



HAL
open science

Vulnérabilité et essais cliniques. Réflexions en droit européen

Éloïse Gennet

► **To cite this version:**

Éloïse Gennet. Vulnérabilité et essais cliniques. Réflexions en droit européen. *Revue générale de droit médical*, 2020, 74, pp.147-161. halshs-03246162

HAL Id: halshs-03246162

<https://shs.hal.science/halshs-03246162v1>

Submitted on 8 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Vulnérabilité et essais cliniques. Réflexions en droit européen

Éloïse GENNET

*Docteure en droit, post-doctorante à l'INSERM,
UMR 1027, équipe BIOETHICS, Toulouse*

Résumé

Au détriment d'une véritable définition, la vulnérabilité est majoritairement appréhendée par la désignation de catégories vulnérables dont les caractéristiques soulèvent interrogations et contradictions. Le traumatisme des expérimentations abusives de l'histoire a conduit à une exclusion quasi systématique des groupes vulnérables des essais, dans un but bienveillant mais avec comme conséquence une exclusion des bénéfices des progrès de la recherche en santé. Afin de clarifier ces contradictions, permises par le caractère nécessairement relatif du concept de vulnérabilité, cette thèse propose de distinguer différents types de risques (pour l'autonomie d'une part, pour la santé d'autre part) et différentes perspectives (individuelle et collective), conduisant à la mise en valeur de deux prismes d'analyse : la vulnérabilité décisionnelle du participant vulnérable et la vulnérabilité de santé du patient vulnérable.

Mots-clés

Vulnérabilité décisionnelle – Vulnérabilité de santé – Droit de l'Union européenne – Droit du Conseil de l'Europe – Essais cliniques – Éthique de la recherche

Abstract

At the cost of an actual definition, vulnerability is mainly approached by the designation of vulnerable categories whose characteristics are questionable because contradictory. The trauma of the abusive experiments from the past has triggered a – initially well intentioned – categorical exclusion of vulnerable people from clinical trials which also lead to their exclusion from the benefits of research progresses in health care. In order to clarify this contradiction, largely allowed by the relative character of the concept of vulnerability, it is suggested to distinguish between different types of risks (for autonomy and for health) and different perspectives (individual and collective). The analysis will be conducted through the lens of the decisional vulnerability of the trial participant on the one hand, and through the lens of the health vulnerability of the future vulnerable patient on the other hand.

Keywords

Decisional vulnerability – Health vulnerability – European Union – Council of Europe – Clinical trials – Research ethics

INTRODUCTION

Qui sont les personnes vulnérables, à quoi sont-elles vulnérables en matière d'essais cliniques et comment sont-elles protégées par le droit européen ? Le dilemme ancien de l'équilibre entre protection individuelle et promotion de la santé publique est constamment renouvelé par le perfectionnement de la médecine et de la protection des droits de l'homme. Le cas des personnes vulnérables servira à la fois d'objet d'étude et d'outil heuristique. Pourquoi les personnes âgées ne

font-elles pas partie des catégories de participants vulnérables ? Pourquoi assimiler les femmes enceintes à des personnes inaptes à défendre leurs intérêts ? En quoi les patients atteints de maladie orpheline pourraient-ils être assimilés à une catégorie vulnérable en matière d'essais cliniques ? Comment qualifier les participants recrutés dans les pays en développement ?

Avant de répondre à ces questions et définir qui sont les personnes vulnérables, il est d'abord nécessaire de s'attarder sur les formes d'utilisation du concept de vulnérabilité. En effet, la vulnérabilité en droit est principalement appréhendée par le biais de listes de catégories vulnérables. Une telle approche est souvent synonyme d'une protection standard dont l'inadaptation aux différents contextes est compensée par un allongement progressif des listes. Plusieurs institutions ont formulé leurs réserves envers cette approche, comme l'Agence européenne des médicaments (EMA)¹ ou le Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)². Une autre approche, celle des facteurs de vulnérabilité, permet une analyse plus circonstanciée distinguant par exemple entre facteurs sociaux-économiques et facteurs cognitifs. Toutefois, les limites de cette approche sont en réalité similaires et les listes de facteurs s'allongent. Comme le dénonce le manuel d'éthique de la recherche publié par la Commission européenne³, les approches par catégories ou facteurs présentent certains avantages indéniables, mais leur adoption reste problématique tant qu'elle se fait au détriment d'une véritable définition de la vulnérabilité. Si l'idée de la nécessité de protection des plus vulnérables rassemble les opinions, la définition précise de la vulnérabilité et de ses conséquences normatives concrètes sont extrêmement inégales.

L'hypothèse de départ de ce travail de recherche sera donc celle d'une définition de la vulnérabilité non pas par catégories, ni par facteurs, mais bien par types de risques ou de dommages. Ainsi et, de même que de nombreuses autres disciplines⁴, ce sont des sociologues qui apporté leur soutien à l'hypothèse d'une définition de la vulnérabilité par le type de risque⁵. C'est d'ailleurs le cas en droit puisque la Commission Nationale Consultative sur les Droits de l'Homme définit les personnes vulnérables comme les personnes « particulièrement exposées – plus que la moyenne de la population comparable – à des risques d'altérations physiques, mentales, sociales à court ou plus long terme, dont des violences et/ou négligences de toute sorte »⁶. Selon Christophe Bergouignan, sociologue et professeur en démographie, « la science des risques définit la vulnérabilité à partir de trois éléments : un objet de risque qui correspondrait ici à l'entité et à ses caractéristiques susceptibles d'être altérées ; des causes ou des facteurs de risques qui correspondraient ici à la situation pouvant engendrer l'altération des caractéristiques ; des conséquences ou impacts potentiels qui correspondraient ici à la réalisation de la menace pesant sur l'entité et ses caractéristiques »⁷. L'auteur donne alors plusieurs exemples concrets : un ours blanc est vulnérable au changement climatique ; l'objet de risque est l'ours blanc, les causes de risque résident dans le changement climatique et la fonte de la banquise et enfin, l'impact potentiel est la disparition de l'ours blanc. Un autre exemple est utilisé par l'auteur : le travailleur âgé est vulnérable à la perte d'emploi ; l'objet de risque est le travailleur âgé, la cause de risque est la tendance à favoriser le recrutement de jeunes travailleurs, l'impact potentiel est le chômage. Tout oppose ces deux exemples, bien que dans chacune des situations, chaque sujet est

¹ EMA (Agence européenne des médicaments), Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA, EMA/121340/2011, Londres, 2012, p. 24.

² CIOMS, Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, avec la collaboration de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Genève, 2016, Commentaires ligne directrice 15, p. 42.

³ Commission européenne, European textbook on ethics in research, EUR 24452 EN, Bruxelles, 2010, p. 52.

⁴ ALWANG J., SIEGEL P. B. ET JØRGENSEN S. L., « Vulnerability : a view from different disciplines », *Social Protection Discussion Paper Series*, n°0115, 2001, p. 4.

⁵ EYRAULT B. et VIDAL-NAQUET P., « La vulnérabilité saisie par le droit », *Revue Justice Actualités*, 2013, p. 2; THOMAS H., *Les vulnérables. La démocratie contre les pauvres*, Éditions du croquant, Terra, Bellecombe-en-Bauges, 2010, p. 65.

⁶ CNCDH (Commission Nationale Consultative sur les Droits de l'Homme), Avis sur le consentement des personnes vulnérables. Assemblée plénière du 16 avril 2015 – adopté à l'unanimité, *J.O.*, n°0158 du 10 juillet 2015, Texte n°126, al. 11.

⁷ BERGOUIGNAN C., « Mesurer la vulnérabilité ? », in PAILLET É. et RICHARD P. (dir.), *Effectivité des droits et vulnérabilité de la personne*, Bruylant, Bruxelles, 2014, p. 12.

vulnérable : l'ours blanc et le travailleur âgé. Pourtant, chacun des sujets n'est pas objectivement vulnérable puisqu'on ne peut pas dire que le travailleur âgé soit particulièrement vulnérable à la fonte de la banquise, ni l'ours blanc à la perte d'emploi. Si la comparaison paraît absurde, elle illustre bien les failles inhérentes à toute liste absolue de personnes vulnérables qui ne pourrait refléter le caractère relatif et situationnel de la vulnérabilité, même dans des domaines moins éloignés les uns des autres.

L'exemple typique de participant vulnérable est celui du participant incapable ayant des troubles cognitifs. Ce dernier est l'objet du risque. La cause de risque est le processus de consentement à un essai clinique. L'impact potentiel ou type de risque est l'obtention d'un consentement non volontaire de la part de ce participant incapable. Prenons un autre exemple, celui d'une femme enceinte. Elle est l'objet du risque vis-à-vis de sa grossesse. La cause du risque est la participation à un essai clinique dangereux. L'impact potentiel ou type de risque serait la fausse-couche. Ces deux exemples sont ainsi présentés de manière claire et non interchangeable. Le participant qui a des troubles cognitifs n'est pas particulièrement vulnérable à la fausse couche, tout comme la femme enceinte, exempte de troubles cognitifs et juridiquement capable, ne sera pas plus vulnérable pour donner un consentement. La protection de ces personnes – toutes deux considérées comme vulnérables dans le droit européen relatif aux essais cliniques – nécessite des protections différentes dont les contradictions sont typiques de celle de la protection générale des personnes vulnérables en droit européen.

L'objectif de cette thèse sera ainsi d'analyser si et dans quelle mesure le droit de l'Union européenne et celui du Conseil de l'Europe permettent de protéger les personnes vulnérables dans le cadre des essais cliniques, pour à l'inverse explorer si, ce faisant, le droit européen participe à la construction d'un concept de vulnérabilité.

Une distinction sera opérée dans les deux parties de ce travail, basée sur deux perspectives différentes des personnes vulnérables, l'une se focalisant sur les relations privées et la valorisation de l'autonomie et de la liberté, l'autre se focalisant sur des questions sociétales de valorisation de l'équité et de la solidarité⁸. Et en effet, on peut mettre en valeur deux dimensions complémentaires de la vulnérabilité, une dimension individuelle – celle de la décision de la personne vulnérable à participer à un essai clinique (I) – et une dimension collective – celle de la santé des patients vulnérables dont les besoins médicaux sont représentés (ou non) dans les essais cliniques de médicaments (II).

I. VULNERABILITE DECISIONNELLE ET PARTICIPATION AUX ESSAIS CLINIQUES

La première partie traite de la dimension individuelle de la vulnérabilité, celle du participant aux essais cliniques, et notamment sa vulnérabilité vis-à-vis du risque de violation de son autonomie dans le processus de décision de consentir ou non à l'essai. Ainsi, il sera d'abord constaté que les participants bénéficient d'une protection consolidée lorsque leur vulnérabilité décisionnelle est due à une incapacité de droit ou de fait (A). Toutefois, lorsque cette vulnérabilité décisionnelle n'est qu'inaptitude à défendre ses intérêts, les participants peinent à trouver protection en droit européen (B).

A. La protection consolidée des participants incapables de droit ou de fait

Dans de nombreux domaines en droit, les régimes de protection des groupes vulnérables se focalisent sur la protection du consentement. Le domaine des essais cliniques ne fait pas figure d'exception comme il a notamment pu être constaté par l'Agence européenne des médicaments⁹. Certains

⁸ EYRAULT B. et VIDAL-NAQUET P., art. cit.

⁹ EMA, *op. cit.* ; ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain), Directive de bonne pratique clinique E6(R1), Genève, 1996, §1.61.

dénoncent un archétype libéral des droits de l'homme¹⁰, une approche désincarnée du sujet de droit¹¹, principalement rattachée à sa seule personnalité juridique¹². Ce rattachement amène à considérer que l'homme *normal* est un être autonome, raisonné et indépendant¹³, dont la préservation des intérêts réside dans la protection aveugle des atteintes à son autonomie¹⁴.

Et en effet, on constate que toutes les catégories vulnérables du droit européen relatif aux essais cliniques concernent des personnes dont l'éventuelle vulnérabilité physique ou médicale est toujours couplée à une incapacité de droit ou de fait, voire est uniquement incapacité de droit ou de fait. Ainsi, les personnes âgées ne peuvent faire partie des personnes vulnérables que si elles deviennent inaptes consentir en droit national. D'ailleurs, l'unique disposition du droit du Conseil de l'Europe utilisant explicitement le qualificatif de « vulnérable » est celle de l'article 12 du Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo relatif à la recherche biomédicale, traitant exclusivement des pressions exercées sur le consentement.

Les catégories classiques de groupes vulnérables correspondent aux incapacités de droit : les enfants et les personnes juridiquement incapables, et ce, dès les premiers textes de droit de l'Union ou du Conseil de l'Europe applicables en matière d'essais cliniques¹⁵. On compte également parmi les participants vulnérables des catégories apparues seulement ultérieurement, les incapacités de fait : les personnes privées de liberté et personnes en situation d'urgence clinique¹⁶. Seulement dans un second temps sont aussi apparues les femmes enceintes parmi les groupes vulnérables en matière d'essais cliniques¹⁷. Il est pourtant difficile d'imaginer en quoi le fait que la femme soit enceinte la rende incapable de défendre ses intérêts à un point comparable à celui de personnes incapables, ce qui a d'ailleurs été dûment rappelé dans la version actualisée de 2016 des lignes directrices du CIOMS¹⁸. Outre la traditionnelle approche médico-paternaliste qui consiste à décréter la femme enceinte unilatéralement comme inapte à décider de ce qu'elle est en état de faire pendant la grossesse¹⁹, il s'agit surtout de la protection de l'enfant²⁰. La femme donne symboliquement et implicitement un consentement nécessairement double : le premier pour le fœtus ou personne en devenir dont l'absence de personnalité juridique empêche l'application du statut des mineurs, le second pour elle-même car c'est bien via son propre corps que l'essai clinique peut avoir lieu. Ainsi, il y a assimilation de l'incapacité à consentir du nourrisson et de l'enfant à naître à la vulnérabilité de la femme²¹.

¹⁰ GREAR A., « Challenging corporate "humanity" : legal disembodiment, embodiment and human rights », *Human Rights Law Review*, Vol. 7, n°3, 2007, p. 524.

¹¹ MISLAWSKI R., « Dignité, autonomie, vulnérabilité : Approche juridique », in HIRSCH E. (dir.), *Traité de bioéthique I, Fondements, principes, repères*, Érès, Espace éthique, Toulouse, 2010, p. 263.

¹² BIOY X., « Le concept de personne humaine en droit public. Recherche sur le sujet des droits fondamentaux », *Droit écrit*, Vol. 2, 2003, p. 19.

¹³ LAVAUD-LEGENDRE B., « La paradoxale protection de la personne vulnérable par elle-même : Les contradictions d'un "droit de la vulnérabilité" en construction », *RDSS*, Vol. 6, n°3, 2010, p. 526.

¹⁴ MAILLARD N., *La vulnérabilité. Une nouvelle catégorie morale ?*, Le champ éthique n°56, Labor et Fides, Genève, 2011, p. 166.

¹⁵ Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, STCE N°164, Oviedo, 4 avril 1997 ; Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *J.O.*, L 121, 1er mai 2001, p. 34-44.

¹⁶ Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, STCE N°195, Strasbourg, 25 janvier 2005, Articles 19 et 20 ; Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, *J.O.*, L 158, 27 mai 2014, Articles 10 et 34.

¹⁷ Protocole additionnel relatif à la recherche biomédicale, *op. cit.*, Article 18 ; Règlement (UE) n° 536/2014, *op. cit.*, Articles 10

¹⁸ CIOMS, *op. cit.*, Ligne directrice 15.

¹⁹ EHRENREICH B. et ENGLISH D., *For her own good. Two centuries of the experts' advice to women*, Anchor Books, 2005, p. 101 ; 182.

²⁰ KIPNIS K., « Vulnerability in research subjects : A bioethical taxonomy », *Online Ethics*, 15 juin 2006, www.onlineethics.org/Topics/RespResearch/ResResources/nbacindex/nbachindex/hkipnis.aspx [3 février 2013], p. 3 ; SCHWENZER K. J., « Protecting vulnerable subjects in clinical research : Children, pregnant women, prisoners, and employees », *Respiratory Care*, Vol. 53, n°10, 2008, p. 1346.

²¹ SCHONFELD T., *art. cit.*, p. 190.

Ce critère restrictif de l'incapacité de droit ou de fait entraîne toutefois l'application d'une protection renforcée et homogène en droit européen, protégeant à la fois contre les risques d'atteinte à la santé et à la sécurité des participants et contre les risques d'atteinte à la vie privée. Peu de participants sont considérés comme vulnérables, mais lorsqu'ils le sont, le régime octroyé semble offrir une protection solide.

À l'inverse, lorsque les participants ne sont qu'inaptes à défendre leurs intérêts, sans être incapables, ils ne sont pas reconnus comme vulnérables et peinent alors à trouver protection dans le droit européen.

B. La protection négligée des participants inaptes à défendre leurs intérêts

De nombreuses autres situations de vulnérabilité décisionnelle existent dans lesquelles les personnes sont inaptes à défendre leurs intérêts sans pour autant être incapables. Leur protection en droit européen est alors limitée à quelques dispositions du régime général applicable à tous les participants, ou bien aux protections nationales éventuellement plus exigeantes. Et pourtant, toutes les lignes directrices internationales en matière d'essais cliniques invitent à prendre des précautions vis-à-vis de ces situations : la Déclaration d'Helsinki²², les bonnes pratiques cliniques ICH²³. Comme le résume le CIOMS dans un ligne directrice spécifique aux groupes vulnérables, les personnes vulnérables sont celles « dont le pouvoir de décision, le degré d'instruction, les ressources, la force et les autres attributs nécessaires pour protéger leurs intérêts propres sont relativement ou absolument insuffisants »²⁴.

Parmi les cas fréquemment cités, on trouve souvent des vulnérabilités décisionnelles liées à des facteurs cognitifs, par exemple les patients atteints d'une pathologie grave²⁵ ou souffrant de douleurs aiguës/chroniques²⁶, notamment dans le cas de « malentendu thérapeutique »²⁷. La doctrine médicale a également pu soulever les cas de patients suicidaires²⁸ ou dépressifs²⁹ pour l'impact que leur affection peut avoir sur leur capacité de décision³⁰. Les personnes âgées peuvent aussi voir leur capacité de décision diminuée par la survenue de la maladie d'Alzheimer ou de démence, ou même d'un simple déclin des capacités cognitives lié au vieillissement³¹.

²² WMA (Association Médicale Mondiale), Déclaration d'Helsinki - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, adoptée par la 18^{ème} Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale à Helsinki (Finlande), en juin 1964 et telle qu'amendée lors de l'Assemblée générale à Fortaleza (Brésil), en Octobre 2013, § 27.

²³ Sujets vulnérables : « membres d'un groupe avec une structure hiérarchique, tels que les étudiants en médecine, pharmacie, dentaire ou infirmiers, le personnel subordonné à l'hôpital ou en laboratoire, les employés de l'industrie pharmaceutique, les membres des forces armées, et les personnes en détention (...) les patients atteints de maladies incurables, les personnes en maison médicalisée, les personnes pauvres ou au chômage, les patients en situation d'urgence, les minorités ethniques, les sans-abris, les gens du voyage, les réfugiés, les mineurs et ceux qui sont incapables de donner leur consentement ». ICH, Directive de bonne pratique clinique E6(R1), Genève, 1996, §1.61.

²⁴ CIOMS, *op. cit.*, Ligne directrice 15, p. 42.

²⁵ HELMCHEN H. *et al.*, *From exclusion to inclusion. Improving clinical research in vulnerable people*, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW), Berlin, 2014, p. 41.

²⁶ TAIT R. C., « Vulnerability in clinical research with patients in pain : A risk analysis », *Journal of Law, Medicine and Ethics*, Vol. 37, 2009, p. 59-72.

²⁷ DURAND-ZALESKI I. S. *et al.*, « Informed consent in clinical research in France: assessment and factors associated with therapeutic misconception », *Journal of Medical Ethics*, Vol. 34, 2008, p. e16.

²⁸ RUDD M. D. *et al.*, « Informed consent with suicidal patients; rethinking risks in (and out of) treatment », *Psychotherapy Theory, Research, Practice, Training*, Vol. 46, n° 4, 2009, p. 459-468.

²⁹ APPLEBAUM P. S. *et al.*, « Competence of depressed patients for consent to research », *American Journal of Psychiatry*, n°156, 1999, p. 1380-1384.

³⁰ PEREIRA M., SHAH N. & DESOUSA A., « Decisional capacity for research in schizophrenia: a review », *Indian Journal of Applied Research*, Vol. 5, n°12, 2015, p. 376.

³¹ EMA, Proposal for the development of a points to consider for baseline characterisation of frailty status, EMA/335158/2013, London, 2013 ; ROBERTSON D. A., SAVVA G. M. et KENNY R. A., « Frailty and cognitive impairment – a review of the evidence and causal mechanisms », *Ageing Research Reviews*, Vol. 12, 2013, p. 840-851.

GENNET É., « Vulnérabilité et essais cliniques. Réflexions en droit européen », *Revue générale de droit médical*, n°74, mars 2020, pp. 147-165.

Au-delà des facteurs cognitifs, l'inaptitude à défendre ses intérêts peut également provenir d'influences extérieures qui peuvent rendre la personne vulnérable, par exemple en cas de situation de dépendance ou de déférence (relation patient-médecin ou soignant, relation employeur-salarié ou étudiant-professeur notamment dans le domaine médical, relations hiérarchiques comme dans l'armée). Certains groupes de personnes ont plus de probabilités d'être exploitées, souvent par pure raison logistique opportuniste, pour une meilleure disponibilité des participants (patients en institution), pour une plus grande flexibilité des comités d'éthique locaux (pour un manque de moyens humains et financiers pour fonctionner correctement³² ou pour des raisons de corruption³³). Ce problème est généralisé dans les pays en développement puisque les grandes villes de pays pauvres regroupent souvent une forte densité de « vulnérables invisibles »³⁴ : population pauvre, peu éduquée et surtout en manque d'accès aux soins³⁵.

Non seulement ce type d'exploitation n'a pas disparu, mais il est encore régulièrement dénoncé y compris en Europe. L'Europe de l'est soulève par exemple régulièrement des problèmes³⁶, mais des États comme la France n'y font pas non plus exception. En septembre 2019 a été révélé l'interdiction par l'ANSM d'un essai clinique mené illégalement sur plus de 350 patients atteints de maladie d'Alzheimer³⁷ et donc *a fortiori* vulnérables. L'essai était conduit de manière clandestine, donc sans aucune vérification indépendante de la sécurité ou dangerosité des substances testées ni sans garantie du respect des règles d'éthique de la recherche. La presse rapporte que les participants auraient dû s'engager à taire la conduite de l'essai clinique à leur médecin³⁸ mais aussi à verser une somme d'environ 1000 euros en échange de leur participation³⁹. La Fondation Josefa qui a mené cet essai dans une abbaye et qui semble relier étroitement science et religion avait déjà fait l'objet de l'attention en 2018 du service de lutte contre les dérives sectaires de la Miviludes⁴⁰.

Ainsi, outre les limites même du droit face aux comportements illégaux tels que ceux qui se sont produits en France, le droit européen reste confronté à deux limites juridiques dans la protection de l'inaptitude à défendre ses intérêts. La première est substantielle : la reconnaissance de la vulnérabilité étant limitée, les moyens intermédiaires de protection du consentement entre la capacité et l'incapacité juridique sont peu développés et inconsistants. La seconde limite est territoriale : le

³² FAMENKA A., « Ethical review of biomedical research in Belarus: current status, problems and perspectives », *Romanian Journal of Bioethics*, Vol. 9, n°2, 2011, p. 75-79 ; Public Eye, Industry-sponsored clinical drug trials in Egypt: ethical questions in a challenging context, 2016, p. 51 ; Bern Declaration, Exploratory study on clinical trials conducted by Swiss pharmaceutical companies in India: issues, concerns and challenges, Lausanne/Zurich/New Delhi, 2013, p. 30 et p. 37.

³³ Commission européenne, Ethics, research and globalisation. Europe and its partners building capacity in research ethics, Publications Office, 2007, p. 48; BENATAR S. et FLEISCHER T., « Ethical issues in research in low-income countries », *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Vol. 11, n°6, 2007, p. 617.

³⁴ STONE T. H., « The invisible vulnerable: The economically and educationally disadvantaged subjects of clinical research », *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, Vol. 31, n°1, 2003, p. 150.

³⁵ EMA, Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA, *op. cit.* ; SCHIPPER I., Direction générale des politiques externes de l'Union (DG EXPO), Parlement européen, Clinical trials in developing countries: How to protect people against unethical practices ?, Bruxelles, 2009, p. 20-21.

³⁶ Bern Declaration, Clinical drugs trials in Ukraine: myths and realities, Lausanne/Zurich, 2013; Bern Declaration, Russia: The mirage of Swiss clinical trials, Lausanne/Zurich, 2013 ; WALIGORA M., « Failures in clinical trials in the European Union: Lessons from the Polish experience », *Science and Engineering Ethics*, Vol. 19, 2013, p. 1087-1098.

³⁷ Site Web de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-interdit-un-essai-clinique-mene-sans-autorisation-chez-des-patients-atteints-des-maladies-de-Parkinson-et-d-Alzheimer-Point-d-Information> [22 septembre 2019].

³⁸ DE FROUVILLE M. et VINCENDON S., « Ce que l'on sait de l'essai clinique sauvage mené dans une abbaye de la Vienne », *BFM.TV*, <https://www.bfmtv.com/sante/ce-que-l-on-sait-des-essais-cliniques-illegaux-menes-dans-une-abbaye-de-la-vienne-1771517.html> [22 septembre 2019].

³⁹ GOMEZ M., « Parkinson et Alzheimer : ces mails qui révèlent que les essais sauvages près de Poitiers ont tout d'une escroquerie », *Europe 1*, <https://www.europe1.fr/sante/parkinson-et-alzheimer-ces-mails-qui-revelent-que-les-essais-sauvages-pres-de-poitiers-ont-tout-dune-escroquerie-3920751> [22 septembre 2019].

⁴⁰ MERELO F., « Les essais cliniques illégaux d'une organisation sur des malades d'Alzheimer et Parkinson », *Le Parisien*, <http://www.leparisien.fr/societe/sante/les-essais-illegaux-d-une-organisation-sur-des-malades-d-alzheimer-et-parkinson-19-09-2019-8155956.php> [22 septembre 2019].

droit européen s'applique sur le territoire européen et/ou à ses citoyens, ce qui le rend spectateur de la délocalisation des essais cliniques hors du territoire de l'Europe. Le droit européen offre certes quelques moyens de protection détournés mais par conséquent seulement précaires et inégaux. Malgré une implication indéniablement croissante du droit européen dans des considérations qui relèvent de l'éthique et des droits nationaux, le droit européen ne renforce pas sa protection de la même manière pour tous. En effet, son implication est asymétrique car elle ne se reflète pas dans des efforts similaires pour protéger les participants qui sont simplement inaptes à défendre leurs intérêts sans être catégorisés comme vulnérables.

Parallèlement à la protection individuelle des participants vulnérables émerge une perspective plus collective de la vulnérabilité lorsqu'il s'agit pour les essais cliniques de promouvoir la santé publique, et en particulier celle des futurs patients vulnérables.

II. VULNERABILITE DE SANTE ET REPRÉSENTATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES

La protection de la santé des patients futurs passe par l'élaboration de traitements sûrs, efficaces et adaptés à leur état. Cependant l'initiative des essais cliniques étant tributaire des choix d'acteurs privés, les dynamiques du marché ne suffisent parfois pas à elles seules à promouvoir le développement de médicaments destinés à certaines populations de patients, vulnérables de par leur sous-représentation dans les essais cliniques et donc de leur marginalisation des bénéfices de la recherche en santé. Il sera argumenté en faveur de la pertinence d'un principe éthique de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques (A). Il sera également démontré qu'un tel principe trouverait de nombreux fondements en droit européen, et qu'il est d'ailleurs mis en œuvre par des moyens concrets, bien que désordonnés, déjà applicables en droit européen (B).

A. Pour un principe éthique de la représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques

La marginalisation des patients vulnérables des bénéfices de la recherche en santé leur est préjudiciable alors même qu'elle est en partie exacerbée voire créée par le contexte sociétal (1). Par conséquent, seront présentés les fondements d'un principe éthique de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques (2).

1. La marginalisation dommageable des patients vulnérables des essais cliniques

S'ils sont exclus des essais cliniques pour diverses raisons y compris liées à leur état de santé, certains patients sont vulnérables à cause d'un fait avant tout sociétal – et donc rectifiable – puisque c'est la marginalisation des bénéfices de santé publique qui aggrave voire crée la vulnérabilité de santé.

Recruter des participants vulnérables dans un essai clinique implique des complexités qui peuvent créer des réticences chez les chercheurs. Pour commencer, l'obtention du consentement éclairé peut être plus complexe et les mesures de protection dissuasives. C'est par exemple bien sûr le cas des mineurs et majeurs protégés, mais plus largement c'est aussi le cas dans les situations de maladie neurologique, démence ou Alzheimer⁴¹ ou encore dans le cas d'une personne suicidaire⁴². Ensuite, pour d'autres personnes c'est la sauvegarde de leur sécurité qui sera plus incertaine et les exigences de surveillance médicale plus contraignantes : comorbidités, fragilités dues souvent à l'âge⁴³,

⁴¹ BARRON J. S. *et al.*, « Informed consent for research participation in frail older persons », *Aging Clin Exp Res*, Vol. 16, n°1, 2004, p. 79-85.

⁴² LAKEMAN R. et FITZGERALD M., « The ethics of suicide research. The views of ethics committee members », *Crisis*, Vol. 30, n°1, 2009, p. 15.

⁴³ FEDARKO N. S., « The biology of aging and frailty », *Clinics Geriatric Medicine*, Vol. 27, n°1, 2011, p. 27-37.

maladies chroniques⁴⁴, traitements simultanés ou soins palliatifs⁴⁵... Cela correspond également aux personnes âgées atteintes de fragilité physique, aux personnes atteintes de maladies orphelines, ou encore aux femmes, minorités ethniques⁴⁶ et femmes enceintes⁴⁷. Enfin, les essais cliniques doivent aussi et surtout s'accommoder des enjeux de rentabilité économique. Les coûts engagés par un essai clinique étant extrêmement élevés, la grande majorité est financée et conduite par des entreprises pharmaceutiques privées recherchant le retour sur investissement. Ces dernières auront intérêt à recruter une population de patients ayant peu de probabilité de souffrir d'effets secondaires afin de limiter les coûts et d'augmenter les chances d'obtenir des résultats homogènes et positifs. Ainsi, est souvent dénoncé le fait que les essais cliniques se limitent à la collecte de données relatives aux participants masculins, blancs, d'âge moyen et surtout en bon état de santé, en contraste total avec la population réelle à qui sera administré le médicament une fois sur le marché⁴⁸.

La marginalisation des patients vulnérables par l'exclusion des essais cliniques a des effets néfastes puisqu'elle ne fait que repousser et aggraver la prise de risque qui, évitée au stade des essais cliniques, n'est que reportée à la pratique clinique. Les prescripteurs, en manque d'information, devront utiliser les médicaments en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (hors AMM)⁴⁹. Cette prise de risque est alors d'autant plus grande qu'elle se fait sans le suivi médical rapproché d'un essai clinique.

Un exemple particulièrement révélateur est celui de la femme enceinte pour laquelle il n'existe que très peu de données⁵⁰. Ce manque d'information empêche les médecins de connaître la tératogénéicité d'un médicament, c'est-à-dire le potentiel danger du médicament pour le fœtus ou embryon⁵¹. C'est ce qui a par exemple conduit au scandale de la Thalidomide lorsque l'on a diagnostiqué une dysmorphie congénitale à plus de 10 000 nouveau-nés à cause de l'ingestion par la mère pendant la grossesse d'un médicament contre la nausée⁵². En outre, cette crainte des effets (inconnus mais potentiels) tératogènes des médicaments empêche également la femme enceinte de recevoir des soins adéquats puisque la prise de médicaments est retardée ou sous-dosée tout par crainte des effets potentiellement dangereux pour la femme ou son enfant⁵³.

Les femmes enceintes ne sont qu'un exemple puisque de nombreuses études ont pu dénoncer la disproportion de l'usage de médicaments hors AMM chez les populations vulnérables : en pédiatrie⁵⁴,

⁴⁴ BADANO L. P. *et al.*, « Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the "typical" patient enrolled in therapeutic trials », *Ital Heart J*, Vol. 4, n°2, 2003, p. 84-91.

⁴⁵ KEELEY P. W., « Improving the evidence base in palliative medicine : a moral imperative », *Journal of Medical Ethics*, Vol. 34, 2008, p. 757-760.

⁴⁶ ROGERS W. et BALLANTYNE A., « Justice in health research : What is the role of evidence-based medicine ? », *Perspectives in Biology and Medicine*, Vol. 52, n°2, 2009, 192.

⁴⁷ BAYLIS F., « Pregnant women deserve better », *Nature*, Vol 465, n°7299, 2010, p. 689-690.

⁴⁸ MECHIN H., « Intégration des perspectives du marché dans la stratégie de conduite de l'essai clinique », in LAUDE A. et TABUTEAU D. (dir.), *Essais cliniques, quels risques ?*, PUF, Droit et santé, Vendôme, 2007, p. 67.

⁴⁹ DABURON C., « Prescription hors AMM : une transgression nécessaire », *Les Petites Affiches*, n°85, 2001, p. 6-11.

⁵⁰ LYERLY A. D., LITTLE M. O. et FADEN R., « The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research », *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*, Vol. 1, n°2, 2008, p. 11.

⁵¹ FRIEDMAN J. M., « The obscenity of postmarketing surveillance for teratogenic effects », *Birth Defects Research, Part 1: Clinical and Molecular Teratology*, Vol. 94, n°8, 2012, p. 670-676.

⁵² FELDSCHREIBER P. et BRECKENRIDGE A., « After Thalidomide – do we have the right balance between public health and intellectual property », *Reviews on Recent Clinical Trials*, Vol. 10, 2015, p. 15.

⁵³ SCHONFELD T., art. cit., p. 197 ; LYERLY A. D., LITTLE M. O. et FADEN R., art. cit., p. 9.

⁵⁴ CHALUMEAU M., TRÉLUYER J.M., SALANAVE B. *et al.*, « Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians », *Arch Dis Child*, Vol. 83, n°6, 2000, p. 502-505.

soins palliatifs⁵⁵, psychiatrie⁵⁶, maladies orphelines⁵⁷ ou oncologie⁵⁸. Or, le but même des essais cliniques est bien de remédier à ces vulnérabilités par l'élaboration de traitements préventifs, diagnostics ou curatifs. Il s'agira alors de démontrer l'existence d'un concept normatif de vulnérabilité de santé, dont découle un principe éthique de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques.

2. Fondements éthiques de la représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques

Plus qu'un simple concept descriptif, la vulnérabilité de santé est aussi un concept normatif fondé sur le principe de la justice sociale. Cependant, deux critiques récurrentes de la théorie de la justice du philosophe John Rawls⁵⁹ visent d'une part le fait qu'il évalue principalement les inégalités par le critère des revenus ou des biens matériels⁶⁰ et d'autre part le fait qu'il ne prenne pas en compte les personnes gravement malades ou handicapées⁶¹. L'approche des capacités d'Amartya Sen et de Martha Nussbaum apporte une nouvelle perspective sur la justice sociale et l'inclusion des personnes vulnérables⁶². Ils suggèrent de se concentrer non pas sur les revenus mais sur les possibilités réelles pour une personne de choisir librement entre plusieurs combinaisons de droits et de choix réalisables⁶³. Deux philosophes – Norman Daniels et Sridhar Venkatapuram – ont étendu la théorie de la justice de Rawls pour proposer la reconnaissance de la santé comme bien premier⁶⁴ ou encore de la santé comme méta-capabilité⁶⁵. Ce statut particulier de la santé permettrait d'élever les exigences et de mettre en place un système permettant l'inclusion dans les essais cliniques et la disponibilité de soins de santé adaptés et de qualité équivalente à celle des soins pour les personnes non vulnérables. L'obligation de représenter équitablement les personnes vulnérables dans les essais cliniques peut également être soutenue par les théories de l'éthique du *care*, mettant l'accent sur l'interdépendance et la mise à disposition des personnes vulnérables des moyens de leur propre résilience, d'un point de vue des relations privées⁶⁶ comme des politiques publiques⁶⁷.

Enfin, la représentation équitable des personnes vulnérables dans les essais cliniques est également fondée sur les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche tels que relayés par les instruments internationaux en la matière. En effet, une telle obligation serait dans l'esprit des principes de bioéthiques en particulier celui de la justice vis-à-vis de l'exclusion des essais cliniques en ce qu'elle maintient et exacerbe les disparités de santé⁶⁸. Les principes de bienfaisance et non-malfaisance⁶⁹

⁵⁵ KWON J.H., KIM M.J., BRUERA S., PARK M., BRUERA E. et HUI D., « Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit », *J Pain Symptom Manage*, Vol. 54, n°1, 2017, p. 46-54 ; CULSHAW J., KENDALL D. et WILCOCK A., « Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers », *Palliat Med*, Vol. 27, n°4, 2013, p. 314-319.

⁵⁶ MARTIN-LATRY K., RICARD C. et VERDOUX H., « A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs », *Pharmacopsychiatry*, Vol. 40, n°3, 2007, p. 116-120.

⁵⁷ DOOMS M., PINCÉ H. et SIMOENS S., « Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available ? », *J Clin Pharm Ther*, Vol. 38, n°1, 2013, p. 1-2.

⁵⁸ SAIYED M. M., ONG P. S. et CHEW L., « Off-label drug use in oncology : a systematic review of literature », *J Clin Pharm Ther*, Vol. 42, n°3, 2017, p. 251-258.

⁵⁹ RAWLS J., *A theory of Justice*, Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, 1971, 607 p.

⁶⁰ NUSSBAUM M. C., « Capabilities and human rights », *Fordham Law Review*, Vol. 66, n°2, 1997, p. 284.

⁶¹ RAWLS J., « Kantian constructivism in moral theory », *Journal of Philosophy*, Vol. 77, n°9, 1980, p. 546.

⁶² SEN A., *L'idée de justice*, Flammarion Coll. Champs Essais, Paris, 2010, p. 286-287 ; NUSSBAUM M. C., *Creating capabilities. The human development approach*, The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, London, 2011, p. 37.

⁶³ SEN A., « Human rights and capabilities », *Journal of Human Development*, Vol. 6, n°2, 2005, p. 154-155.

⁶⁴ DANIELS N., « L'extension de la justice comme équité à la santé et aux soins de santé », *Presses de Science Po (PFNSP)*, Vol. 2, n°34, 2009, p. 13.

⁶⁵ VENKATAPURAM S., *Health and justice: The capability to be healthy*, University of Cambridge, 2007, p. 53; RUGER J. P., « Toward a theory of a right to health: capability and incompletely theorized agreements », *Yale Journal of Law and Humanities*, n°18, 2006, p. 318.

⁶⁶ JONAS H., *Le principe de responsabilité*, Paris, Flammarion, 1995, p. 182 ; BLONDEL M., *La personne vulnérable en droit international*, Université de Bordeaux, 2015, p. 440.

⁶⁷ TRONTO J., *Un monde vulnérable. Pour une politique du care*, Éditions La Découverte, Paris, 2009, p. 168.

⁶⁸ ROGERS W. et BALLANTYNE A., art. cit., p. 199.

⁶⁹ BEAUCHAMP T. L. et CHILDRESS J. F., *Principles of biomedical ethics*, Oxford University Press, New York, 2013, 459 p.

pourraient également fonder une telle obligation dans l'optique de prévenir des dangers de l'absence de traitements ou de l'usage hors AMM⁷⁰. Mais surtout, la Déclaration d'Helsinki affirme que « des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés »⁷¹, et que la recherche devrait répondre « aux besoins et aux priorités sanitaires » des groupes vulnérables qui devraient ensuite « bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent »⁷². Pour finir, les lignes directrices du CIOMS, telles qu'actualisées en 2016, contiennent des dispositions en ce sens. La première ligne directrice énonce le principe selon lequel la justification éthique des recherches impliquant des sujets humains réside dans « sa valeur scientifique et sociale », notamment appréciée « en définissant qui aura accès au savoir et aux interventions qui en découleront »⁷³. La troisième ligne directrice énonce encore plus spécifiquement le principe de la « répartition équitable des bénéfices et des contraintes dans le choix des personnes et des groupes participant aux recherches » et justifie : « L'exclusion catégorique de la recherche peut avoir pour résultat des disparités sanitaires exacerbées et l'exclusion de groupe nécessitant une protection particulière doit donc être justifiée. (...) Les groupes sous-représentés dans le domaine de la recherche médicale doivent pouvoir bénéficier d'un accès approprié à la recherche »⁷⁴. Des telles dispositions ont également trouvé également des fondements juridiques.

B. Vers un principe juridique de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques ?

Un principe juridique de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques trouverait ses fondements à la fois dans les valeurs et principes relayés par le droit des droits de l'homme comme l'équité ou la solidarité (1). Un tel principe trouve d'ailleurs déjà résonance dans certaines dispositions du droit européen relatif aux essais cliniques et à la recherche, même si ces dispositions sont désordonnées et dépendantes d'un contexte économique et politique (2).

1. Équité et solidarité dans le droit des droits de l'homme

Pour commencer, il est intéressant de noter l'article 27 de la Déclaration universelle des droits de l'homme: « Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer au progrès scientifique et aux bienfaits qui en résultent »⁷⁵. Il est d'autant plus intéressant de prendre la perspective de cette article à la lecture de différents articles de la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme qui, dès son préambule, affirme qu'il est souhaitable « de développer de nouvelles approches de la responsabilité sociale pour faire en sorte que le progrès scientifique et technologique aille dans le sens de la justice, de l'équité et de l'intérêt de l'humanité »⁷⁶. Ainsi, le Comité de bioéthique (CIB) de l'UNESCO a élaboré un rapport sur l'article 8 de cette dernière déclaration, relatif à la vulnérabilité humaine et à l'intégrité personnelle. Il y présente l'article sur la vulnérabilité comme comportant « à la fois une obligation "négative" de s'abstenir de faire quelque chose et une obligation positive de promouvoir la solidarité et de partager les bienfaits du progrès scientifique »⁷⁷, et dénonce d'ailleurs explicitement la vulnérabilité en tant que conséquence d'un manque de recherche⁷⁸. Dans un autre rapport, le CIB explique et développe cette fois l'article 14 de cette même déclaration, relatif à la responsabilité

⁷⁰ HELMCHEN H. *et al.*, *op. cit.*, p. 45.

⁷¹ WMA, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.*, §13.

⁷² WMA, Déclaration d'Helsinki, *op. cit.*, §§19-20.

⁷³ CIOMS, *op. cit.*, Ligne directrice 1, p. 1-2.

⁷⁴ *Ibid.*, Ligne directrice 3, p. 6.

⁷⁵ Déclaration universelle des droits de l'homme, adoptée par l'Assemblée générale de l'Organisation des Nations Unies (ONU) dans sa résolution 217A(III), 10 décembre 1948, Article 27§1.

⁷⁶ Déclaration universelle sur les droits de l'homme et la bioéthique, adoptée par la Conférence générale de l'UNESCO le 19 octobre 2005,

⁷⁷ CIB (Comité International de Bioéthique), Rapport sur le principe du respect de la vulnérabilité humaine et de l'intégrité personnelle, UNESCO, Paris, 2011, §3.

⁷⁸ *Ibid.*, p. 9.

sociale et la santé⁷⁹. Cet article introduit le principe de la responsabilité sociale en matière de santé et de bioéthique, élargissant le champ de la bioéthique au-delà de l'éthique médicale vers une réflexion politique et sociale⁸⁰. Le CIB met en avant quatre principes pour reconnaître les priorités de santé : « assurer à tous un traitement équitable, favoriser les groupes les plus démunis, rechercher l'avantage global maximum pour la société, et promouvoir ou récompenser l'utilité sociale »⁸¹.

Ensuite, un tel principe de représentation équitable des personnes vulnérables trouve naturellement une forte résonance dans les droits fondamentaux européens par le renforcement des prétentions à l'égalité de protection de la santé des personnes vulnérables dans la jurisprudence de la Cour européenne des droits de l'homme⁸² et les décisions du Comité européen des droits sociaux⁸³. De même, certains parlent d'une « fondamentalisation »⁸⁴ de la protection de la santé grâce à l'article 35 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, ou encore d'une « constitutionnalisation »⁸⁵ de la non-discrimination grâce à cette même Charte.

En outre, il existe une série d'éléments en faveur d'un principe de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques dans diverses dispositions directement relatives à la biomédecine ou aux médicaments. La Convention d'Oviedo du Conseil de l'Europe prévoit le droit à l'équité d'accès à des soins de qualité (Article 3) ou encore la qualité et pertinence des recherches (Article 4). Le 29 septembre 2015, l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a adopté une résolution spécifique au mode de développement et de commercialisation des médicaments en Europe, dans le but explicite de faire primer les intérêts de la santé publique sur ceux des industries pharmaceutiques⁸⁶. Du côté de l'Union européenne, la Commission européenne diffusait en 2010 un manuel sur l'éthique en matière de recherches biomédicales prenant explicitement en compte l'aspect de la discrimination dans l'accès aux bénéfices des recherches biomédicales des personnes vulnérables, à la lumière du principe de justice⁸⁷. De même, le Parlement européen a adopté une résolution le 2 mars 2017 tendant à responsabiliser les acteurs privés et dénonçant les exclusions trop systématiques des essais cliniques et leur conséquences néfastes pour les populations vulnérables⁸⁸.

2. La protection désordonnée contre l'exclusion des essais cliniques en droit de l'Union

Le principe de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques trouve déjà une réponse concrète grâce à la promotion, même désordonnée, de la représentation de certains groupes vulnérables dans les essais cliniques. Cette promotion est désordonnée à la fois dans le choix de seulement quelques catégories, et désordonnée dans les modes de protection. Ainsi, il existe en droit de l'Union deux règlements spécifiques destinés à stimuler les essais sur les médicaments

⁷⁹ « 1. La promotion de la santé et du développement social au bénéfice de leurs peuples est un objectif fondamental des gouvernements que partagent tous les secteurs de la société ; 2. (...) le progrès des sciences et des technologies devrait favoriser : (a) l'accès à des soins de santé de qualité et aux médicaments essentiels, notamment dans l'intérêt de la santé des femmes et des enfants, car la santé est essentielle à la vie même et doit être considérée comme un bien social et humain ». CIB, Rapport sur la responsabilité sociale et la santé, UNESCO, Paris, 2010.

⁸⁰ *Ibid.*, p. 5.

⁸¹ *Ibid.*, p. 37.

⁸² GRÜNDLER T., « Le droit à la protection de la santé », in ROMAN D. (dir.), *"Droits des pauvres, pauvres droits ?" Recherches sur la justiciabilité des droits sociaux*, www.droits-sociaux.u-paris10.fr, 2010.

⁸³ GRÜNDLER T., « L'approche innovante du Comité européen des droits sociaux sur le droit de la santé », in BROSSET E. (dir.), *Droit européen et protection de la santé. Bilans et perspectives*, Bruylant, Bruxelles, 2015.

⁸⁴ BAILLEUX A., « L'apport de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne au "droit" à la santé », in BROSSET E., *op. cit.*, p. 126.

⁸⁵ O'CONNOR C., « The principle of equality and non-discrimination within the framework of the EU Charter and its potential application to social and solidarity rights », in PALMISANO G. (dir.), *Making the Charter of fundamental rights a living instrument*, Brill Nijhoff, 2015, p. 213.

⁸⁶ Résolution 2071 (2015) de l'Assemblée parlementaire, La santé publique et les intérêts de l'industrie pharmaceutique: comment garantir la primauté des intérêts de santé publique?, adoptée le 29 septembre 2015.

⁸⁷ Commission européenne, *European textbook on ethics in research*, *op. cit.*, p. 120.

⁸⁸ Résolution du Parlement européen du 2 mars 2017 sur les options de l'Union européenne pour améliorer l'accès aux médicaments (2016/2057(INI)), P8_TA(2017)0061.

orphelins⁸⁹ et médicaments pédiatriques⁹⁰. Ces règlements associent incitations et obligations : réduction des frais dus à l'Agence européenne des médicaments, assistance scientifique gratuite, obligations scientifiques et procédurales (Plan d'investigation pédiatrique, procédure centralisée...). Mais surtout, est mise en place une période d'exclusivité commerciale pour les détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché. Ces régimes palliatifs s'accompagnent d'autres mesures qui passent par des réseaux d'échanges d'informations ou encore par le financement de recherches par la Commission européenne via les programmes cadres.

On observe aussi l'émergence de procédés plus éparpillés palliant le manque de recherches sur certains groupes. L'action du droit de l'Union vis-à-vis des personnes âgées passe ainsi principalement par les financements de la recherche sur les maladies liées à la vieillesse⁹¹ et par l'élaboration par l'Agence européenne des médicaments en 2011 d'une stratégie pour les médicaments gériatriques⁹². Ensuite, la vulnérabilité des patients de pays en développement peut aussi concerner leur santé et accès aux soins. Le Groupe européen d'éthique⁹³ comme l'Agence européenne des médicaments⁹⁴ ont identifié plusieurs principes éthiques en faveur de la promotion de recherches propres à leurs besoins de santé. Ces principes ont notamment trouvé réponse concrète et immédiate dans le droit de l'Union grâce aux deux partenariats des pays européens et en développement sur les essais cliniques (EDCTP I et II)⁹⁵.

Pour finir, le nouveau règlement 536/2014 relatif aux essais cliniques a permis d'ajouter, dans la condition de pertinence de l'essai clinique à l'article 6, l'exigence de « représentativité des groupes de participants à l'essai clinique par rapport à la population à traiter »⁹⁶. Et en effet les considérants du même règlement mettent en exergue la nécessité de représentativité par rapport à l'âge et au sexe, avec un accent particulier mis sur les « populations vulnérables telles que les personnes de santé fragile ou les personnes âgées, les personnes atteintes de plusieurs maladies chroniques ou les personnes atteintes de troubles psychiques », pour lesquelles « il convient d'étudier intégralement et de façon adaptée les effets sur ces groupes particuliers de médicaments susceptibles de présenter un intérêt clinique significatif, notamment en ce qui concerne les exigences liées aux caractéristiques spécifiques de ces populations et à la protection de la santé et du bien-être des participants y appartenant »⁹⁷. Enfin, dans l'article 10 de ce règlement, spécifique aux populations vulnérables, a été ajoutée une nouvelle catégorie, générique, de « groupes ou de sous-groupes spécifiques de participants ». Or, relié aux dispositions précédemment citées, cet article 10.4 pourrait bien constituer un point d'entrée du concept de vulnérabilité de santé et un fondement juridique de la nécessité de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques. Mais même si cela était le cas, une simple mention de la sorte ne serait pas suffisante là où même des régimes incitatifs (comme pour les médicaments orphelins ou pédiatriques) sont toujours insuffisants à pallier les manques de recherches⁹⁸.

⁸⁹ Règlement (UE) N° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, *J.O.*, L 18, 22 janvier 2000, p. 1-5.

⁹⁰ Règlement (CE) N° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, *J.O.*, L 378, 27 décembre 2006, p. 1-19.

⁹¹ Site Web de la Commission européenne, <https://ec.europa.eu/research/health/index.cfm?pg=area&areaname=ageing> [23 mars 2018].

⁹² EMA, EMA geriatric medicines strategy, EMA/CHMP/137793/2011, Londres, 2011.

⁹³ GEE (Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies), *op. cit.*, p. 14.

⁹⁴ EMA, Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA, *op. cit.*

⁹⁵ Site Web EDCTP, <http://www.edctp.org/fr/> [30 mai 2019].

⁹⁶ Règlement (UE) N° 536/2014, *op. cit.*, Article 6.1.b.i.

⁹⁷ *Ibid.*, Considérants 13, 14, 15 et 19.

⁹⁸ Commission européenne, Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil, État des médicaments pédiatriques dans l'Union – 10 ans du règlement pédiatrique de l'Union, COM(2017) 626 final, 26 octobre 2017 ; Commission européenne, DG recherche et innovation, Rare diseases. A major unmet medical need, Luxembourg : Publications Office of the European Union, juin 2017.

CONCLUSION

Deux types de risques ressortent ainsi de manière singulière dans les régimes de protection des personnes vulnérables dans le domaine des essais cliniques, le premier individuel (le risque d'atteinte à l'autonomie), le second collectif (le risque d'atteinte à la santé). Dans le premier cas, il s'agit de la vulnérabilité décisionnelle du participant aux essais lorsqu'il s'apprête à consentir à un essai. Dans le second cas, moins souvent considéré, il s'agit de la vulnérabilité de santé du futur patient, de sa condition médicale et de sa représentation dans les essais pour éviter qu'à une faiblesse initialement clinique ne vienne s'ajouter une marginalisation par l'absence de recherches et de données fiables. Bien que très différents, ces deux types de vulnérabilité – vulnérabilité décisionnelle et vulnérabilité de santé – sont trop souvent confondus ou assimilés car fréquemment présents chez une même personne, l'exemple par excellence étant celui des enfants, juridiquement incapables et physiologiquement très différents des adultes. Et pourtant la distinction reste cruciale car elle amène à deux types de protection très différents qu'il est indispensable de concilier et non de départager.

Les expérimentations abusives de l'histoire ont provoqué une réaction inverse consistant à exclure toute personne vulnérable des essais cliniques dans un but initialement bienveillant. Cette bienveillance ne devrait cependant plus permettre, à l'époque de la médecine personnalisée, d'ignorer les conséquences dramatiques que l'exclusion des essais cliniques et de la recherche médicale peut avoir sur l'accès à des soins adaptés et de qualité. Le concept de vulnérabilité devrait ainsi être réaffirmé – en sus de sa dimension individuelle de protection des participants – dans sa dimension collective de justice et d'équité dans la promotion de la santé. Si certains processus sont déjà en place afin de limiter la sous-représentation des patients vulnérables dans les essais cliniques, ces processus sont hétérogènes, désordonnés, et tributaires d'un contexte politique et économique. C'est pourquoi il a été proposé de faire découler d'un concept normatif de vulnérabilité de santé un principe de représentation équitable des patients vulnérables dans les essais cliniques, principe qui trouverait ses fondements dans la philosophie politique, l'éthique normative mais aussi et surtout dans la protection des droits de l'homme, lui conférant ainsi un caractère stable et irrévocable.

Toutefois, l'avancée des sciences et des technologies rendront probablement obsolètes ces réflexions théoriques à l'avenir. Les prodiges de l'intelligence artificielle couplés à l'abondance des données de santé ont permis de voir se développer depuis quelques années les essais *in silico*⁹⁹, les essais par modélisation et simulation informatiques. Ces derniers pourraient réduire drastiquement les coûts des essais, leur durée mais aussi et surtout les besoins en participants humains, ce qui pourrait être particulièrement précieux pour les personnes vulnérables, en particulier en ce qui concerne les médicaments orphelins et pédiatriques¹⁰⁰. L'Agence européenne des médicaments a créé depuis quelques années un comité spécifique à la modélisation et simulation informatique¹⁰¹. Cependant, ces essais ne sont que des indications supplémentaires et en aucun cas ne peuvent – pour le moment – remplacer de véritables essais cliniques. Outre les incertitudes scientifiques de la fiabilité de tout processus innovant, les essais *in silico* et l'utilisation des données de santé qu'ils supposent soulèvent surtout des questions grandissantes liées à la protection des données personnelles, à l'éthique du partage des données et à la mise en place d'algorithmes fiables et non-discriminatoires.

⁹⁹ VICECONTI M., HENNEY A. et MORLEY-FLETCHER E., « *In silico* clinical trials : how computer simulation will transform the biomedical industry », *International Journal of Clinical Trials*, Vol. 3, n°2, 2016, p. 37-46.

¹⁰⁰ CARLIER A., VASILEVICH A., MARECHAL M., DE BOER J. et GERIS L., « *In silico* clinical trials for pediatric orphan diseases », *Scientific reports*, n°8, 2018, p. 2465-2473.

¹⁰¹ Site Web de l'EMA, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PDCO/people_listing_000123.jsp&mid=WC0b_01ac058063f485 [3 juin 2018].