

L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988

Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

Patrice Jaillon, Jean-Paul Demarez



Service de Pharmacologie,
Hôpital Saint-Antoine, AP-HP
et Faculté de Médecine
Pierre et Marie Curie,
Université Paris 6,
Hôpital Saint-Antoine,
27, rue Chaligny,
75571 Paris Cedex 12, France.
patrice.jaillon@upmc.fr



La genèse de la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est une histoire longue et complexe. Vingt-quatre ans s'écouleront entre la Déclaration d'Helsinki (1964) et la loi de 1988 avant que soit reconnu en France le besoin d'une protection spécifique à ménager aux patients ainsi qu'aux sujets sains lors de la mise en œuvre d'une recherche biomédicale. La loi de 1988 a profondément modifié la pratique de la recherche médicale en France, mais, là encore, il a fallu du temps pour que ces modifications soient communément acceptées. Cette lente évolution des esprits des médecins et des juristes français s'inscrit dans l'évolution de l'éthique médicale dans notre pays. Elle témoigne également de l'apparition de nouvelles exigences scientifiques et méthodologiques pour l'évaluation des médicaments, de la modification profonde du statut de l'expert médical investigateur, des responsabilités des promoteurs et finalement de la reconnaissance des droits des personnes sujets d'expérimentation.

Déclaration d'Helsinki

Même si le premier essai clinique contrôlé est l'œuvre de J. Lind en 1747, dans la lutte contre le scorbut, et si la réflexion sur les conditions de réalisation d'une recherche biomédicale chez l'homme a débuté dès le

XIX^e siècle (Claude Bernard et l'introduction à la médecine expérimentale), on doit considérer que la période « moderne » commence en 1947, lors du procès de Nuremberg des médecins nazis [1, 2]. Dès ce moment est posée la question clef dans ce domaine : comment faire en sorte que ne puisse plus se reproduire ce qui s'est passé dans les camps de concentration nazis où des expériences, conduites par des médecins, ont été réalisées sur des prisonniers au mépris du respect des droits de l'homme ? Ou comment faire en sorte qu'un homme doté d'un pouvoir ne puisse plus jamais imposer à un autre homme de se plier à une expérimentation médicale ?

Dès le 18 septembre 1947, les institutions médicales mondiales décident de s'organiser de façon apolitique et créent l'Association Médicale Mondiale [3]. Cette association publie, en 1949, un rapport sur « Crimes de guerre et médecins : la trahison allemande et une redéfinition de l'éthique médicale ». Cette publication est suivie d'une première Déclaration de Genève destinée à remplacer le serment d'Hippocrate, et d'un code d'Éthique médicale. Mais c'est finalement lors de la dix-huitième assemblée médicale mondiale, à Helsinki, en 1964, que sera adoptée la célèbre « Déclaration d'Helsinki » [4].

Ce texte fondateur reconnaît la nécessité des expérimentations humaines « pour le progrès de la science

et pour le bien de l'humanité souffrante » et distingue l'expérimentation thérapeutique effectuée au cours d'un acte de soin chez un patient, de l'expérimentation non thérapeutique réalisée chez un homme sain ou malade dans le but d'étendre les connaissances scientifiques. Il présente comme un devoir la nécessité de l'information du sujet et de son consentement éclairé à toute participation à une recherche, ainsi que sa liberté de refuser cette participation. Lors de la première révision du texte (Tokyo, 1975), quatre nouveaux principes fondamentaux sont introduits dans cette « Déclaration » (qui sera mise à jour à plusieurs reprises à Venise en 1983, Hong Kong en 1989, Somerset West en 1996 et Edimbourg en 2000) :

- nécessité d'un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseil ;

- nécessité d'une déclaration des principes éthiques et du respect des principes contenus dans la Déclaration d'Helsinki révisée ;

- évaluation soigneuse des risques et des avantages prévisibles de la recherche pour l'individu préalablement au commencement de la recherche, l'individu pouvant être sain ou malade ;

- nécessité de la publication exacte des résultats de la recherche ;

- le principe du consentement libre et éclairé fera l'objet de précisions complémentaires : information sur les objectifs, méthodes, bénéfices-risques et désagréments de l'étude, affirmation du caractère révocable du consentement et de la possibilité du refus de participer.

Les limites de la Déclaration d'Helsinki sont qu'il s'agit d'une injonction morale en forme de règle de bonne conduite faite aux médecins, qu'ils ont la faculté de suivre ou de ne pas suivre. « C'est là affaire de conscience parce que la morale confie à l'individu lui-même la poursuite de sa propre perfection » [3].

La Déclaration vise en fait à tenter de résoudre le conflit de valeurs existant entre la mission sociale du médecin (veiller à la santé de l'être humain) et le fait « que le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme » [3, 4], expérimentation qui comporte obligatoirement un risque pour le sujet de la recherche.

La France mettra 24 ans à transformer cette « injonction morale » en une loi qui s'impose à tous. Cette durée peut se concevoir car le problème n'était pas simple. Il y avait là un changement de conceptions à opérer. En fait, jusqu'alors et depuis Claude Bernard, l'expérimentation en médecine reposait sur l'idée simple qu'elle n'était qu'une forme particulière de la thérapeutique. Le médecin, dont le rôle social est d'avoir comme finalité l'intérêt du patient se confiant à lui, devenant expérimentateur, était réputé agir dans cette même finalité. Or, précisément, l'expérimentation humaine répond à d'autres finalités, et poursuit d'autres intérêts que ceux du patient. Elle peut même d'ailleurs se réaliser aux dépens de tel patient figurant dans la population incluse dans l'essai. Il était par conséquent indispensable de séparer de façon claire les soins et la recherche et d'aménager dans la situation de recherche des règles protectrices spécifiques à l'intention de la personne participante.

Genèse de la loi

C'est principalement dans le domaine des essais cliniques des nouveaux médicaments que la situation a commencé à évoluer, dans la seconde moitié du XX^e siècle. Sans doute faut-il y voir une conséquence de la pression des industriels du médicament souhaitant pouvoir étudier les effets de leurs nouveaux produits chez l'homme, d'une part dans un cadre réglementaire scientifique et méthodologique reconnu dans le monde entier, d'autre part dans des conditions acceptables sur le plan de l'éthique, enfin dans une situation juridique tenant les entreprises à l'abri des surprises s'agissant d'éventuels procès en cas de dommages survenus au cours de ces essais.

En 1965 une directive européenne institue l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments. Le décret du 21 novembre 1972 paru au *JO* du 30 novembre 1972 précise les règles applicables à la délivrance de l'AMM, dont l'obtention éventuelle nécessite trois expertises, analytique, pharmaco-toxicologique et clinique. La responsabilité d'entreprendre des essais chez l'homme revient à l'expert clinicien qui fonde sa décision sur les résultats des études pré-cliniques. L'expert doit être inscrit (depuis le décret du 5 juillet 1960) sur une liste officielle dressée par le Ministère de la Santé qui identifie les cliniciens habilités à effectuer, dans leur spécialité, les expérimentations préalables à la commercialisation d'un médicament : « connu dans sa spécialité et membre de plusieurs sociétés savantes, il ne manque pas d'être sollicité par les industriels du médicament pour participer aux études cliniques nécessaires à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour telle spécialité pharmaceutique » [5].

Une directive européenne de 1975 précise que l'obtention de l'AMM nécessite des essais de médicaments conduits avec une méthodologie rigoureuse et des tests d'innocuité réalisés sur des personnes non malades. Cette partie de la directive ne sera pas retranscrite en droit français. Un arrêté du 16 décembre 1975 dispose que les essais cliniques des médicaments doivent être contrôlés (présence d'un groupe témoin de patients suivis simultanément), que les exigences éthiques doivent être respectées et qu'il est nécessaire de définir des critères d'efficacité et de sécurité et de réaliser des analyses statistiques des résultats des essais. Cet arrêté mentionne les études de pharmacologie clinique mais ne précise pas s'il s'agit d'essais chez des malades ou des sujets volontaires sains.

Quoiqu'il en soit, dans les années 1970, les médecins et les juristes français s'opposaient à la réalisation



d'essais cliniques chez des sujets sains. Ainsi le code de Déontologie Médicale, dans sa version de 1979, rappelait, dans son article 19 : « L'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagée... [que] si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct ». L'essai chez le sujet volontaire sain n'y était sûrement pas mentionné. L'ordre des médecins avait d'ailleurs pris position le 25 janvier 1974 contre l'expérimentation humaine. « Toute expérimentation humaine est contraire au principe du respect de la vie humaine qui est inscrit dans le code de déontologie ». L'ordre des médecins ne faisait, à l'époque, que suivre la position de juristes français qui, dès 1962 (arrêt Grevisse de la section sociale du Conseil d'État), avaient bien précisé qu'un essai de nouveau médicament n'était concevable chez les patients qu'à la condition d'avoir un espoir d'améliorer leur état. Le 4 février 1976, le Conseil d'État rappelait que « l'expérimentation sur des sujets sains de produits qui ne sont destinés à leur procurer aucun avantage est un manquement à la règle énoncée à l'article 2 du Code de Déontologie... ». On se posait même encore, en 1980, la question de l'inconstitutionnalité des essais chez l'homme sain en France, dans la mesure où la Constitution de 1958 garantit « à tous la protection de la santé ». Les risques liés à des essais de médicaments chez l'homme sain n'étaient-ils pas contraires à notre constitution ? [6], l'« homme sain » n'étant d'ailleurs pas une qualification juridique. Cependant le problème de l'essai des médicaments sur l'homme sain était l'objet de débats importants. En 1978, J. Cheymol présente à l'Académie Nationale de Médecine une communication sur le sujet. Il constate la situation : « ... l'Administration étant en partie favorable aux essais mais les juristes et l'ordre des médecins nettement hostiles... ». Après avoir analysé les positions des « opposants » (justice, ordre des médecins), des « favorables sous conditions » (Académie de Médecine, Assistance Publique) et des « indécis » (ministère de la santé, population et corps médical), il conclut : « il est peu probable que des arrêtés ou des décrets suffisent pour assurer ces modifications, la voie législative, longue et semée d'obstacles pouvant s'imposer » [7].

Changement d'état d'esprit

Comme le montre J. Dangoumau dans son article sur les « origines de la pharmacologie clinique en France » [8], c'est au début des années 1980 que les esprits commencèrent à évoluer. En 1982, J. Dangoumau, professeur de pharmacologie à Bordeaux, qui deviendra, par la suite, directeur de la pharmacie et du médicament au Ministère de la Santé, relève dans un rapport remis

au Ministre l'hypocrisie et les dangers de la situation française. Les résultats d'essais cliniques des nouveaux médicaments chez des sujets sains sont demandés par la commission d'AMM, alors que ces essais officiellement n'existent pas. Ils ne sont pas mentionnés dans le code de la Santé Publique et sont susceptibles, lors d'un dommage, de justifier des poursuites pénales à l'encontre des expérimentateurs. En cas d'accident, les médecins responsables de ces essais seraient poursuivis pour coups et blessures, violences, tentative d'empoisonnement car ils ne bénéficieraient pas de la justification légale permettant, pour un médecin, l'atteinte au corps d'autrui dès lors que c'est pour raison de santé. Les assureurs objecteraient alors qu'ils ne répondent pas des délits commis par leurs clients. Dans son rapport, J. Dangoumau présente une longue analyse du problème des essais thérapeutiques en France, du nécessaire développement de la pharmacologie clinique et de la pharmacovigilance, et formule 27 propositions parmi lesquelles se trouve celle d'« adopter une réglementation permettant l'expérimentation chez les volontaires » [9]. Il recommande la création d'un groupe de travail interministériel pour réfléchir aux modifications législatives à proposer. Dans le même esprit, un groupe de travail rassemblant des institutionnels et des industriels consacré à l'élaboration des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans la recherche biomédicale sera constitué. Il se réunira sous la présidence de J.P. Bader à partir de décembre 1985, l'objectif étant de formuler pour la première fois en Europe, à l'instar des *Good Clinical Practices* américaines, des recommandations à suivre pour les investigateurs et les promoteurs, afin d'améliorer la qualité et la fiabilité des essais cliniques ainsi que le respect du droit des sujets qui y participent. Ces travaux aboutiront à la première publication des BPC françaises par le ministère de la Santé en septembre 1987.

Simultanément, la position de l'ordre des médecins s'est modifiée puisque, le 28 janvier 1983, dans les commentaires de l'article 19 du Code de Déontologie, le conseil national de l'ordre écrit : « avant la divulgation d'un médicament nouveau, une expérimentation chez l'homme est véritablement indispensable... Elle s'impose même comme une obligation morale car il est répréhensible de proposer l'emploi de médicaments mal connus dont les inconvénients parfois graves ne seront découverts qu'après des désastres... » [10].

Le 9 octobre 1984, le Comité National d'Éthique (créé en 1983), sur un rapport de D. Schwartz, prend une position très remarquée en faveur des essais des nouveaux traitements chez l'homme, reconnaît le « devoir d'essai » et l'intérêt des essais chez les sujets volontaires sains en s'inspirant de la Déclaration d'Helsinki.

Il pose officiellement les principes éthiques à respecter pour que ces essais soient acceptables en France [11].

Le premier projet de loi

C'est ce texte important du Comité National d'Éthique le 9 octobre 1984 qui va faire « basculer » la situation, aboutissant en avril 1985, sous l'impulsion du député Bernard Charles, à une première proposition de loi « relative aux essais chez l'homme d'un médicament ou d'une substance susceptible de le devenir en dehors de tout acte de soin ».

Le projet rappelle les principes essentiels à respecter (consentement libre et éclairé, participation aux essais sans contrepartie financière, avis préalable d'un comité consultatif indépendant, obligation d'assurance pour le promoteur et responsabilité d'un médecin agréé pour la conduite de l'essai). Notons que ce projet ne concerne que les essais de médicaments chez les sujets volontaires sains ! Dans la foulée, le directeur général de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) publie le 26 août 1985 une lettre d'information reconnaissant que « des médecins des hôpitaux effectuent des essais thérapeutiques sur des volontaires sains » mais précisant que cette « expérimentation... si elle est inévitable doit cependant dans les circonstances actuelles rester exceptionnelle ».

Malheureusement pour le projet de loi, la situation politique de l'époque ne se prête pas à son aboutissement. Lors de la troisième journée du groupe d'études du Droit Médical à Paris le 10 octobre 1985, consacrée aux problèmes de l'expérimentation chez l'homme des nouveaux médicaments, le député B. Charles avait exposé les difficultés rencontrées pour convaincre les parlementaires de l'intérêt du projet de loi en période pré-électorale. « Certains hommes politiques craignent qu'il y ait une mauvaise appréciation dans le public, que cela provoque des remous » [12].

Le projet est mis en sommeil à l'approche des élections législatives de mars 1986 et ne ressortira transformé qu'après les présidentielles d'avril 1988 (suivies de la nomination de M. Rocard comme premier ministre en mai 1988) et les élections législatives de juin 1988.

Le rôle des pharmacologues

Devant le blocage du projet de loi consécutif aux incertitudes politiques, les pharmacologues cliniciens, dont les premiers professeurs ont été nommés en 1981 et 1982, montent au créneau. Ils sont en effet particulièrement concernés par un projet de texte qui encadrerait la pratique des essais de médicaments chez les sujets sains (essais de phase I) qu'ils ont commencé de réaliser dans les hôpitaux.

C'est pourquoi, le 29 mai 1986 H. Albin (président) et P. Jaillon (vice-président), déposent les statuts d'une association Loi 1901, l'association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique.

Les objectifs de l'association sont :

- « concourir par tous les moyens possibles à la reconnaissance par des dispositions légales et réglementaires des essais cliniques sans but thérapeutique ;
- contribuer à la définition de leurs conditions de réalisation afin qu'elles soient en adéquation avec les impératifs techniques, scientifiques et éthiques qui doivent présider à tout essai chez l'homme ;
- participer à l'information et à la défense des investigateurs réalisant ces essais » [13].

L'Association, qui a tenu son assemblée générale constituante le 16 juillet 1986 à l'hôpital Saint-Antoine, commence à se faire entendre. Lors des troisièmes rencontres nationales de pharmacologie clinique organisées en octobre 1986 par la DPHM (direction de la pharmacie et du médicament), l'Inserm et le Ministère de la Recherche, plusieurs pharmacologues cliniciens participent à une table ronde analysant les

conditions à remplir pour mettre en œuvre les essais chez les sujets sains [14].

Les membres de l'association participent à de nombreuses réunions comme celle du 23 juin 1987 de l'association des pharmaciens de l'industrie où P. Jaillon rappelle qu'aux « termes de la loi française le volontaire sain n'existe pas » et expose les risques que cette situation comporte [15].

L'association organise le 28 octobre 1987 une première journée d'étude consacrée aux essais chez les sujets volontaires sains [16] et développe des contacts avec des parlementaires et des juristes. Des membres du bureau de l'association rencontrent le sénateur C. Huriet à cette période et envisagent avec lui la remise en chantier du projet législatif. L'association participe également à un travail en profondeur avec le député B. Charles auteur de la première proposition de loi. C'est alors que deux éléments déterminants vont intervenir dans le contexte politique favorable du printemps 1988. Le premier, en mars 1988, est l'affaire Milhaud du nom du médecin d'Amiens qui, dans un but démonstratif lors d'une expertise judiciaire, fait inhaler du protoxyde d'azote à un patient en coma dépassé, afin de montrer que cette inhalation n'entraîne pas de cyanose. Cette « expérimentation clinique » sans but thérapeutique provoque une importante polémique. Deuxièmement et surtout, le Conseil d'État publie en 1988 une étude juridique décisive [17], d'où il ressort que :

« Alors que les essais sur l'homme sain sont requis par la directive européenne du 20 mai 1975 et par divers arrêtés, les promoteurs et expérimentateurs, faute de loi spécifique, peuvent être en cas d'accidents inculpés et condamnés pour coups et blessures, violences, administration de substances nuisibles à la santé... La loi s'impose donc ».

Les sénateurs Claude Huriet, médecin et sénateur centriste, et Franck Sérusclat, pharmacien et sénateur socialiste, associés au sein de la nouvelle majorité présidentielle de 1988 qui sera un facteur favorisant la présentation du projet, déposent sur le bureau du Sénat, le 2 avril 1988 une proposition de loi inspirée de celle de 1985 consacrée aux « Essais chez l'homme d'une substance à visée thérapeutique ou diagnostique » et concernant uniquement les essais chez les sujets volontaires sains. La commission des lois fait alors remarquer que pour respecter le principe constitutionnel de l'égalité des citoyens devant la loi, il est nécessaire de protéger tous les sujets participant aux recherches biomédicales, qu'ils soient sains ou malades, et que, par ailleurs, la loi devrait concerner l'ensemble des recherches biomédicales, et non uniquement les essais de médicaments. La loi enfin reconnaît à tout médecin exerçant en France et inscrit à l'ordre des Médecins le



droit de participer à des recherches biomédicales, ce qui entraîne *ipso facto* la suppression des « experts » et de la liste officielle qui existait depuis 1960.

Il ne reste plus qu'à régler la question de l'indemnisation des sujets participant aux essais cliniques. Il s'agit d'un problème sensible. Les pharmacologues cliniciens demandent à pouvoir indemniser les sujets volontaires sains qu'ils incluent dans les essais de phase I, mais ils se heurtent à une vive opposition, menée, notamment, par les groupements de la transfusion sanguine. Ceux-ci, en effet, souhaitant maintenir le principe de la gratuité du don du sang en France, craignent qu'une indemnisation des personnes dans les essais de médicaments ne déclenche, par contagion, une demande identique des donneurs de sang réputés bénévoles. La controverse se développe, les pharmacologues arguant qu'en l'absence d'indemnisation il sera impossible de recruter des sujets volontaires sains dans les essais de médicaments, leurs adversaires leur répondant que ces pratiques sont immorales et sont apparentées à de la prostitution etc... Finalement, à l'instigation de J. Bernard, et sous l'égide du Comité National d'Éthique, une solution intermédiaire est trouvée pendant le débat parlementaire. Seuls les sujets participant aux essais sans bénéfice individuel direct (terminologie qui remplacera « essais sans finalité thérapeutique directe » qui était dans le texte de loi initial) auront le droit d'être indemnisés en compensation des contraintes des essais. Dans les autres catégories d'essais cliniques, l'indemnisation sera interdite. Le ministre de la santé de l'époque, C. Evin, soutient le projet de loi. Le Sénat se prononce favorablement, en novembre 1988 et l'Assemblée Nationale en décembre 1988. La loi est exécutoire le 20 décembre 1988. Le vote de cette loi permet au ministre de la Santé C. Evin, et à son administration, de mettre très rapidement en place les dispositions réglementaires nécessaires pour l'application de la loi.

Conclusion

La loi du 20 décembre 1988, dont on a vu la lente maturation (24 ans !) dans les esprits des juristes, des médecins français et des membres de l'administration, a profondément modifié le statut de l'expert clinicien investigateur et facilité la formulation des droits des patients, qui seront finalement précisés par la loi de 2002. Obliger les investigateurs à fournir aux sujets toutes les informations nécessaires avant le début d'une étude et obtenir leur consentement écrit a profondément modifié les relations entre le médecin-investigateur et le sujet participant à une recherche. Obliger l'investigateur à défendre son projet de recherche devant un comité consultatif indé-

pendant a également changé la donne en introduisant dans la recherche clinique l'avis de personnes représentant la société civile non médicale. Obliger le promoteur à contracter une assurance spécifique et à déclarer à l'administration l'intention de la recherche participe également de cette démarche de sécurité et de transparence.

La loi de 1988 sera modifiée, et, sur certains points, simplifiée en 2004, mais elle demeurera un tournant essentiel dans l'histoire du développement des essais cliniques en France à la fin du XX^e siècle. Elle a permis de débloquent une situation dangereuse, où la pratique médicale des recherches cliniques risquait petit à petit d'être totalement en porte-à-faux avec la position des juristes et des magistrats.

La France, grâce à cette loi, a souvent fait figure de pionnière parmi les pays européens et on peut considérer que la Loi Huriet-Sérusclat a fortement favorisé l'adoption par la Commission Européenne de la directive de 2001/20/CE de mai 2001 sur les essais cliniques des médicaments [18]. Les difficultés rencontrées lors de la genèse de cette loi illustrent bien comme il est parfois difficile de faire évoluer les mentalités et de réconcilier la pratique et le droit. ♦

History of the Huriet-Sérusclat's law genesis (December, 1988): protection of patients ongoing biomedical researches

RÉFÉRENCES

1. Lemaire F. Les 60 ans du procès de Nuremberg : pourquoi le Code n'a-t-il pas été appliqué avant plusieurs décennies ? *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1063-7.
2. Demarez JP. De Nuremberg à aujourd'hui : les comités d'éthique dans l'expérimentation humaine. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 24 : 208-12.
3. Demarez JP. La déclaration d'Helsinki : origine, contenu et perspectives. *Lettre du Pharmacologue* 2000 ; 14 : 163-8.
4. Goussard G. Éthique dans les essais cliniques : principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 777-81.
5. Demarez JP. Variations culturelles autour des bonnes pratiques cliniques. *Lettre du Pharmacologue* 2007 ; 21 : 11-16.
6. Mestre R. L'expérimentation chez l'homme sain et la constitution française. *Concours Médical* 1980 ; 102 : 6313-21.
7. Cheymol J. L'essai des médicaments chez l'homme sain. *Bull Acad Nat Med* 1978 ; 162 : 854-71.
8. Dangoumau J. Origines de la pharmacologie clinique en France. *Thérapie* 2002 ; 57 : 6-26.
9. Dangoumau J. Essais thérapeutiques, pharmacovigilance, pharmacologie clinique. *Industrie et Santé* 1982 ; n° 74 : 19-53.
10. Charles B. *Rapport fait au nom de la Commission des Affaires Culturelles, Familiales et Sociales*, n° 356. Paris : Assemblée Nationale, novembre 1988.
11. Comité National d'Éthique. *Avis sur les essais des nouveaux traitements chez l'homme*. Réflexions et propositions, 9 octobre 1984. (http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_002p02.htm)
12. Diamant-Berger O, Demarez JP, Perneau J, Dorot MB. *Expérimentation chez l'homme du nouveau médicament*. Groupe d'Études du Droit Médical. Paris : Masson, 1986 : 105.
13. *JO* du 25 juin 1986.
14. Albin H, Demarez JP. Guide Pratique du volontaire sain. In : *Pharmacologie Clinique*. 3^{es} rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique. Paris : Éditions Inserm, 1987 : 167-80.
15. Bulletin de l'Association des Pharmaciens de l'industrie, octobre 1987.
16. Première journée d'étude de l'Association pour la législation des essais cliniques sans but thérapeutique. Paris, 28 octobre 1987. *Lettre du Pharmacologue* 1988 ; 2 (suppl 1) : 1-22.
17. Sciences de la vie. *De l'éthique au droit. Étude du Conseil d'État. Les essais sur l'homme*. Paris : La Documentation Française 1988 ; n° 4855 : 21.
18. Chneiweiss H. De l'innovation en matière de médicaments à la thérapeutique : nouvelle donne éthique. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 259-60.

TIRÉS À PART

P. Jaillon