriet-Sérusclat), Journal Officiel de la République Française, 22-12-88. Modifiée: loi n°90-86, loi n°91-73, loi n°92-1336, loi n°93-5 et loi n°94-630 du 25 juillet 1994, JO, 26-07-94. Complétant le Code de la santé publique, Livre II bis, art. L. 209-1 à L. 209-23.

née à faire des essais de phases 1 et 2, le ministère l'a obligée à la fermer en la menaçant des foudres de la loi. Ils ont demandé : « Comment on fait ? » Réponse : « Débrouillez-vous, on ne veut pas le savoir, faites-le à l'étranger, ou... faites-le sans qu'on le sache » (IRC, GT-16).

Une « mise aux standards internationaux » de la recherche clinique française

En autorisant l'investigation biomédicale à visée scientifique, en identifiant les acteurs de la recherche (promoteurs, investigateurs, sujets), en imposant la rédaction d'un protocole et son examen par un comité indépendant préalablement à l'exécution du projet, en institutionnalisant l'information des sujets et leur consentement donné par écrit, la loi de 1988 réalisa une « mise aux standards internationaux » de la recherche clinique française. « C'est simplement la mise à niveau de la pratique médicale » (IRC, GT-19). Cette mise à niveau eût été possible par la double voie déontologique et réglementaire, sans intervention du législateur. « Ce qu'on voulait à l'époque, c'est qu'il y ait des comités d'éthique, on n'avait pas besoin de loi » (IRC, GT-18). Mais on s'accorde à reconnaître que la loi a « fait un bien fou à la recherche clinique » (IRC, GT-10); sa qualité scientifique et éthique en a été remarquablement améliorée.

Cette amélioration n'est pas due à la loi seule : « C. Huriot n'a fait que mettre par écrit quelque chose qui était ressenti comme nécessaire par tout le monde » (IRC, GT-18). La loi française vient après les grands textes internationaux qui témoignent de la prise de conscience professionnelle*

* Association médicale mondiale – World Medical Association, Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 29th WMA, Tokyo, Japan, oct. 1975; 35th WMA, Venice, Italy, oct. 1983; 41st WMA, Hong Kong, sept. 1989; and the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, oct. 1996. En 2000 la DoH est en cours de révision : voir <<http://www.wma.net/>>

[3] et géopolitique [4] des ambitions d'une biomédecine expérimentale de plus en plus audacieuse. En France même, avant 1988, un cadre réglementaire a été mis en place, des « bonnes pratiques » ont été définies [5], le Comité consultatif national d'éthique dès sa création a abordé la question des essais**. L'élaboration de la loi se comprend aussi dans le double contexte de l'internationalisation de l'industrie pharmaceutique, et de l'évolution d'une opinion publique soucieuse de la défense des droits du citoyen. Sans retracer l'histoire de l'émergence de la loi, il suffit ici de rappeler l'apport des parlementaires. « C'est presque à la surprise générale qu'on est passé du médicament à la recherche biomédicale » (IRC, GT-02). Une législation voulue par les professionnels pour le médicament, et visant à encadrer, au minimum les essais sur des « volontaires sains », au maximum l'ensemble des essais (sur volontaires sains et patients) avant commercialisation, est devenue une loi sur la « protection des personnes » couvrant l'ensemble de la recherche biomédicale sur l'être humain.

L'application de la loi rencontra initialement des réticences, en particulier chez les médecins investigateurs, peu habitués à rédiger leurs protocoles, ou effrayés d'avoir à informer les gens de ce qu'on attendait d'eux « pour faire avancer la science ». On entendit que la loi allait « tuer la recherche ». Elle a, en fait, encouragé la recherche. Elle a en même temps favorisé une mutation culturelle. « Il y eut un corps de jeunes médecins français, avec des pharmacologues

cliniciens français, qui s'est mis à faire des essais de bonne qualité. Maintenant, ce pays, qui a résisté le plus (à l'adoption de standards), fournit la plus grosse part des dossiers cliniques » (IRC, GT-23). « Un gros apport de la loi Huriot est d'avoir intégré la phase 4... On a cessé de voir des phases 4 dont on avait honte. La loi est venue imposer aux industriels du médicament et à l'investigateur clinicien de travailler proprement, correctement et dans la rigueur » (IRC, GT-10). Le nœud de cette mutation culturelle fut la mise en circulation de l'information : les protocoles « inavouables » (IRC, GT-04) furent dissuadés, les protocoles ayant l'adhésion des sujets furent valorisés « parce que si les malades sont participants ou coopérants on a de meilleures données » (IRC, GT-04). « Maintenant le citoyen est considéré comme un partenaire normal de la recherche médicale » (IRC, GT-02). Le bilan de la loi de 1988 est donc à première vue positif, tant au point de vue de l'organisation de la recherche, qu'au point de vue de la protection des personnes qui se prêtent à la recherche.

Le bilan de la loi de 1988

En tant que loi organisant la recherche biomédicale, la loi Huriot paraît aujourd'hui, dans l'ensemble, bien acceptée et bien suivie. « Les investigateurs ont pris l'habitude de travailler dans le respect de la loi, ils connaissent les contraintes et les exigences administratives » (IRC, PRO-B2) (voir [6, 7]). La loi a sorti l'expérimentation humaine d'une ombre peu propice au contrôle social, et les investigateurs d'une insécurité juridique déstabilisante. Elle a contribué à clarifier la distinction entre actes de soin (dont l'objectif est le mieux-être d'une personne singulière) et actes de recherche (dont l'objectif est l'acquisition d'une connaissance généralisable). En précisant le rôle des partenaires de la relation de recherche, elle a favorisé une évolution plus égalitaire de la relation de soin (CCNE n° 58). Dans le secteur du médicament, qui est le gros de la recherche biomédicale en nombre de protocoles et en nombre de personnes-sujets concernées, l'industrie a pesé, et pèse de tout son poids (sur

** Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, avis et rapport n° 2, 1984; Éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain, avis et rapport n° 38, 1993; Coopération dans le domaine de la recherche biomédicale entre équipes françaises et équipes de pays en voie de développement économique, avis et rapport n° 41, 1993; Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche, rapport et recommandations n° 58, 1998; Réexamen des lois de bioéthique, rapport n° 60. Les rapports du CCNE peuvent être consultés sur la toile : <<http://www.wma.net/>>

les investigateurs) pour imposer la légalité. Les promoteurs industriels assurent la rédaction des protocoles, qu'ils transmettent aux CCPPRB : « on envoie le dossier directement au comité d'éthique, l'investigateur recevant de son côté le document en même temps » (IRC, PRO-B5). L'obligation de soumettre les protocoles à l'examen d'un CCPPRB est perçue comme un aspect du contrôle de qualité. Si les documents d'information (inclus dans le protocole) destinés aux sujets ne sont pas toujours limpides, cependant la procédure d'information et de recueil du consentement permet en général à la personne sollicitée : (1) de comprendre qu'on souhaite l'inclure dans une démarche de recherche qui ne présente pas les mêmes caractéristiques qu'une démarche ordinaire de soin, et (2) de ne pas s'engager, si tel est son souhait, et d'exercer son « droit au refus » dans des conditions non culpabilisantes. Dans les meilleurs cas, souvent à l'hôpital, la procédure d'inclusion se déroule dans un lieu spécial, disjoint du lieu de soin, ou en deux temps, ménageant un délai significatif entre la sollicitation et le recueil du consentement, afin de marquer la spécificité de la situation de recherche : « Quand on fait de l'investigation clinique, c'est un job vraiment à part », dit un médecin hospitalier (IRC, INV-19). Dans les moins bons cas, souvent en ville, une confusion subsiste, et le sujet a peu de chances de percevoir une différence, que le praticien lui-même nie ou obscurcit, entre le service de soin qu'il est venu chercher et la participation à un essai : « On utilise la situation de soin pour faire un volet de recherche, mais je ne me sens pas chercheur, je ne distingue pas », dit un praticien de ville (IRC, INV-07). De toute façon, en donnant de la visibilité à la recherche biomédicale, la loi a contribué à améliorer la vigilance des citoyens, apprivoisés aujourd'hui à certains aspects techniques de la méthodologie des essais (comme la randomisation).

Un bilan paradoxal

En tant que loi visant à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche, la loi Huriet a un bilan,

d'une certaine façon, paradoxal. Une donnée frappante, après dix ans d'application et plusieurs millions d'actes de recherche sous le régime de cette loi, c'est l'absence totale de contentieux porté devant les tribunaux – on ne cite qu'un seul cas, récent, d'une plainte de patient [8], dont l'instruction n'est pas, à notre connaissance, achevée – ce qui a pu faire dire que la loi protège surtout les investigateurs contre la revendication des patients-sujets ! Une hypothèse serait que l'assentiment des sujets reste « énormément fondé sur la confiance » (IRC, PER-18), et que les investigateurs jouent sur cette confiance : « L'essentiel est d'avoir un bon contact. Si vous connaissez le malade, si vous lui expliquez bien : "c'est pas votre bénéfice individuel direct, mais vous faites partie maintenant d'une population de gens malades, et on sait peu de choses sur le devenir des médicaments chez eux, et vous participez à une meilleure connaissance, et voilà les inconvénients du truc"... le type il ne lira même pas le papier » (IRC, INV-24). Dans cette hypothèse, la réaction de la personne-sujet, en cas de lassitude ou de perte de confiance, serait simplement de quitter l'essai, de ne plus revenir, de « voter avec ses pieds » (sujet « perdu de vue », comme on dit). Mais il faut considérer aussi que, au patient qui, s'estimant trompé ou lésé, veut aller au-delà, la voie juridique qui s'offre, obligatoirement pénale en premier lieu, paraît disproportionnée dans la plupart des cas. Aucune institution de médiation spécialisée, comme il en existe aujourd'hui dans de nombreux domaines de l'activité sociale, ne peut être saisie de manière simple pour protester de manière formelle ou aider à la recherche d'une réparation amiable. L'alternative est donc entre le feu nucléaire et la frustration rentrée... Pourtant les témoignages, mentionnés plus haut, sur la situation d'avant la loi, permettent de dire que, sans contester, cette loi a eu un effet « civilisateur » des pratiques, et que les sujets sont mieux « protégés » : ils ne sont plus recrutés à leur insu, une instance « indépendante » veille à ce que les risques qu'ils encourent soient acceptables, ces risques sont couverts par une assurance, etc. Cependant, le Conseil d'État, dans

son rapport préparatoire à la loi [9], tenait aussi pour une nécessité de « protéger le sujet de l'essai contre lui-même », et parlait de la recherche comme d'un « choix de société revenant aux pouvoirs publics ». Il y a un siècle, Bongrand [2] avait souhaité qu'il y ait contrat entre le sujet et l'expérimentateur : « Ce contrat pourrait garantir au sujet certaines compensations, mais surtout il spécifierait formellement le consentement préalable. » Il avait consulté des juristes, qui n'iaient qu'un tel contrat pût être valide, parce que « la santé d'un individu n'est pas objet d'échange », et que l'article 6 du Code civil interdit de « déroger par des conventions particulières aux lois intéressant l'ordre public ». Le droit français n'a pas changé sur ce point depuis un siècle. La loi Huriet est une loi d'ordre public et l'on ne peut, de ce fait, y déroger par des conventions particulières : l'acte de recherche ne tire pas sa licéité de la volonté des personnes qui s'y prêtent. La relation investigateur/sujet n'est pas de nature contractuelle. La loi ne reconnaît aux personnes-sujets ni « droit à participer » (la question s'est posée pour certains protocoles VIH), ni droit à « disposer librement de leur corps » pour le soumettre à investigation, ni droit d'être informées des résultats des essais auxquels elles ont participé ; elle ne leur reconnaît que le droit de dire oui ou non à un essai qu'on leur propose. Il se pourrait cependant qu'il faille revoir les choses au fond. Les associations de malades ont commencé à prendre des responsabilités dans les choix de recherche et la conception des protocoles [10], une tendance plutôt encouragée par les pouvoirs publics [11]. Et les sujets d'aujourd'hui, même conscients de n'être pas maîtres des protocoles qu'on leur offre, tendent vers une revendication d'autonomie de jugement, qui s'accommode mal de la passivité dans laquelle ils sont juridiquement tenus : « On ne m'a pas forcée à le faire, c'est moi qui ai jugé que je devais le faire. Vous savez, quand on se trouve dans ce cas-là [cancer], on n'a pas tellement le choix » (IRC, PER-19).

Les problèmes spécifiques rencontrés par les acteurs de la recherche qui s'efforcent d'appliquer la loi Huriet ont été recensés, entre autres, par le CCNE (rapports n°s 38, 41, 60) et par

un collectif de sociétés savantes et d'associations.

Les difficultés de fond tiennent au niveau de précaution différent que la loi impose selon que les recherches sont qualifiées « avec » ou « sans » bénéfique individuel direct (BID), à la lourde complexité de la réglementation relative aux recherches « sans BID », et à une discrimination implicite à l'égard des personnes qui, quoique capables juridiquement, ne sont pas en état de consentir au moment de leur inclusion dans un protocole. Le texte de loi visait initialement à encadrer des essais de nouveaux médicaments. Il était naturel qu'il distingue le cas du volontaire (à qui l'essai n'apporte pas de bénéfice pour sa santé) de celui du malade (pour qui on espère que le nouveau médicament sera bénéfique), et qu'il impose un niveau élevé de précaution pour les volontaires qui acceptent de risquer leur santé au service de la recherche. Mais le champ d'application de la loi a été élargi par le Parlement. Les études physiopathologiques effectuées sur des malades, les études faites sur des échantillons de sang ou de tissus, les études comportementales, qui sont incluses dans ce champ (la recherche en psychologie, depuis 1994), sont « sans BID ». Elles s'accommodent mal de procédures conçues pour assurer la sécurité des essais de médicaments en phase 1. « Une procédure lourde et inadaptée nuit en fait à la protection des patients, certaines investigations pourtant utiles ne se faisant pas, et d'autres s'effectuant probablement encore dans la clandestinité » (« plate-forme commune »*). La distinction entre essais « avec BID » et « sans BID » est elle-même problématique: un essai contre placebo est-il « avec » ou « sans » pour le malade inclus dans le groupe placebo? Cette distinction, issue de la Déclaration d'Helsinki, critiquée par la Commission nationale américaine dans le Rapport Belmont [12], non retenue par les directives internationales [13],

est aujourd'hui l'objet de vifs débats [14, 15]. Elle va probablement disparaître de la Déclaration d'Helsinki 2 à l'occasion de sa révision en cours. « Si cette distinction disparaît un jour (de la loi Huriet), la protection des patients se centrera davantage sur l'évaluation détaillée, scientifique, loyale des risques et bénéfices de chaque protocole particulier. Le rôle des CCPPRB s'en trouvera renforcé » [16]. Reconnaître loyalement qu'un protocole de recherche est conçu pour tester une hypothèse scientifique, qu'au cours de la phase expérimentale il ne saurait y avoir pour les sujets de bénéfice garanti, et que la « protection » passe par l'évaluation soigneuse des risques et/ou pertes de chances possiblement liés au protocole, permettrait aux CCP-PRB de sortir de l'hypocrisie consistant à classer « avec BID » les essais comparatifs dits « thérapeutiques » en situation d'équivalence (*clinical equipoise*). Quant aux malades incapables de consentir à l'inclusion dans un protocole (patients dits « incompetents »), s'ils ont un représentant légal ils peuvent participer à certaines recherches avec le consentement de leur représentant, mais s'ils n'ont pas de représentant la loi les exclut de la recherche, sauf (paradoxalement?) sous le couvert de l'urgence (et, par extension, en réanimation [16]). Le CCNE a proposé qu'ils puissent désigner un mandataire (rapport n° 58), suggestion reprise par la « plate-forme commune ». « Interdire toute recherche sur les patients les plus graves (...) pose (...) un grave problème moral au regard de la bienfaisance comme de la justice. Nombre de disciplines, qui ne peuvent ou ne veulent utiliser cette clause de l'urgence, par exemple la gériatrie ou la psychiatrie, rencontrent de grandes difficultés » [16].

Des aménagements de la réglementation

En pratique, beaucoup de menus aménagements de la réglementation ont été suggérés, qui amélioreraient le vécu des acteurs de la recherche. Informer les sujets du résultat des essais auxquels ils ont participé, en milieu de soins donner aux patients la possibilité d'identifier précisément les gestes liés aux protocoles (et non

indispensables du strict point de vue thérapeutique), cela ne devrait pas relever d'une courtoisie facultative. Par ailleurs, les sujets potentiels de la recherche biomédicale que nous sommes tous se sentiraient mieux protégés: (1) s'ils pouvaient prendre des dispositions pour le cas où, privés de leur pleine lucidité (coma, Alzheimer), ils seraient néanmoins faits candidats à l'inclusion dans un protocole; et (2) si, dans l'éventualité d'un préjudice subi du fait d'un essai « avec BID », ils savaient pouvoir être indemnisés sans avoir à prouver qu'il y a eu faute de la part des investigateurs. Les investigateurs non-médecins sont froissés par l'article L. 209-3 stipulant que les recherches biomédicales « ne peuvent être effectuées que sous la direction et sous la surveillance d'un médecin »; ils demandent (à juste titre) la dissociation entre la direction scientifique et la surveillance médicale des essais (certes, la loi autorise depuis 1991 la direction conjointe d'un chirurgien dentiste, et depuis 1994 celle d'un psychologue, mais *quid* des biologistes?). Les investigateurs font valoir aussi que certains protocoles à faible risque, et certaines évaluations comparatives en pratique clinique de méthodes déjà validées séparément, devraient relever de procédures administratives « allégées », sous le contrôle des CCPPRB. Si la loi était modifiée en ce sens, les promoteurs pourraient dans ce dernier cas être dispensés de la fourniture gratuite des dispositifs ou médicaments, à laquelle ils sont tenus pour la mise à l'essai de thérapeutiques innovantes; et il pourrait y avoir fusion des rôles de promoteur et d'investigateur (voir [16]). Quant aux CCPPRB, cantonnés jusqu'ici dans le rôle de veiller à l'application de la loi, ils ont une faible marge de liberté pour comparer et ajuster leurs critères de jugement. Il a été proposé (« plate-forme commune »*) que leur rôle soit renforcé, en particulier pour l'appréciation des cas où une procédure allégée peut être mise en place. Cette autonomie plus grande des CCPPRB pourrait être contrebalancée par une évaluation de leur activité par la tutelle, qui aurait l'avantage de fournir à celle-ci un précieux retour d'information sur les problèmes émergents posés par la recherche biomédicale sur l'être humain ■

* « Plate-forme commune de propositions » – contact: Société de réanimation de langue française (SRLF). Voir: <<http://www.srlf.org/>>.

*** GLOSSAIRE ***

- AMM** : autorisation de mise sur le marché.
BID : bénéfice individuel direct.
CCNE : comité consultatif national d'éthique.
CCPPRB : comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.
INV : investigateur.
IRC : information et recueil du consentement.
PER : personne-sujet.
PRO : promoteur.
GT : « grand témoin ».

Remerciements

L'auteur exprime sa gratitude à toutes les personnes qui acceptèrent de se prêter à un entretien au cours de l'étude d'impact : « grands témoins » de l'époque précédant la loi Huriet, promoteurs, membres de CCPPRB, investigateurs, sujets inclus dans des essais ; aux membres de l'équipe de recherche : Philippe Amiel, Christian Legrand, Séverine Mathieu, Ingrid Bouteleux, Béatrice de Montéra, Sylvie Duverger, Isabelle Favre, Caroline Guibet-Lafaye, Gilles Holder, Sarah Jacquet, Mathieu Lerondeau, Éric Marty, Isabelle Pariente, Christine Porcher, Odile Uzan, Virgine Taprest ; et aux membres du Comité scientifique : Guy Atlan, Yves Champey, Jean-Pierre Changeux, Maxime Dougados, Claude Graillot-Gac, Alain Puech, Frédéric Rouillon, Daniel Schwartz, Daniel Widlöcher.

Le programme de recherche a été financé par des fondations privées (Fondation pour la recherche médicale, Fondation de l'avenir, Association française de lutte contre les myopathies), des institutions publiques (Institut universitaire de France et Université de Paris-I, ministère de l'Éducation nationale, de la recherche et de la technologie, Mission recherche [MIRE] du ministère de l'Emploi et de la Solidarité, ministère de la Santé [PHRC 1998]), et des branches françaises de groupes pharmaceutiques (Bayer Pharma, Diepal-Nsa [Groupe Danone], Janssen Cilag, Lilly, Lipha, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Phoenix Int'l, Pierre Fabre Medicament, Roche, Servier-IRIS, SmithKline Beecham, Wyeth), qui sont ici remerciés pour leur soutien.

TIRÉS À PART

A. Fagot-Largeault.

RÉFÉRENCES

1. Amiel P, Mathieu S, Fagot-Largeault A. Acculturating human experimentation. An empirical survey in France. *J Med Philosophy* 2000 ; 24 (sous presse).
2. Bongrand PC. *De l'expérimentation sur l'homme. Sa valeur scientifique et sa légitimité*. Thèse pour le doctorat en médecine, soutenue le 27 janvier 1905 devant la Faculté de médecine et de pharmacie de Bordeaux.
3. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 766-71.
4. Organisation Mondiale de la Santé (OMS-WHO) et Conseil International des Organisations Médicales Scientifiques (CIOMS). Déclaration de Manille, 1981. *Directives internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains/Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Genève: CIOMS, 1982. Révisé, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Genève: CIOMS, 1993.
5. Ministère des Affaires sociales et de l'Emploi, ministère chargé de la Santé et de la Famille. Bonnes pratiques cliniques. Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments. Texte officiel et traduction anglaise. Paris : *Bulletin Officiel* n° 87-32 bis, 1987.
6. Guide pratique. *Loi du 20 décembre 1988 modifiée sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales*, nouvelle édition. Paris: Doin/AP-HP, 1997.
7. Guide du clinicien chercheur de l'AP-HP. Comité mixte paritaire Assistance Publique-Hôpitaux de Paris – Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, 1997. La recherche clinique (dossier). *Médecine Légale Hospitalière* 1998 ; 2 : 23-32.
8. Un patient non prévenu. *Le Monde*, 30 octobre 1999.
9. Conseil d'État. *Sciences de la vie. De l'éthique au droit*. Paris : La Documentation Française, 1988.
10. Barbot J. Agir sur les essais thérapeutiques. L'expérience des associations de lutte contre le sida en France. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1998 ; 4 : 305-15.
11. Conseil économique et social. Les droits de la personne malade. Rapport présenté par C. Évin. Avis et rapports du CES. *Journal Officiel* n° 16, juin 1996.
12. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for Research Involving Human Subjects*. Washington DC: US Government Printing Office (DHEW), 1978. Traduction française. In : Médecine et expérimentation. *Cahiers de bioéthique* n° 4. Québec: Presses de l'Université Laval 1982 : 233-50.

13. Organisation Mondiale de la Santé (OMS-WHO) et Conseil International des Organisations Médicales Scientifiques (CIOMS). *Directives internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains/Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Genève: CIOMS, 1982. Révisé, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Genève : CIOMS, 1993.
14. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki. Will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999 ; 12 : 527-30.
15. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999 ; 12 : 531-4.
16. Lemaire F, Langlois A, Outin H, Rameix S, groupe de travail de la Commission d'éthique de la Société de réanimation de langue française. Recherche clinique en réanimation : problèmes liés à l'application de la loi du 20 décembre 1988. *Reanim Urg* 2000 ; 9 : 215-23.

ms2000

Summary

Guidelines for clinical research : balance sheet on the law for biomedical research involving human subjects

On the basis of an empirical study conducted with a sample of persons actively involved in biomedical research (sponsors, members of research ethics committees, investigators, research subjects, key witnesses having experienced the situation prior to the 1988 law), this paper assesses the impact of current French regulations, passed between 1988 and 1994, on clinical research practices. The impact has been positive. Both the scientific and the ethical quality of the research have improved. There remain, however, areas of dysfunction. Should the law be reappraised by Parliament, the paper points to some features which are commonly felt to need revision.