

ÉTHIQUE

Quelle éthique pour les essais de prévention ?

J.-P. Chippaux

CUR « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical », IRD, CP 9214, La Paz, Bolivie. E-mail : chippaux@ird.fr

Manuscrit n° 3108-b. "Éthique". Reçu le 18 juillet 2007. Accepté le 11 septembre 2007.

Summary: Defining an ethics for preventive trials.

Preventive trials (to prevent from infection) or prophylaxis trials (to avoid consequences of the disease) differ from other clinical trials as they apply to healthy subjects or subjects considering themselves as such: the latter do not ask for intervention even less for trial. Moreover, it is generally an experiment which aims at validating a public health intervention, the individual character of which could appear as secondary regarding the collective interest. It concerns many tools or methods: preventive or prophylactic vaccines and drugs, condoms, impregnated bed nets, etc. The field of implementation of preventive trials is large and covers routine immunization (EPI), large-scale control or eradication of endemic diseases or epidemics, for which the concept of individual risk is generally better understood. Preventive trials imply ethical obligations (high individual or collective benefits and absence of risks as there is no immediate therapeutic compensation), methodological adaptations (because the number of subjects is considerably larger than for therapeutic trials) and a sensitive valorization towards a large population who is not asking for the recommended intervention. As regard the benefits, it is also necessary to consider the costs in comparison with the expected efficacy. The methodological constraints are important because the demonstration of both safety and efficacy requires a very large number of subjects to validate the product. It is often necessary to use indirect or substitutive markers and indicators (title of protective antibodies rather than definite clinical protection) which need a preliminary validation.

Before carrying out a preventive or prophylactic trial, it is advisable to specify the objectives in order to assess the real profits and absence of risks during the trial and after the implementation of the tested product. Preventive trials require a phase of technological transfer to guarantee the application of the validated tools for the benefit of the population at stake. In this respect, if trials for prevention are now well codified both on ethical and methodological aspects, trials for prophylaxis (filariasis with ivermectin, schistosomiasis with praziquantel, malaria with intermittent "preventive" treatment or HIV with antiretroviral treatment, for example) still remain a difficult issue at both ethical and methodological levels.

Résumé:

Les essais de prévention ou de prophylaxie se distinguent essentiellement des autres essais cliniques par le fait qu'ils concernent des sujets en bonne santé ou se considérant comme tels : ces derniers ne sont donc pas demandeurs d'intervention et moins encore d'essai. En outre, il s'agit le plus souvent d'une expérimentation qui vise à valider une intervention de santé publique dont le caractère individuel peut apparaître comme secondaire par rapport à l'intérêt collectif. De nombreux outils ou méthodes sont concernés : vaccins, médicaments préventifs ou prophylactiques, préservatifs, moustiquaires imprégnées, etc. Le domaine d'application est large puisqu'il intéresse les vaccinations de routine, le contrôle à large échelle ou l'éradication d'endémies et la lutte contre les épidémies. Cela comporte des obligations éthiques, des adaptations méthodologiques et une valorisation parfois plus délicate. Au plan des bénéfices, il faut aussi tenir compte des coûts engagés par rapport à l'efficacité attendue. Les contraintes méthodologiques sont fortes, car la démonstration de la sécurité, comme celle de l'efficacité requièrent des effectifs considérables avant de pouvoir valider le produit. Il est souvent nécessaire d'utiliser des marqueurs ou indicateurs indirects ou de substitution.

Avant de conduire un essai préventif ou prophylactique, il convient donc de bien préciser les objectifs pour s'assurer de bénéfices réels et d'absence de risque, aussi bien lors de l'essai lui-même qu'au cours de l'application future du produit testé. L'essai comporte une phase de transfert technologique pour garantir l'application d'un outil validé au bénéfice de la population concernée. À cet égard, si l'essai de prévention est désormais bien codifié au double plan de l'éthique et de la méthode, l'essai prophylactique pose encore de sérieux problèmes à la fois éthiques et méthodologiques.

Introduction

Les essais cliniques se sont développés depuis une cinquantaine d'années pour répondre à deux questions fondamentales : l'efficacité d'un médicament et sa tolérance dans des conditions d'emploi définies (4). Au départ, il s'agissait

autant de satisfaire à une démonstration scientifique (médecine des preuves) que d'éviter l'utilisation abusive de produits actifs – donc dangereux (12). Les essais de prévention sont apparus dans la droite ligne de ces concepts, utilisant les mêmes méthodes et appliquant la même éthique – donc réglementation – que les essais thérapeutiques. Cependant,

**trial
prevention
prophylaxis
ethics
method
developing countries**

**essai clinique
prévention
prophylaxie
éthique
méthodologie
pays en développement**

deux nuances devaient apparaître, d'une part, dans le concept de prévention et, d'autre part, dans la définition du sujet se prêtant à l'essai.

La prévention se différencie de l'acte thérapeutique par la condition même du sujet, *a priori* non malade et qui, en conséquence, ne sollicite pas d'intervention médicale. Rapidement, est apparue en filigrane la nuance entre prévention, qui concerne spécifiquement le sujet non atteint pour empêcher qu'il ne contracte la maladie, et prophylaxie, qui vise un sujet potentiellement ou éventuellement touché par une affection dont on cherche à éviter les conséquences ou complications. La prévention se réfère explicitement au concept de prévention primaire, tandis que la prophylaxie renvoie à ceux de prévention secondaire et tertiaire. Le niveau d'intervention et le sujet concernés sont différents dans chacun des deux cas.

Au-delà de cette distinction, les essais préventifs concernent des stratégies de santé publique s'adressant à des populations plus ou moins précisément définies, tandis que les essais thérapeutiques intéressent des patients atteints par une affection précise.

S'il existe de nombreux points communs entre essais thérapeutiques et essais de prévention (au sens large), notamment dans la méthodologie, quelques différences peuvent être soulignées. Ces dernières concernent l'approche particulière du sujet non-demandeur de l'essai, le bénéfice moins directement perceptible et les champs ou domaines d'application des outils faisant l'objet de l'essai de prévention.

Les points communs seront rapidement rappelés et les distinctions détaillées pour en dégager les aspects éthiques spécifiques.

Historique des essais thérapeutiques et des essais de prévention

Les essais cliniques apparaissent aujourd'hui comme incontournables pour une démonstration rationnelle de l'efficacité d'un traitement. La démarche scientifique et technique a été élaborée progressivement en même temps que se sont définies les règles éthiques qui font largement référence aux événements historiques et sociaux (11, 14). Quelques étapes importantes montrent comment se sont élaborés le concept, puis la méthodologie des essais cliniques, notamment préventifs.

Le concept de comparaison, à la base du raisonnement utilisé au cours de l'essai clinique, apparaît au Moyen Âge. AVICENNE évalue les résultats d'un même traitement chez deux malades, introduisant la notion de terrain dans l'analyse de l'efficacité d'un traitement. L'importation de la variolisation en 1721 par Lady WORTLEY MONTAGU en Grande-Bretagne (8), avec des essais menés chez les condamnés à mort, puis chez des nourrissons orphelins, préfigure l'intervention préventive. C'est LIND, entre 1747 et 1753, qui pratique le premier essai thérapeutique standardisé, bien que non randomisé, en cherchant le traitement du scorbut à bord des navires de la marine britannique (13). L'inoculation du Cowpox par JENNER en 1796 à un volontaire, qui ne développera pas la variole malgré deux inoculations successives de pus variolique, démontra que la protection « vaccinale » était non seulement réelle, mais durable. En 1885, PASTEUR utilise pour la première fois chez l'homme un vaccin contre la rage chez des sujets mordus par un chien présumé enragé. À partir de 1892, HAFKINE, appliquant la méthode pasteurienne au choléra, débute des essais vaccinaux sur lui-même et trois de ses collègues, puis chez une cinquantaine de sujets volontaires.

L'utilisation de ce vaccin au cours d'une épidémie à Calcutta donne des résultats controversés, mais assure la célébrité à HAFKINE.

Le premier essai vaccinal à large échelle de l'histoire est effectué en 1897 par WRIGHT qui inocule un vaccin anti-typhoïdique chez 2835 volontaires de l'armée des Indes. Malgré des réactions sévères, l'efficacité semble suffisante pour autoriser l'utilisation du vaccin dans les armées britanniques. Ultérieurement, l'apparition de nombreuses épidémies dans les personnels vaccinés jette le doute sur les bénéfices escomptés du vaccin, d'autant plus que l'on n'a pas réussi à réduire l'intensité et la fréquence des effets indésirables (16). Les premiers essais du bacille de Calmette et Guérin (BCG) contre la tuberculose sont menés sur 30 enfants à Paris en 1921. Ces essais avaient pour objectif d'en vérifier l'innocuité et seront suivis par une campagne de vaccination chez 50 000 sujets. Les résultats publiés en 1928 montrent une différence significative de l'incidence entre le groupe vacciné (1,8 %) et les sujets non vaccinés (25 à 32,6 %), que l'on ne peut toutefois pas considérer comme témoins, dans la mesure où ils n'ont pas été sélectionnés en même temps, ni selon les mêmes critères (10). Ces résultats prometteurs ont entraîné la généralisation du BCG, dont l'obligation vient d'être suspendue en France.

De 1930 à 1945, les essais de vaccins contre le typhus exanthématique ont connu des développements particulièrement difficiles et conflictuels en raison de l'importance stratégique du typhus au cours de la deuxième guerre mondiale. La précipitation et la volonté d'aboutir rapidement ont entraîné de nombreux excès et approximations dans le déroulement des études. Finalement, du côté des alliés, les essais cliniques ont été menés en situation épidémique chez des militaires volontaires répartis en deux groupes (vaccinés et non vaccinés) et ensuite soumis au risque d'une infection naturelle. Les Allemands, en revanche, ont effectué leurs essais chez les prisonniers des camps de concentration, avec des groupes vaccinés ou non, et tous soumis à une infection expérimentale par une souche entretenue sur homme. Plusieurs centaines de sujets ont ainsi été exposés (17).

Les essais cliniques randomisés apparaissent en Occident après la 2^e guerre mondiale (9, 12). Le placebo est introduit aux États-Unis en 1947 par Palmer pour prouver l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose (12). De 1960 à 1970, les premiers essais cliniques contrôlés des vaccins anti-typhoïdiques classiques sont entrepris sous l'égide de l'OMS. Ils confirmeront l'efficacité globale de ces vaccins. Toutefois, de fortes disparités en fonction du mode de préparation les disqualifieront (16). Le principal intérêt de ces essais est qu'ils permirent de découvrir des indicateurs indirects, ou variables de substitution, capables d'évaluer la protection sans attendre de rencontrer une situation épidémique, ni nécessiter l'inclusion d'un nombre considérable de sujets.

Ainsi, au cours des essais cliniques, se sont définies à la fois une méthodologie stricte, statistique notamment, et des règles éthiques reprises et divulguées par divers documents internationaux qui font aujourd'hui références (4).

Champs et domaines d'application des essais préventifs

Les essais préventifs sont destinés à démontrer l'efficacité et la bonne tolérance des outils ou mesures de prévention ou de prophylaxie.

Il s'agit le plus souvent de vaccins contre des agents pathogènes se transmettant sur un mode sporadique, endémique ou épidémique, ce qui va déterminer une population cible et des critères de jugement plus ou moins spécifiques. L'essai préventif peut également concerner des médicaments permettant d'empêcher l'acquisition de la maladie ou – dans le cas de la prophylaxie – d'en limiter les effets.

Les essais vaccinaux ou médicamenteux peuvent toucher des personnes isolées ou des groupes de populations. Dans ce cas, il peut s'agir d'essais à large échelle ou communautaires, comme dans le cas de la prévention de la cécité chez les onchocercariens par l'ivermectine (5) ou des lésions rénales entraînées par la schistosomose urinaire avec le praziquantel (3). Dans ces derniers cas, les essais peuvent avoir des objectifs distincts de la démonstration de l'efficacité, comme celle d'une parfaite tolérance autorisant un allègement de la surveillance postérieure à l'administration du produit ou de méthodes de distribution et de financement simplifiées. Il peut aussi s'agir de tester de nouvelles stratégies de contrôle d'une endémie, comme la loase en Afrique centrale (15) ou d'épidémie, comme les méningites à méningocoque en Afrique sahélienne (6). Enfin, dans le cas de changement d'indication, on peut aussi effectuer l'essai clinique pour un ajustement de la posologie afin de la rendre moins risquée et plus acceptable.

L'essai peut aussi concerner des mesures non invasives ; les essais de moustiquaires ou vêtements imprégnés relèvent d'une méthodologie souvent similaire à celle des essais préventifs *stricto sensu*. Les essais de préservatifs, ou d'ablation du prépuce comme cela vient d'être effectué en Afrique du Sud (1), sont apparentés aux essais préventifs ou prophylactiques selon le public concerné et les objectifs visés. Quoi qu'il en soit et bien que répondant aux mêmes méthodes d'ensemble que les essais cliniques, les interrogations soulevées par ce type d'études soulignent certaines de leurs particularités.

Points communs entre essais thérapeutiques et préventifs

La rigueur méthodologique imposée par les deux types d'essais est à l'évidence identique : il ne saurait être question de conduire sur des sujets humains, *a fortiori* malades ou vulnérables, une étude expérimentale dont les résultats ne seraient pas exploitables ou, plus généralement, peu fiables. L'évaluation du produit – ou de la méthode préventive – exige donc des garanties tant au niveau des procédures d'acquisition que des techniques d'authentification et de démonstration du résultat. L'outil statistique tire, d'ailleurs, de cette obligation sa suprématie dans le domaine des essais cliniques. On peut souligner le conflit d'intérêt récurrent entre les statistiques, qui imposent des règles ne souffrant pas d'exception, ni de dérogation, et l'éthique qui s'accommode difficilement de ces dernières, comme par exemple le placebo ou la randomisation. Ces concepts sont difficiles à expliquer à la personne qui s'expose volontairement à une alternative dont il accepte en toute ignorance l'issue : prendre une substance totalement inactive ou un produit aux effets encore incertains... Pour le malade espérant un traitement rapide et efficace comme pour le sujet en bonne santé voulant bénéficier d'une protection ultérieure dont il a plus ou moins besoin, l'enjeu diffère par l'urgence et le contexte. On peut concevoir que cela aura une influence non négligeable sur la décision finale et l'adhésion au traitement. Il existe probablement un gradient, difficile à mesurer, entre le premier, surtout s'il est atteint d'un mal incurable, et le second en fonction, pour celui-ci, de l'exposition au risque et de la perception qu'il en a.

Cependant, il existe des points de convergence. Les statistiques permettent, notamment, de restreindre les effectifs au nombre de sujets strictement nécessaire pour une démonstration indiscutable. Elle le sera d'autant plus – et avec un nombre moindre de patients – que le produit nouveau sera opposé à un placebo, plutôt qu'à une molécule de référence aux effets quantitativement et/ou qualitativement voisins. On comprend bien que la rigueur méthodologique devient l'alliée objective de l'éthique, dans la mesure où celle-ci acceptera d'autant mieux une prise de risque que le bénéfice sera assuré.

Dans tous les cas, l'information précise et claire est un préalable au consentement de la personne incluse dans une étude clinique. Quel que soit le type d'essai proposé, thérapeutique ou préventif, le formalisme du recueil de ce consentement est identique et incontournable pour garantir l'accord complet et la liberté de celui qui s'y soumet (2).

Comme pour l'essai thérapeutique, l'essai de prévention comporte également une obligation de transparence et de valorisation des résultats. Leur divulgation accompagnée au besoin des explications utiles, d'abord au niveau des sujets ayant participé à l'étude, ensuite auprès de la population dont ils sont issus, est une dette à leur égard trop souvent oubliée. La publication des résultats y compris négatifs ou défavorables, après une étape de validation scientifique indispensable, évite – ou limite – les études ultérieures impliquant un risque devenu inutile auprès de nouvelles populations.

Contraintes méthodologiques et éthiques des essais de prévention

La principale différence entre les deux types d'essais concerne le sujet qui s'y prête et l'objectif visé, plus souvent opérationnel ou pragmatique dans le cas de l'essai préventif. C'est d'ailleurs à ce niveau que la distinction entre prévention et prophylaxie prend tout son intérêt. Lors d'un essai thérapeutique, l'expérimentation porte sur un produit, ou un acte, visant à traiter un patient se sachant atteint d'une maladie dont il ressent, avec plus ou moins d'acuité, les effets. Pour lui et/ou son entourage, le bénéfice est direct et perceptible : au minimum, il en attend une amélioration de son état de santé et, au mieux, il espère la guérison. Un essai préventif s'applique à un sujet défini *a priori* comme non malade – donc le plus souvent non-demandeur de l'intervention – que l'on veut protéger d'une affection donnée. L'essai vaccinal chez le nourrisson représente le modèle parfait de l'essai préventif. L'essai prophylactique est une situation intermédiaire qui s'adresse à une personne se sachant atteinte sans présenter de troubles et qui souhaite, grâce à l'intervention proposée, éviter les complications. Les essais des antirétroviraux chez les sujets séropositifs au VIH – et qui n'ont pas encore atteint le stade de sida – constituent un exemple démonstratif.

Le statut du sujet qui participe à l'essai a de profondes répercussions sur son écoute et sa participation. Il induit également chez le promoteur et l'investigateur de l'essai des procédures et des conduites différentes.

L'essai préventif n'est en principe pas lié à une situation d'urgence, ni même à l'amélioration d'un état de santé. De plus, l'objectif visé dépasse le plus souvent le cadre individuel pour revêtir un caractère collectif – voire communautaire – qui relève de la santé publique, même si le bénéfice individuel conserve son importance ou s'il est présenté comme raison première de l'essai : une vaccination protège en définitive davantage la population que la personne.

Le sujet participant à un essai clinique apprécie le bénéfice qu'il peut en tirer en fonction du besoin thérapeutique, absent

s'il n'est pas malade, ou du risque potentiel que représente une affection dont il n'est pas directement menacé. On peut situer à deux niveaux distincts la démarche du sujet : la conviction que l'intervention dont il fait l'objet lui est nécessaire et l'acceptation de participer à un essai clinique, c'est-à-dire de se soumettre à un test dont l'issue n'est pas connue.

Pour un patient, le premier seuil est généralement franchi avant même que l'on aborde avec lui l'éventualité d'un essai clinique. L'incertitude liée à la randomisation pouvant le placer dans le groupe placebo peut être compensée par l'assurance de recevoir le meilleur traitement une fois les résultats de l'étude connus.

Le second niveau est d'autant plus difficile à atteindre que la notion de risque encouru est lointaine ou imprécise. Si la nécessité d'une intervention n'est pas acquise, l'intérêt d'entrer dans une étude clinique ne peut exister et l'effort de persuasion devra d'emblée se situer aux deux niveaux.

Les procédures de sélection et de recrutement des personnes seront également différentes entre les essais thérapeutiques et préventifs. Le recrutement des patients est fort logiquement effectué dans un service hospitalier, souvent spécialisé, où le contact s'établit d'emblée sur le terrain de la prise en charge thérapeutique. Il est plus difficile de définir *a priori* l'endroit où pourra se faire le recrutement d'un sujet non malade à qui l'on proposerait une mesure préventive qu'il ne sollicite pas. Le recours à des procédures d'appel à volontaires, par voie de presse par exemple, conduit souvent à des recrutements biaisés qui nécessitent des mesures particulières d'ajustements statistiques. Une fois le sujet convaincu et recruté, son adhésion au traitement est souvent moins forte que pour un patient espérant une amélioration ou une guérison et l'observance sera souvent plus difficile à obtenir.

L'objectif d'un essai thérapeutique est, le plus souvent, de comparer l'effet (efficacité et/ou tolérance) d'un traitement nouveau à celui d'un placebo ou d'un traitement de référence. L'essai préventif vise à vérifier le degré de protection d'un produit ou d'une mesure. Cela a bien entendu des implications en termes de protocole (durée du suivi des sujets ou effectif très supérieur dans le cas d'un essai préventif, par exemple) et d'analyses statistiques des résultats (critères de jugement plus difficiles à définir ou rechercher dans le cas d'un essai préventif).

La prise en charge des effets indésirables constitue dans tous les types d'essais cliniques une obligation majeure de la part de l'investigateur et du promoteur. La précision des limites dans lesquelles s'exerce cette obligation revêt, toutefois, une importance accrue pour les essais préventifs. En effet, aux effets indésirables liés à l'intervention étudiée s'ajoute le risque de contracter ultérieurement l'affection contre laquelle l'intervention est censée protéger le sujet : il convient de définir les méthodes et la durée de surveillance ainsi que les mesures qui seront prises. En outre, lorsque l'essai concerne une population pour laquelle le risque de contracter l'affection est élevé, il peut apparaître un conflit d'intérêt majeur. Le promoteur et l'investigateur peuvent considérer que toute autre mesure de protection entraîne une interférence avec l'intervention qu'ils testent et que l'utilisation ou la recommandation de ces autres moyens seraient contre-productives pour leur essai et compliqueraient le protocole ou l'analyse des résultats de leur étude... On imagine sans peine les conséquences désastreuses d'une telle attitude – parfois inconsciente, ce qui ne l'excuse d'ailleurs pas – pour la sécurité des participants.

En revanche, l'imputabilité des effets indésirables est souvent plus simple à effectuer au cours de l'essai préventif, car

aucune pathologie – sauf affection intercurrente qu'il faudrait diagnostiquer – ne vient gêner l'observation clinique ou biologique et n'interfère avec les effets secondaires potentiels du médicament administré.

L'essai préventif, parce qu'il envisage un bénéfice collectif plutôt que strictement individuel, doit s'articuler avec les politiques de santé en vigueur dans le pays où il est effectué. De plus, ses résultats doivent être compatibles avec la situation sanitaire et les stratégies de prévention mises en œuvre dans le pays. Il y a donc une nécessité, plus grande encore que pour l'essai thérapeutique, d'acceptabilité qui doit être analysée avant le début de l'étude. La question avait été posée au sujet des essais de traitement préventif intermittent contre le paludisme notamment (7) : les risques d'une posologie curative administrée de façon systématique chez un enfant en bonne santé, le coût élevé de cette stratégie, les conséquences en termes de résistance du plasmodium aux médicaments utilisés et d'immunité acquise avaient-ils été évalués suffisamment pour autoriser de tels essais ?

Conclusions

Un essai clinique a pour objectif de confirmer l'efficacité et la tolérance (ou l'acceptabilité dans le cas d'intervention non médicamenteuse) d'un médicament ou d'une mesure thérapeutique ou préventive. En conséquence, cela impose une méthodologie rigoureuse et une éthique soigneusement validée par un comité d'éthique représentatif de la société civile et connaissant parfaitement le contexte culturel, social et économique de la population dans laquelle se fait l'étude.

Les essais de prévention, parce qu'ils s'adressent à des sujets moins directement concernés par la maladie (essai de prévention) ou ne souffrant pas encore de manifestations les inquiétant (essai de prophylaxie), présentent quelques particularités logistiques et méthodologiques qui doivent tenir compte des conditions spécifiques dans lesquelles l'étude se déroule, sans en altérer la rigueur générale, notamment méthodologique et éthique.

Il convient donc de bien définir les objectifs visés et de préciser clairement la population concernée. Le rapport risque/bénéfice individuel et/ou collectif, les aménagements méthodologiques nécessaires et les moyens de valorisation des résultats, notamment le transfert de connaissance aux services de santé locaux et les applications qui devront être mises en œuvre, doivent être tout particulièrement analysés et préparés pour justifier le bien-fondé de l'essai préventif ou prophylactique.

Références bibliographiques

1. AUVERT B, TALJAARD D, LAGARDE E, SOBNGWI-TAMBEKOU J, SITTA R & PUREN A – Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*, 2005, 2, e298.
2. CAMPAGNE G, CHIPPAUX JP & GARBA A – Information et recueil du consentement parental au Niger. *Autrepart*, 2003, 28, 111-124.
3. CHIPPAUX JP – Contrôle de la schistosomose : actualité et avenir. *Méd Trop*, 2000, 60, 54-55.
4. CHIPPAUX JP – *Pratique des essais cliniques en Afrique*. IRD édition, Paris, 2004, 288 p.
5. CHIPPAUX JP, BOUSSINESQ M & PROD'HON J – Apport de l'ivermectine dans le contrôle de l'onchocercose. *Cahiers Santé*, 1995, 5, 149-158.
6. CHIPPAUX JP, DEBOIS H & SALIOU P – Revue critique des stratégies de contrôle des épidémies de méningite à méningocoque en Afrique sub-saharienne. *Bull Soc Pathol*

- Exot*, 2002, **95**, 37-44. (<http://www.pathexo.fr/pages/bull-somm/2002-T95/2003-2.html>)
7. CHIPPAUX JP, LE HESRAN JY, COT M & MASSOUBODJI A – Limites et faiblesses du traitement intermittent dans la prévention du paludisme. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, **96**, 75-76. (<http://www.pathexo.fr/pages/bull-somm/2003-T96/2003-2.html>)
 8. DARMON P – *La longue traque de la variole*. Perrin éditeur, Paris, 1986, 503 p.
 9. GAUDILLERE JP – Des médicaments sous contrôle. La norme des essais cliniques est un produit de la médecine de guerre. *La Recherche*, 2002, hors-série n° 7, 102-104.
 10. GHEORGHU M – Le BCG, vaccin contre la tuberculose : leçons du passé pour aujourd'hui. In: A.-M. MOULIN (Eds) *L'aventure de la vaccination*, Fayard édition, Paris, 1996, 219-228.
 11. LANGLOIS A – La protection des personnes dans la recherche biomédicale : une affaire de comités. *Cités*, 2000, **3**, 30-40.
 12. MARKS HM – L'irruption de la preuve statistique en médecine. *La Recherche*, 1999, **316**, 76-81.
 13. MASSE L & MASSE G – Préface. In: M. JENICEK, *Introduction à l'épidémiologie*, Edisem et Maloine édition, St-Hyacinthe et Paris, 1976, XI-XLIX.
 14. PARIENTE-BUTTERLIN I – Corps humain, droit et politique. *Cités*, 2000, **3**, 50-65.
 15. RANQUE S, GARCIA A, GARDON J, BOUSSINESQ M, KAMGNO J & CHIPPAUX JP – Decrease prevalence and intensity of *Loa loa* infection in a community treated with ivermectin every three months for two years. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1996, **90**, 429-430.
 16. SANSONETTI PJ – Un siècle de recherche sur le vaccin contre la typhoïde : fin du commencement ou commencement de la fin. In: MOULIN AM (Eds) *L'aventure de la vaccination*, éditions Fayard, Paris, 1996, 210-218.
 17. WEINDLING P – La « victoire par les vaccins » : les vaccins contre le typhus pendant la Seconde Guerre mondiale. In: MOULIN AM (Eds) *L'aventure de la vaccination*, éditions Fayard, Paris, 1996, 229-247.