

# Les droits individuels et les « droits collectifs » en matière d'expérimentation: l'exemple des essais de type *challenge*

Par

Jocelyne Saint-Arnaud Ph.D.

Chercheure associée

Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal

Centre de recherche en éthique

# Plan de la présentation

- ▶ Les essais de type *challenge* : définition et bénéfices scientifiques et populationnels
- ▶ Les risques associés à la participation selon le groupe d'âge (18 à 30 ans) d'après les écrits scientifiques
- ▶ Dilemmes et problèmes éthiques posés par ce type d'essai
- ▶ Droits individuels et « droits collectifs »
- ▶ Lignes directrices en éthique de la recherche
- ▶ Analyse des enjeux éthiques à partir des principes de bienfaisance/non-malfaisance, de respect de l'autonomie et de justice
- ▶ Morale kantienne et utilitarisme
- ▶ Recommandations aux CER qui auraient à évaluer ce type de projet ou tout autre projet qui soulève des enjeux éthiques semblables

# Les essais de type *challenge*

- ▶ Aussi nommés essais de provocation ou essais d'infection humaine contrôlés
- ▶ Les participants sont intentionnellement mis en contact avec un organisme infectieux, qu'ils aient été vaccinés ou non.
- ▶ Ces essais sont pratiqués depuis les débuts de l'expérimentation. Ex Jenner et la vaccin antivariolique en 1796
- ▶ Dans plusieurs des 22 exemples apportés, « les chercheurs ont risqué la santé ou la vie de leurs sujets » (Beecher, 1966)
  - ▶ Willowbrook de 1950-1970 (Rothman, 1989)
  - ▶ Injections de cellules cancéreuses actives à des patients d'un hôpital de Brooklyn en 1966 (Burns and Grove, 1997)

# L'expérience du Major Reed à Cuba en 1901

- ▶ Il soumet des volontaires à des piqûres de moustiques contaminés
- ▶ Le gouverneur de Cuba a fourni l'argent pour le recrutement des participants qui signent un consentement
- ▶ Cette expérience prouve que la fièvre jaune est due à un piqûre de moustique et non au bacille ictéroïde comme on le pensait à l'époque
- ▶ En détruisant les foyers larvaires, le nettoyage de La Havane et la construction du canal de Panama s'effectuent de façon plus sécuritaire
- ▶ (Brieger, 1978)

# L'essai *challenge* du Royaume Uni en janvier 2021

- ▶ Réunit des représentants du gouvernement, des experts du Service national de santé (National Health Service) et du secteur privé
- ▶ On recrute des volontaires en bonne santé: 90 jeunes de 18 à 30 ans à qui on injecte un pathogène pour découvrir quelle est la plus petite quantité de virus nécessaire pour causer l'infection
- ▶ But: accélérer le développement des vaccins contre le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) associé à la forme grave de la COVID-19
- ▶ Placés sous surveillance pendant 2 semaines dans un hôpital de Londres
- ▶ Les participants recevront 6 800\$Can

(Kirby, 2020; Shah et al, 2020)

# La suite de la première phase

- ▶ Par la suite, un candidat vaccin reconnu sécuritaire pourrait être donné à de jeunes adultes du même groupe d'âge moins à risque dans un environnement contrôlé. Les médecins et chercheurs vérifient si le vaccin est efficace et évalue les effets secondaires (Kirby, 2020)
- ▶ Ensuite c'est la phase de production et les résultats des essais serviront notamment à recommander des dosages
- ▶ Enfin, c'est la surveillance qui doit assurer un suivi

# Bénéfices scientifiques à retirer de ces études

- ▶ **Apportent des connaissances sur l'évolution naturelle de la maladie (pathogénèse, transmissibilité et durabilité de la protection)**
- ▶ **Accélèrent le développement des vaccins**
- ▶ **Réduisent les échecs de certains vaccins à des stades avancés en éliminant les vaccins moins performants**

**(Santé Canada, 2020)**

# Bénéfices pour la population des études de type *challenge*

- ▶ Disposera de vaccins plus efficaces en un plus court laps de temps
- ▶ N'aura pas à subir les risques associés à des vaccins moins performants: plus de gens seraient exposés à des effets secondaires néfastes sans les essais de type *challenge*
- ▶ Sera mieux protéger contre les formes sévères de la maladie et pourra mieux prévenir la contagion, la durée de protection demeure inconnue jusqu'à l'implantation et aux suivis de surveillance.

(Bambery et al, 2016)



# Limites

- ▶ Certains chercheurs et auteurs critiquent le timing. Des vaccins seront prêts avant que ne commencent les essais *challenge*
- ▶ Le choix de ne faire ces essais qu'avec des jeunes peut faire en sorte que les résultats ne soient pas transférables aux personnes qui sont plus à risques de développer la maladie et dans ses formes les plus sévères
- ▶ Tous les avantages dépendent de la fiabilité des essais *challenge*. Un décès jetterait le discrédit sur ce type d'essais et même sur les vaccins

(Kirby, 2020)

# Méthode scientifiquement reconnue

- ▶ Analyses en laboratoire
- ▶ Études sur des modèles animaux
- ▶ Quatre phases d'expérimentation

Phase et no de participants	% de doses	Réactions indésirables	
Phase I (10 à 100)	10 et plus	Très courantes	Douleur au site Œdème Fièvre
Phase II (100 à 1000)	1 à -10	Courantes	
Phase III (1000 à 30 000)	0,1 à -1 0,01 à - 0,1	Non courantes Rares	Épisode hypotonique-hyporéactif Convulsion fébrile
Phase IV (30 000 à 100 000)	- 1/10 000	Très rares	Anaphylaxie

Guide canadien de l'immunisation, 2016

# Quels sont les risques associés à ce groupe de jeunes selon les écrits?

- ▶ Étude du parcours clinique de 3222 jeunes de 18 à 34 ans admis dans 419 hôpitaux américains qui ont eu leur congé entre 1<sup>er</sup> avril et 20 juin 2020
- ▶ 58% d'entre eux (1883/3222), sans co-morbidités (obésité morbide, hypertension, diabète) ont dû recevoir une ventilation assistée ou sont décédés

(Cunningham et al, 2020)

# Quels sont les risques associés à ce groupe de jeunes selon les écrits?

- ▶ **Des études sur des jeunes hospitalisés montrent :**
  - ▶ **Les 15-34 (44/177) sont surreprésentés en milieu hospitalier et représentent 32 % des hospitalisations entre le 15 mars et le 30 avril 2020, à Washington, DC et environs; l'âge médian des jeunes atteints gravement 17,3 ans (De Biasi et al, 2020)**
  - ▶ **Selon la plate-forme OpenSAFELY, les 18-39 représentent 34,2% des personnes atteintes en Angleterre, mais le plus bas taux de décès (54/5,914,384) (Williamson et al, 2020)**

# Quels sont les risques associés à ce groupe de jeunes selon les écrits?

- ▶ Des études d'observation portant sur un petit nombre de patients montrent:
  - ▶ Étude effectuée à New-York, sur 7 hommes âgés de 20 à 42 ans, 4 jeunes de 20 à 24 ans, atteints du syndrome respiratoire aigu (SRAS-CoV-2) et sans antécédents cardiaques, sont atteints d'un choc cardiogénique et du syndrome d'hyper-inflammation. (Chau et al, 2020)
  - ▶ Étude effectuée au Royaume Uni, sur 43 patients, il y a 2 jeunes de 16 et 17 ans et 5 patients entre 20 et 27 ans qui sont atteints de troubles neurologiques comme encéphalomyélite, occlusion d'une artère cérébrale, Guillain-Barré, myélopathie, généralement sans antécédent médical et atteints de la version légère de la COVID pour 4 d'entre eux. (Paterson et al, 2020)

# Qu'est-ce qu'on retient ?

- ▶ Les jeunes adultes visés par l'étude *challenge* font partie du groupe d'âge atteint de la COVID-19 qui est le plus représenté en milieu hospitalier, tant aux États-Unis qu'au Royaume-Uni avec 32 % et 34 % respectivement des personnes hospitalisées (DeBiasi et al 2020; Williamson et al, 2020).
- ▶ Même si ce groupe représente le plus bas taux de décès (Williamson et al, 2020), 58% d'entre eux ont dû recevoir une ventilation ou sont décédés (Cunningham et al, 2020)
- ▶ Des petites études d'observation, nous montrent qu'un petit nombre d'entre eux souffrent de troubles graves: neurologiques ou cardiogéniques ou multi-inflammatoires, tout en étant atteints légèrement de la COVID-19 (Chau et al, 2020; Paterson et al, 2020)

# Dilemmes éthiques

- ▶ **Sommes-nous en droit aux sens juridique et moral du terme de soumettre des participants à une étude qui comportent des risques pour leur santé, sans de bénéfices à attendre, pour la raison que les résultats profiteront à l'ensemble de la société ?**
- ▶ **Les avancées en termes de connaissance de la maladie, de diminution des symptômes et de prévention justifient-elles le fait d'injecter délibérément des humains avec un pathogène qui les rendra malades ?**

# Autres problèmes éthiques soulevés par ce type d'essai

- ▶ Des bénéfices sociaux peuvent-ils compenser une absence de bénéfices pour les participants ?
- ▶ Le consentement sera-t-il libre, sachant que les participants recevront un gros montant d'argent pour leur participation?
- ▶ Le formulaire de consentement sera-t-il clair, compréhensible, et complet concernant les risques en cause?
- ▶ Y a-t-il des conflits d'intérêts en cause?



# Les droits individuels vs les droits collectifs

Droits individuels	Droits « collectifs »
Droits légalement reconnus	Droits moraux ou de nature philosophique
Base: la règle de droit, la coutume, la jurisprudence	Base: la nature, la raison, le contrat social
Normes qui encadrent les comportements en vue de la sécurité et l'ordre; déterminent des groupes en fonction d'une caractéristique commune pertinente au but visé	Obligation morale à large portée s'applique à tout être humain en tant que tel Universels
Indiquent quoi faire et quoi ne pas faire, ce qui est licite ou non	Respect Égale liberté pour tous
Si non respectés des sanctions s'appliquent	Sont appliqués par bonne volonté, approbation ou réprobation sociale

# Code civil du Québec

- ▶ « Toute personne est inviolable et a droit à son intégrité. Sauf par les cas prévus par la loi, nul ne peut lui porter atteinte sans son consentement libre et éclairé. » (art. 10)
- ▶ « Une personne majeure, apte à consentir, peut participer à une recherche susceptible de porter atteinte à son intégrité pourvu que le risque couru ne soit pas hors de proportion avec le bienfait qu'on peut raisonnablement en espérer. Le projet de recherche doit être approuvé par un comité d'éthique de la recherche » (art.20)
- ▶ « (...) Une personne ne peut aucunement exclure ou limiter sa responsabilité pour le préjudice corporel ou moral causé par autrui » (art. 1474)

# Les Lignes directrices en éthique de la recherche

- ▶ Les Lignes directrices en éthique de la recherche endossent les normes juridiques et déontologiques concernant le consentement des participants, la responsabilité des chercheurs en matière de préjudices corporels et autres.
- ▶ Les risques doivent être proportionnels aux bénéfices qu'on attend de la recherche pour les participants.
- ▶ « Rien n'indique que le bien-être d'un groupe doit avoir préséance sur le bien-être individuel » (EPTC2, 2018, p. 8)

# Les Lignes directrices en éthique de la recherche

- ▶ L'Énoncé de politique des Trois Conseils (EPTC2, 2018, p. 22) définit le préjudice : « tout effet négatif sur le bien-être des participants. Le préjudice peut être de nature sociale, comportementale, psychologique, physique ou économique ».
- ▶ « Il faut répartir les avantages et les inconvénients de la participation à la recherche de façon à ce qu'aucun segment de la population ne subisse une part excessive des préjudices causés par la recherche... » (Ibid., p. 8)

# Les Lignes directrices en éthique de la recherche

- ▶ « Lorsque des incitations sont offertes aux participants, elles ne devaient pas être importantes ou attrayantes au point d'encourager la participation aux mépris des risques. Cette considération est particulièrement pertinente dans le cas des volontaires en bonne santé qui participent aux premières phases d'essais cliniques (voir article 11.2). Dans certains contextes, les participants éventuels peuvent percevoir les incitations offertes comme une façon (...) d'améliorer leur situation. Cela équivaudrait à un encouragement indu et invaliderait de ce fait le caractère volontaire du consentement des participants. (EPCT2, 2018, p. 31)

# Approche par principes

## Bienfaisance / non-malfaisance

- ▶ Non seulement on ne doit pas nuire (*primum non nocere*) mais on doit faire du bien. Ici on nuit au volontaires sains en leur injectant le virus et on ne leur apporte pas de bénéfice en terme sanitaire
- ▶ Les soins donnés par la suite peuvent-ils compenser pour les préjudices ? Ma réponse est non puisque l'attention portée est d'intérêt scientifique et médical et comme le problème est causé par le personnel médical et de recherche, c'est la moindre des choses que des soins globaux soient apportés. Je crains que ce soit le problème de transmission possible qui ait priorité et non la santé des participants.

# Bienfaisance / non-malfaisance

- ▶ On ne peut pas leur offrir un traitement efficace.
  - ▶ La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont perdu le 15 juin dernier l'autorisation d'utilisation en urgence que ces médicaments avaient reçu en raison des directives de la FDA mises en place pour la COVID-19 parce que les études randomisées n'ont démontré aucune efficacité de ces médicaments, et ont engendré de sérieux effets de nature cardiaque chez les participants
  - ▶ L'action du remdesivir est controversé; il est accepté par la FDA et rejeté par l'OMS sur la base de résultats d'études indiquant aucun effet clair sur le taux de mortalité, la mise en place de la ventilation ou le temps pour un congé de l'hôpital

(Brown, 2020)

# Bienfaisance / non-malfaisance

- ▶ **Malgré l'urgence d'agir, ce protocole ne peut faire l'objet d'une révision en accélérée par un CER, puisqu'il ne s'agit pas d'un risque minimal qui est en cause**
- ▶ **Opposition entre l'éthique clinique pour laquelle le bien-être individuel passe en premier et l'éthique de la santé publique pour laquelle le bien-être de la population passe en premier.**
- ▶ **Du point de vue du bien-être de l'individu, le risque ne peut se calculer statistiquement, il faut cependant évaluer le risque à partir des données scientifiques, et de l'avis des experts**



# Bienfaisance / non-malfaisance

- ▶ On s'entend sur le fait que le risque n'est pas minimal
- ▶ S'agit-il d'un risque raisonnable sachant que les bénéfices sociaux ne peuvent compenser pour un risque qui serait élevé pour le participant?
- ▶ Comme d'une part, il n'y a pas de traitement et que d'autre part, il y a des risques d'atteintes graves et même de décès, qu'en plus des vaccins seront prêts avant même que les essais soient commencés, est-il raisonnable et éthique de procéder?
- ▶ Et même si aucun vaccin n'était prêt est-ce raisonnable de procéder?

# Bienfaisance / non-malfaisance

- ▶ **Le risque doit être évalué en termes de probabilité et de gravité**
- ▶ **Difficiles de prédire à l'avance les conséquences de l'intervention**
- ▶ **Sur 90 jeunes en bonne santé, il est possible que quelques uns soient touchés gravement, et très peu probable qu'il y ait un décès.**
- ▶ **Des données complètes de la santé publique sur le pourcentage et le degré d'atteinte chez les jeunes utiles pour faire ce calcul**

# Le respect de l'autonomie

- ▶ Seul le consentement libre et éclairé peut justifier éthiquement d'imposer des torts à des volontaires qui ne retireront rien de l'étude
- ▶ Encore faut-il que le consentement soit libre, fait sans coercition, et éclairé en ayant eu et compris toutes les informations pertinentes à sa prise de décision.
- ▶ Concernant la liberté, est-ce que le gros montant d'argent accordé au participant entrave sa liberté à consentir? D'autant plus que ces études attirent particulièrement les moins instruits, les démunis, les immigrants qui n'ont pas encore de travail et ceux qui ont perdu leur emploi

# Le respect de l'autonomie

- ▶ Il importe que les risques réels et potentiels soient exposés clairement dans le formulaire de consentement
- ▶ Le consentement doit être éclairé et le CER est bien placé pour évaluer la teneur du consentement, la clarté des explications données dans le formulaire
- ▶ Bien des formulaires sont très longs et compliqués. Il serait possible d'exiger un soulignement des éléments essentiels
- ▶ Certains essais *challenge* exigent du participant potentiel qu'il réussisse un test portant sur les éléments clés des informations données, pour vérifier sa compréhension

# La justice

- ▶ **Le groupe choisi est celui pour qui les risques d'une participation sont moins élevés en terme de décès, les critères sont pertinents en ce sens. Mais si les résultats ne sont pas transférables aux plus âgés qui sont plus à risque, est-ce que les plus vulnérables seront protégés?**
- ▶ **En ciblant des jeunes adultes, on leur fait porter une « part inéquitable des inconvénients de la participation à une recherche » sans bénéfices du point de vue de leur santé personnelle, au contraire leur santé en sera menacée.**

# La justice

- ▶ Il ne faudrait pas que les jeunes volontaires pour un essai soient toujours les mêmes sollicités pour tout essai du même genre
- ▶ Dans ce type de projet, ce sont surtout les conflits d'intérêts qui sont à surveiller. De très grosses sommes sont en jeu. Les promoteurs ont intérêt à ce que leurs efforts soient couronnés de succès et qu'un vaccin qu'ils auront évalué avec succès, sera vendu par la suite à des millions d'exemplaires à travers le monde.
- ▶ À l'annonce des nouveaux vaccins de Pfizer, BioNTek et Moderna, les bourses ont bondi
- ▶ La concurrence peut accélérer la course au point de négliger des aspects scientifiques ou éthiques. La surveillance est d'autant plus importante

## Morale kantienne

## Utilitarisme

**Impératif catégorique: ce qui est moral c'est ce qui est universalisable sans contradiction**

**Principe d'utilité: le plus grand bien pour le plus grand nombre**

**« Agis de telle sorte que tu traites l'humanité, aussi bien dans ta personne que dans la personne d'autrui, toujours en même temps comme une fin, jamais simplement comme un moyen » Kant, FMM, p. 62**

**Il faut maximiser le bien de tous en minimisant les risques pour les individus**

**Tout être humain a droit au respect, du seul fait qu'il est un être humain. Il a une dignité, une valeur qui n'a pas de prix**

**Qu'il soit appliqué à l'action ou à la règle, chacun compte pour un et les droits de quelques uns n'ont pas priorité sur le bien-être de tous**

- ▶ **Que suggérer aux CER qui doivent examiner des projets de recherche de type *challenge* ou autres projets semblables, qui impliquent des risques importants pour les participants en vue de sauver des vies, tout en diminuant les coûts?**



# Voici des points sur lesquels l'évaluation doit porter

- ▶ 1) L'essai est fondé sur une base scientifique éprouvée en laboratoire
- ▶ 2) Il apportera des avancées en termes de savoir scientifique sur le virus et en termes d'avancements pour des vaccins efficaces
- ▶ 3) Il n'existe pas de méthode alternative pour arriver aux mêmes fins
- ▶ 4) Les risques et les bénéfices pour les participants et la communauté ont été évalués
- ▶ 5) Les risques réels et potentiels pour les participants ne sont pas irréversibles, incurables ou mortels

# Voici des points sur lesquels l'évaluation doit porter

- ▶ 6) Les participants font partie d'un groupe à bas risque
- ▶ 7) Les participants sont des adultes aptes à décider pour eux-mêmes et bien informés
- ▶ 8) Les participants comprennent les risques qu'ils encourent et qu'ils n'en tireront pas de bénéfices pour leur santé
- ▶ 9) Des mesures sont prises pour assurer la confidentialité
- ▶ 10) Il y a une révision par un comité d'experts indépendant, incluant une revue systématique des écrits

# Voici des points sur lesquels l'évaluation doit porter

- ▶ 11) Des mesures financières compensatoires sont offertes aux participants
- ▶ 12) Des mesures de protection pour les participants, les chercheurs et le personnel de recherche sont prises pour empêcher la transmission dans l'établissement et dans la communauté
- ▶ 13) Une surveillance est assurée pour plusieurs mois après la fin de l'essai pour connaître les effets secondaires à plus long terme

# En conclusion

- ▶ Les essais *challenge* ne concerne pas un risque minimal
- ▶ Il est difficile dans l'abstrait de donner une règle générale à suivre
- ▶ Entre le risque minimal qui correspondrait à ce qu'un participant vivrait dans sa vie quotidienne en suivant les directives de la santé publique et, d'autre part, le risque maximal qui implique des atteintes mortelles, irréversibles et incurables, il y a place pour le jugement des membres d'un CER et des experts consultés

# Dans l'état actuel de mes connaissances

- ▶ Groupe des 18-30 ans, moins à risque de décès, mais pas moins à risque d'hospitalisations et de complications
- ▶ L'article 20 du Code civil s'y oppose: une personne peut participer à une telle étude « pourvu que le risque couru ne soit pas hors de proportion avec le bienfait qu'on peut raisonnablement en espérer »
- ▶ Les jeunes ne doivent pas être utilisés comme simples moyens pour des fins scientifiques
- ▶ Il n'y a pas de traitement efficace
- ▶ D'autres vaccins sécuritaires seront prêts avant
- ▶ Un argument utilitariste va à l'encontre de l'argument du bien-être social, si décès ou atteintes graves chez les participants, alors la vaccination sera moins acceptée, le taux de vaccination baissera et il n'y aura pas d'immunité collective

# Bibliographie

- ▶ Adams S.H., Park M.J., Schaub J.P., Brindis C.D., Irwin C.E. (2020). Medical vulnerability of young adults to severe COVID-19 illness - Data for the National Health Interview survey. *Journal of Adolescent Health*, 67, p. 362-368.
- ▶ Bamberg B., Selgelid M., Weijer C., Savulescu J., et Pollard A.J. (2016). Ethical criteria for human challenge studies in infectious diseases. *Public Health Ethics*, 9 (1), p. 92-103.
- ▶ Beecher H.K. (1966). Ethics and clinical research, *New England Journal of Medicine*, 274 (24), p. 1354-1360, reproduit dans *Bioethics. An Anthology*, H. Khuse et P. Singer (eds). Oxford: Blackwell Publishing, p. 505-512.
- ▶ Brieger G.H. (1978), Human experimentation: History, In *Encyclopedia of Bioethics*, W.T. Reich (ed), Georgetown University, New York/London, Ten Free Press, vol. 2, p. 684-692.
- ▶ Brown B. (2020), Ethics of emergency use authorization during the pandemic, in *Covid-19, Hastings Bioethics Forum, Health and Health Care*, October 30, site: <https://thehastingscenter.org/ethics-of-emergency-use-authorization-during-the-pandemic/>
- ▶ Chau V.O., G. Giustino, K. Mahmood, E. Oliveros, E. Nebart, et al (2020). Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circulation Heart Failure*, octobre, <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>
- ▶ *Code civil du Québec, Édition critique/Civil Code of Quebec, A critical Edition*, J.-M. Brisson et N. Kasirer, 28<sup>ième</sup> édition, Éditions Yvon Blais, 2020-2021.
- ▶ Cunningham J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L., Jering K.S., Bhatt A.S., Rosenthal N. et Solomon S.D. (2020). Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, Online, 9 septembre, [jamainternamedicine.com](http://jamainternamedicine.com)
- ▶ Dean N.E., Gsell R.S., Bookmeyer R., de Gruttola V., Donnelly C.A., Halloran M.E., Jasseh M., Nason N., Riveros X., Watson C.H., Henao-Restrepo A.M. et Longini I.M. (2019). Design of vaccine efficacy trials during public health emergencies, *Science Translational Medicine*, 11, eaat0360, 3 July, 1-7; <http://stm.sciencemag.org>

- ▶ DeBiasi R.L., X. Song, M. Delaney, M. Bell, K. Smith, J. Pershad et al. (2020). Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan region, *The Journal of Paediatrics*, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.007>
- ▶ DeLong S.M., J.A. Denison, C. Yang, M. Kaufman, A. Agwu, K.A. Alexander et R. Arrington-Sanders, From HIV to COVID-19: Focusing on and Engaging adolescents and young adults during the pandemic,
- ▶ Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., Rosenthal E.M., Muse A. et al (2020). Multisystem Inflammatory syndrome in Children in New-York State, *New England Journal of Medicine*, 383 (4), p. 347-358.
- ▶ Énoncé de politique des Trois Conseils (EPTC-2) (2018) *Éthique de la recherche avec les êtres humains*
- ▶ Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and adolescents, *New England Journal of Medicine*, 383 (4), p. 334-346.
- ▶ *Guide canadien de l'immunisation-Partie 2-Innocuité des vaccins-Gouvernement du Canada*, 2016, p.16 Site : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-2-innocuite-vaccins-htm> consulté le 25 mai 2018
- ▶ Gravel P.(2020), Infecter des gens volontairement, est-ce éthique?, *Le Devoir*, 26 octobre, p. A3.
- ▶ Kant I.(1988). *Fondements de la métaphysique des mœurs*, traduit et commenté par J. Muglioni. Paris: Bordas (oeuvre originale, 1785)
- ▶ Kirby T. (2020), COVID-19 human challenge studies in the UK, *Lancet Respiratory Medicine*, 30 octobre, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30358-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30358-X)
- ▶ Largent E.A., et Lynch H.F. (2019). Making the case for completion bonuses in clinical trials. *Clinical Trials*, 16 (2), p. 176-182.
- ▶ Lipsitch M. et Dean N.E. (2020). Understanding COVID-19 vaccine efficacy. *Science*, 370, p. 763-765.

- ▶ Massé R. (J.Saint-Arnaud, coll.) (2003), *Éthique et santé publique : Enjeux, valeurs et normativité*. Québec : Presses de l'Université Laval.
- ▶ Paterson R.W, Brown R.L., Benjamin L., Nortley R., Wiethoff S., et al (2020). The emerging spectrum of COVID-10 neurology: clinical, radiological and laboratory findings, *Brain*, 143, p. 3104-3120 <https://academic.oup.com/brain/article/143/10/3104/58688408>
- ▶ Roestenberg M., Hoogerwerf M.-A., Ferriera D.M., Mordmüller B. et Yazdanbakhsh (2018). Experimental infection of human volunteers, [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection), 18, October, e312-e322.
- ▶ Saint-Arnaud J. (2019), *L'Éthique de la santé. Pour une intégration de l'Éthique dans les pratiques infirmières*. Montréal: Chenelière Éducation, 2<sup>ème</sup> édition.
- ▶ Santé Canada (2020), Essais cliniques de provocation, Diapos-Réunion des parties prenantes, octobre.
- ▶ Savulescu J., cité dans T. Kirby (2020), COVID-19 human challenge studies in the UK, *Lancet Respiratory Medicine*, op.cit, p. 1
- ▶ Shah S.K., F.G. Miller, T.C. Darton, D. Douenas, C. Emerson, H.F. Lynch et al. (2020), Ethics of controlled human infection to address COVID-19. High social value in fundamental tu justifying these studies, *Science*, 368 (6493), 22 May, p. 832.
- ▶ Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J., Lopez J.R.A., Cattelan A.M., Viladomiu A.S., et al (2020). Effects of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A Randomized clinical trial, *JAMA*, 324 (11), p. 1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349
- ▶ Wang J., Peng Y., Xu H., Cui Z., Williams R.O. (2020). The COVID-10 vaccine race: Challenge and opportunities in vaccine formulation. *American Association of pharmaceutical scientists (AAPS) PharmSciTech*, 21, Doi: 10.1208/s12249-020-01744-7 11p.
- ▶ Williamson E.J., A.J. Walker, K. Bhaskaran, S. Bacon, C. Bates et al (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OPenSafely, *Nature*, 584, p. 430-436, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- ▶ World Health Organisation (WHO) (2016), Expert Committee on Biological Standardization, *Humain challenge trials for vaccine development: Regulatory considerations*, Genève, 17-21 octobre, 12 p.



- ▶ Zhang S.Y., Zhang Q., Casanova J.-L., Su H.C., & the COVID team (2020). Severe COVID-19 in the young and healthy: Monogenic inborn errors of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 20, p. 455-456.
- ▶ Zhou C., Huang Z., Tan W., Li X., Yin W., et al (2020). Predictive factors of severe coronavirus disease 2019 in previously healthy young adults: A single-center, retrospective study. *Respiratory Research*, BMC, <https://doi.org/10.1186/12931-020-01412-1>