

# Les comités d'éthique médicales

## Rôle et fonction

Schreiber Serge, CHU Tivoli, et Herchuelz André, Erasme Bruxelles

### Résumé

L'expérimentation clinique implique la participation d'êtres humains, investigateurs et sujets d'expérience. La relation complexe entre ces derniers fait l'objet d'une intense réflexion éthique depuis plusieurs décennies, ayant mené à l'adoption de recommandations et de législations nationales et internationales.

En Belgique, les comités d'éthique locaux ont fleuri dans les structures universitaires et hospitalières, pour acquérir secondairement une existence légale : chaque hôpital doit maintenant disposer d'un tel comité.

Les Comités sont notamment chargés de veiller aux intérêts et au bien-être des participants aux essais cliniques, et chaque investigateur qui désire réaliser une expérimentation humaine est tenu de soumettre son protocole d'étude à un Comité d'éthique pour approbation.

Le présent chapitre retrace à grand traits l'histoire qui a mené à la création des comités d'éthique locaux puis à leur reconnaissance officielle.

Il passe ensuite en revue les différents critères éthiques sur lesquels sont évalués les protocoles en mettant un accent particulier sur le consentement informé.

### Pourquoi parler d'éthique dans les essais cliniques?

Les études cliniques sont à la source de conflits entre diverses valeurs auxquelles nous tenons. D'une part, pour soigner nos patients, nous ne pouvons utiliser que des traitements ayant fait leur preuve; d'autre part, pour obtenir de telles preuves nous sommes forcés d'expérimenter sur l'homme, à savoir sur nos propres patients. Refuser de le faire devrait nous conduire à refuser l'utilisation des leçons retirées d'autres expérimentations.

L'intérêt du sujet, et non de l'objet d'une expérimentation clinique se heurte à celui de la science, intérêts qui sont contradictoires et auxquels nous attribuons une certaine valeur. L'essence de la démarche éthique est d'établir une hiérarchie entre ces valeurs et, ce faisant, d'établir un choix de manière à guider notre action.

Un autre conflit résulte du désir du médecin d'améliorer le sort de ses patients (bienfaisance), et de respecter d'autre part leur volonté de prendre eux-mêmes les décisions qui les concernent (autonomie). Jadis, la bienfaisance était la valeur primordiale de la démarche médicale. Rappelons la phrase célèbre de Louis Pasteur qui figure sur les frontispices de plusieurs hôpitaux: «On ne dit pas à un malheureux: 'Quel est ton pays, quelle est ta religion', mais: tu souffres, tu m'appartiens et je te soulagerai». Cette phrase traduit l'intense désir du médecin de soulager la souffrance de l'homme, mais aussi sa volonté inconsciente voire arrogante de

confisquer la liberté du malade et de faire son bien .... sans lui demander son avis. De nos jours, l'autonomie du patient prend une importance grandissante dans nos réflexions éthiques (cf. les récentes lois sur le droit des patients<sup>i</sup> et sur l'euthanasie<sup>ii</sup>).

## Historique

L'histoire de l'éthique des essais cliniques est très récente. Elle commence avec le Code de Nuremberg<sup>iii</sup> (1946), élaboré par des juristes américains amenés à juger des médecins nazis ayant réalisé des expériences sur des prisonniers de camps de concentration. Dans l'après-guerre, c'est l'euphorie scientifique qui veut voir dans les fulgurants progrès de la médecine, la solution annoncée à tous les problèmes de santé. Les médecins sont alors peu enclins à accepter la critique, et ne se sentent pas concernés par des règles formelles d'éthique édictées dans le Code de Nuremberg. Un premier scandale éclate en 1962 avec la naissance d'enfants malformés en raison de la prise par leur mère d'un médicament, la tristement célèbre thalidomide, qui n'avait pas encore été approuvée par la FDA américaine et qui parfois avait été administrée à des parturientes sans leur avoir fait savoir qu'elles participaient à une étude clinique. Ces faits conduisirent, entre autres, à l'adoption par l'Association médicale mondiale, de la Déclaration d'Helsinki en 1964<sup>iv</sup>. Celle-ci impose pour toute expérimentation humaine, la rédaction d'un protocole expérimental devant être accepté par un Comité d'éthique indépendant, et l'obtention d'un consentement libre et informé de tous les sujets participant à l'étude. Un deuxième choc survint lorsqu'en 1966, HK Beecher publie son article explosif dans le *New England Journal of Medicine*<sup>v</sup>. Il y dénonce des pratiques manifestement non-éthiques utilisées dans de nombreuses études cliniques réalisées par des médecins américains: injection du virus de l'hépatite à des jeunes psychotiques, privation de pénicilline dans un groupe témoin de patients syphilitiques d'un essai clinique de longue durée, etc... Le National Institute of Health (NIH) met alors en place un système d'autorégulation au moyen des Institutional Review Boards (IRB's), équivalents américains de nos Comités d'éthique locaux en ce qui concerne la recherche clinique.

En Belgique, c'est le Fonds de la Recherche Scientifique Médicale (FRSM), branche du Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS)<sup>vi</sup> qui, en 1976, crée le premier Comité d'éthique dont le but était de veiller au respect des règles éthiques par les chercheurs qu'il finançait. Vont ensuite se constituer spontanément des Comités d'éthique universitaires et hospitaliers, jusqu'à ce qu'en 1984, le Conseil National de l'Ordre des Médecins en édicte les principes de fonctionnement<sup>vii</sup>.

## Cadre législatif belge des Comités d'éthique locaux

En 1994, un Arrêté royal<sup>viii</sup> institue officiellement les Comités d'éthique hospitaliers. En 1999 le législateur insère un article (le 70ter)<sup>ix</sup> concernant les Comités d'éthique dans la loi sur les hôpitaux. Cet article impose aux hôpitaux de disposer d'un tel Comité et en fixe les missions, parmi lesquelles figure une fonction d'avis sur tous les protocoles d'expérimentations sur l'homme et le matériel reproductif humain. Il prévoit que le Roi peut fixer les modalités de fonctionnement et la composition de ces Comités, mais en attendant les arrêtés d'application, ces points sont régis par l'Arrêté

royal de 1994 (dont une demande en annulation est d'ailleurs pendante devant le Conseil d'Etat !).

La loi-programme du 24 décembre 2002 (Moniteur Belge du 31 décembre 2002) insère dans la loi sur les médicaments un alinéa qui confie aux Comités d'éthique de nouvelles missions reprises de la Directive européenne (voir ci-dessous).

Le recueil et le traitement des données médicales et personnelles lors des essais cliniques sont soumis à la loi de 1992 sur la protection des données<sup>x</sup>. Celle-ci a été modifiée en 1998 et son entrée en vigueur sous sa forme actuelle date du 1<sup>er</sup> septembre 2001.

**L'Arrêté royal du 12 août 1994** précise que chaque hôpital doit comporter un Comité local d'éthique hospitalier.

Ce Comité se compose de 8 à 15 membres, représentant les deux sexes et doit comporter

- Une majorité de médecins attachés à l'hôpital
- Au moins un généraliste non attaché à l'hôpital
- Au moins un membre du personnel infirmier de l'hôpital
- Un juriste

Ne peuvent faire partie du Comité :

- Le directeur de l'hôpital
- Le médecin-chef (directeur médical);
- Le président du conseil médical ;
- Le chef du département infirmier.

Le mandat de membre du Comité a une durée de quatre ans et est renouvelable.

Les membres sont nommés par le gestionnaire, pour les médecins, sur proposition du conseil médical; pour le(s) membre(s) du corps infirmier, sur proposition du chef du département infirmier.

Citons à ce propos que cet arrêté ne garantit pas totalement l'indépendance du Comité, comme exigé par la Déclaration d'Helsinki. En effet, ce sont les gestionnaires de l'hôpital qui nomment les membres du Comité alors qu'ils ne peuvent eux-mêmes en faire partie...

Parmi les missions du Comité, on trouve une fonction d'avis sur tout protocole d'expérimentation sur l'homme. Les deux autres missions sont

1. une fonction d'accompagnement et de conseil concernant les aspects éthiques de la pratique des soins hospitaliers;
2. une fonction d'assistance à la décision concernant les cas individuels, en matière d'éthique.

Les avis sont confidentiels et non contraignants, et font l'objet d'un rapport motivé, transmis exclusivement au requérant. Les Comités n'ont donc pas mission d'information auprès de la direction médicale de l'hôpital quant aux études qu'ils examinent. Suite à un conflit récent en la matière, le Conseil National de l'Ordre des Médecins a rendu un avis non équivoque consacrant l'indépendance totale des comités y compris vis-à-vis des autorités de l'hôpital<sup>xi</sup>.

**La directive européenne du 1er mai 2001 concernant les bonnes pratiques cliniques<sup>xii</sup>** devra être traduite en texte de loi dans chacun des Etats membres de l'Union avant le 1<sup>er</sup> mai 2003, et être d'application au plus tard le 1<sup>er</sup> mai 2004.

Sur le plan éthique cette directive modifie le fonctionnement des Comités comme suit :

1. pour les essais cliniques multicentriques limités au territoire d'un seul État membre, les États membres devront définir une procédure prévoyant, nonobstant le nombre de comités d'éthique, la formulation d'un avis unique pour cet État membre. Un Comité national devra donc être créé, à moins qu'une concertation étroite entre les Comités ne puisse apporter une réponse à cette exigence.
2. le Comité devra se pencher sur l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs, de même que sur les montants et les modalités de rétribution ou d'indemnisation éventuelles des investigateurs et des participants à l'essai clinique et les éléments pertinents de tout contrat prévu entre le promoteur et le site;
3. Le comité d'éthique disposera d'un délai maximum de 60 jours à compter de la date de la réception de la demande en bonne et due forme, pour communiquer son avis motivé au demandeur ainsi qu'à l'autorité compétente de l'État membre concerné. La communication a une autorité compétente est en soi assez nouvelle.
4. Le Comité ne pourra formuler qu'une seule demande de renseignements.

**La loi-programme du 24 décembre 2002** ajoute en substance, que les Comités d'éthique sont chargés de veiller à la protection des participants aux essais cliniques. Elle précise par contre que l'avis favorable d'un Comité d'éthique est obligatoire avant le commencement de tout essai clinique. Ce dernier point semble en contradiction avec le caractère non contraignant des avis, comme stipulé dans l'Arrêté royal.

## **Evaluation éthique d'un protocole d'essai clinique**

A l'heure actuelle, il n'y a pas de réglementation applicable sur l'évaluation éthique des protocoles, et chaque Comité local a sa manière de travailler. Toutefois, dans un grand nombre de textes nationaux et internationaux<sup>xiii</sup>, on trouve des critères sur lesquels les Comités peuvent se baser pour guider leur démarche. Nous en reprenons ici les grandes lignes en rappelant que seul un protocole pour lequel toutes les conditions éthiques sont rencontrées pourra faire l'objet d'un avis favorable. En fait, contrairement à la formule anglo-saxonne, qui stipule que le « Comité marque son accord à la réalisation de l'étude clinique (cfr Déclaration d'Helsinki, ref.<sup>iv</sup>) la formulation francophone stipule de façon plus nuancée que «le Comité d'éthique n'émet aucune objection éthique à la réalisation de l'étude clinique... ».

Les grands principes sur lesquels se base l'évaluation éthique par les Comités d'éthique sont le respect de la personne (respect de l'autonomie, protection des individus vulnérables), la bienfaisance (et la non-malfaisance) ainsi que la justice. Les Comités d'éthique doivent pouvoir travailler en toute indépendance financière et morale vis-à-vis des investigateurs, des sponsors et de la direction de l'hôpital.

### **Valeur scientifique de l'étude**

Il est impératif que la question à laquelle tente de répondre l'étude soit scientifiquement pertinente et cliniquement justifiée. Une nouvelle étude ne peut en effet se concevoir, qu'en cas d'incertitude clinique. S'il est établi par exemple, que dans un contexte donné, le médicament A est supérieur au médicament B, ou qu'au contraire, il n'est pas efficace du tout, la comparaison A versus B ne se justifie pas et il serait totalement non éthique de soumettre des êtres humains à un risque, aussi minime soit-il, pour réaliser un tel essai.

En outre, la méthodologie proposée doit être telle que l'étude ait des chances raisonnables, *a priori*, de répondre à la question posée: l'investigateur doit se donner les moyens de ses ambitions, sous peine, encore une fois, de soumettre des êtres humains à un risque illégitime.

Les qualités et l'expérience de l'investigateur en matière d'essais cliniques doivent également faire l'objet d'un examen attentif: elles doivent donner toutes les garanties pour que l'essai soit réalisé de façon optimale et que les données recueillies soient exploitables. Ceci justifie que ce soit l'investigateur lui-même qui introduise le dossier auprès du Comité d'éthique (et non pas la société pharmaceutique qui éventuellement commandite l'étude).

La démarche scientifique s'appuyant sur les connaissances antérieures, ces dernières doivent être connues et suffisantes pour légitimer la phase de l'étude proposée.

### **Proportionnalité bénéfice - risque**

Il faut toujours se poser la question de savoir si une méthode alternative (comme l'expérimentation sur cellules isolées ou sur animaux) ne permettrait pas de répondre au problème posé.

Si ce n'est pas le cas, on tiendra compte du fait que tout acte médical - et *a fortiori* toute expérimentation humaine - comporte un risque et que le protocole d'expérimentation doit toujours viser à minimiser celui-ci.

Un essai sur volontaires sains doit être grevé d'un risque virtuellement nul pour les sujets. En revanche, lorsque les sujets sont des patients atteints d'une affection grave, et qu'ils pourraient retirer un grand bénéfice direct de l'essai, on peut accepter un risque potentiellement plus sérieux.

L'évaluation des risques devra prendre en compte non seulement ceux liés aux médicaments utilisés, mais aussi ceux liés aux procédures et examens prévus par le protocole. Il faudra considérer également des risques rares voire très rares mais graves ou irréversibles, ainsi que d'autres plus indirects, susceptibles d'affecter des liens sociaux ou professionnels.

D'une manière générale, les sujets contrôles des études doivent recevoir un traitement dont l'efficacité est établie. Dans certains cas, il peut être acceptable sur le plan éthique d'utiliser un comparateur inactif (placebo), par exemple lorsque :

- il n'y a pas de traitement reconnu efficace,
- l'utilisation d'un placebo ne fera, au maximum, qu'exposer les patients à un inconfort temporaire ou retarder le soulagement de leurs symptômes,
- l'étude versus comparateur actif ne peut fournir de réponse adéquate à la question clinique posée et que l'étude versus placebo n'entraîne aucun risque sérieux ou irréversible pour les sujets.

### **Information aux participants**

Le consentement des participants ne se conçoit qu'après dispensation d'une information sur l'étude. Celle-ci fera l'objet d'un formulaire écrit ainsi que d'une explication orale par l'investigateur pour dissiper tout doute ou toute ambiguïté.

On se réfèrera utilement à la liste détaillée et commentée des points d'information à fournir aux participants sur le site internet du Comité d'éthique de l'Hôpital Erasme<sup>xiv</sup>.

Il s'agit notamment des buts, de la méthodologie et de la durée de l'étude, des bénéfices attendus pour les sujets et pour les connaissances médicales, des contraintes et risques prévisibles, de l'engagement à la confidentialité des données, du caractère volontaire de la participation et de la possibilité de retirer son consentement à tout moment sans être tenu d'en donner la raison. Ce dernier point est un de ceux qui manquent le plus souvent dans les consentements.

L'information doit bien séparer les actes liés au traitement habituel de ceux liés à la participation à l'essai clinique. Insistons ici sur le fait que cette information doit être complète, loyale et compréhensible. Il faut aussi qu'elle ne soit pas trop longue, comme il en est dans les closes figurant au dos des contrats d'assurances dont la taille des caractères assure la non lecture par les assurés.

### **Consentement**

Le premier article du Code de Nuremberg stipule que le consentement volontaire du sujet est absolument essentiel (cf. réf. <sup>1</sup>).

Dans les cas où le sujet est incapable de donner son consentement, c'est celui de son représentant légal qui sera demandé. En ce qui concerne les mineurs, s'il est impossible de fixer un « âge de raison », il conviendra de s'adresser d'abord au patient et de respecter sa volonté même si la responsabilité de l'accord incombe au représentant légal.

Le recueil du consentement doit se faire à l'abri de toute pression financière et morale. Le participant (volontaire sain /ou patient) peut recevoir une compensation financière pour les frais qu'il engage (déplacements, etc...) mais il faut veiller à ce que cette compensation ne soit pas un incitant à ce point excessif qu'il supprime chez le volontaire toute capacité à se soustraire à l'investigation..

Dans le cas d'un volontaire sain, il faut veiller à ce qu'il puisse quitter l'étude à tout moment. S'il décide de retirer sa participation en cours d'étude (sans à avoir fournir d'explication), il faut lui assurer la compensation financière méritée au prorata des séances prestées même si l'observation incomplète ne sera pas exploitable. En d'autres termes, **il est inacceptable d'indiquer que la compensation financière ne sera attribuée que si le volontaire termine toutes les étapes de l'étude (ou de ne pas spécifier l'inverse).**

Malgré tous les progrès de l'information, la relation médecin/patient reste une relation asymétrique entre celui qui sait et soigne, et celui qui ignore (ou sait moins) et attend d'être soulagé sinon d'être guéri. L'investigateur doit donc être très attentif à ne pas pousser son patient à accepter de participer à un essai clinique par une sorte de chantage moral.

Le consentement ne doit pas non plus devenir une formalité dont le médecin s'acquitte par obligation. Il reste la base d'une véritable relation transparente de

partenariat entre l'investigateur et le participant, dans laquelle chacun garde sa responsabilité.

Pour cela, on évaluera non seulement les textes d'informations et de consentement, mais également les procédures prévues pour obtenir le consentement (délai de réflexion, témoin, etc...) et pour s'assurer que les informations ont été bien comprises.

Enfin, le consentement est une notion dynamique: il est révoqué à tout moment et pour toute raison, sans que le sujet ait à en fournir l'explication.

Dans certains types d'affections qui se présentent comme des situations d'urgence (infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral, état de mal asthmatique), le consentement préalable et éclairé n'est pas toujours possible, et exiger celui-ci empêcherait toute recherche dans la pathologie concernée. Il est alors permis, dans des conditions très restrictives, de surseoir au consentement pour agir vite. L'investigateur devra néanmoins contacter un proche pour lui demander son accord d'inclure le patient dans l'étude, informer le patient lui-même, lorsque son état le permettra éventuellement, qu'il a été inclus dans un protocole, et recueillir son consentement pour la poursuite de celui-ci et pour l'exploitation des données le concernant.

### ***Recueil et traitement des données***

Les données médicales sont des données « sensibles » qui nécessitent un traitement confidentiel. Ce traitement peut comporter de nombreuses étapes, et de nombreux intervenants humains et informatiques entre le recueil des données et la publication des résultats, en passant par les multiples retranscriptions, encodages, analyses statistiques, monitorings et contrôles de qualité. Chaque intervenant peut devenir source de fuite, et la procédure doit donc veiller à ne laisser aucun maillon faible, ni matériel ni humain, dans cette longue chaîne d'événements.

La nouvelle réglementation sur ce sujet met l'accent sur l'autonomie du sujet, et impose donc que l'information soit rendue transparente pour celui qu'elle concerne, c'est-à-dire le sujet d'expérimentation. Ceci implique que l'on n'utilise les données recueillies que pour l'analyse prévue dans le protocole auquel le patient a consenti, et que les données personnelles soient accessibles et contrôlables par celui-ci, s'il en fait la demande.

Plusieurs options sont possibles pour assurer la confidentialité des données. Chaque option présente des avantages et des inconvénients.

Les problèmes spécifiques concernant les banques de tissus et les données génétiques sont abordés ailleurs (voir 7. éthique des essais cliniques: valeurs et principes).

### ***Assurances***

Quelles qu'en soient les causes et pour autant qu'ils se rapportent à l'expérimentation, les dommages qui seraient subis par les sujets d'expérience, patients ou volontaires sains, doivent être couverts par des assurances. Dans le cas d'études sponsorisées par l'industrie pharmaceutique, les risques doivent être couverts par le sponsor qui est tenu de fournir au Comité la preuve de la prise de l'assurance. Dans le cas d'une étude non sponsorisée, c'est l'assurance du médecin et de l'hôpital qui sont tenues de prendre le risque en charge. Il appartient à l'investigateur et à l'hôpital de veiller à ce qu'il en soit ainsi, et que les assurances concernées incluent le risque spécifique dans la couverture.

## **Publication**

Idéalement toute expérimentation clinique devrait faire l'objet d'une large publication de ses résultats<sup>xv</sup>. Cela permettrait notamment d'éviter de soumettre à des risques inutiles, des volontaires ou des patients, dans des études redondantes.

A ce jour, des fichiers centralisés<sup>xvi</sup> (par pathologie, par pays ou internationaux) d'essais cliniques sont en cours d'élaboration sur Internet, mais aucune réglementation ne rend l'enregistrement obligatoire.

Les Comités doivent cependant veiller à ce que l'investigateur reste libre de rendre publique des résultats d'études même partiels, de manière à garantir la sécurité d'éventuels sujets présents ou futurs, et que le sponsor ne dispose pas d'un droit de veto en ce domaine.

## **En pratique**

Lors de l'introduction d'un protocole, les documents à fournir sont les suivants<sup>xvii</sup>

1. la demande d'avis au Comité d'Éthique (fichier PDF -> nécessite Acrobat Reader)
2. le questionnaire de bioéthique (fichier PDF -> nécessite Acrobat Reader) destiné au Comité National de Bioéthique
3. un résumé du projet (contexte, but, méthodologie) d'une page maximum
4. la brochure de l'investigateur (background de l'étude)
5. le protocole complet de l'étude et ses amendements éventuels
6. l'information au patient, dans la ou les langues des futurs participants.  
le formulaire de consentement éclairé du patient, dans la ou les langues des futurs participants  
--> L'information au patient et le formulaire de consentement éclairé doivent être des documents séparés.  
--> Un consentement écrit est conseillé dans tous les cas et est exigé pour toute étude à visée non directement thérapeutique.
7. le curriculum vitae de l'investigateur principal (résumé en 5 pages maximum).
8. la police d'assurance souscrite par le partenaire industriel, s'il y échet.
9. En cas d'étude sur volontaires sains :  
--> la procédure de recrutement (affiche, publicité).  
--> l'information concernant le défraiement ou compensations (montant et mode de payement).

## **Liste des Comités d'éthiques agréés :**

<http://www.ordomedic.be/Listecometh2002FR.htm>



## **Glossaire (cf. ref. XII)**

a) "essai clinique": toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.

Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs États membres;

b) "essai clinique multicentrique": essai clinique réalisé selon un même protocole, mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs, les sites de l'essai pouvant se trouver dans un seul État membre, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers;

c) "essai non interventionnel": étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies;

d) "médicament expérimental": principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

e) "promoteur": (sponsor) personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique;

f) "investigateur": un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'État membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal;

g) "brochure pour l'investigateur": ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme;

h) "protocole": document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications;

- i) "participant": personne qui participe à un essai clinique, qu'elle reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin;
- j) "consentement éclairé": décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, son consentement oral en présence d'au moins un témoin;
- k) "comité d'éthique": organe indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé;
- l) "inspection": activité menée par une autorité compétente et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, installations, enregistrements, systèmes d'assurance qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter;
- m) "événement indésirable": toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;
- n) "effet indésirable": toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;
- o) "événement indésirable grave ou effet indésirable grave": événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales;
- p) "effet indésirable inattendu": effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit).

## MCQ

1. Les événements ayant conduit à la mise sur pied de Comités d'éthique sont
  1. La conduite d'expérimentations sur des prisonniers.
  2. La conduite d'expérimentations sur des patients non informés.
  3. La naissance d'enfants malformés suite à la prise par leur mère de thalidomide.
  4. La publication en 1966 par H.K. Beecher d'un article dénonçant des pratiques non éthiques de certains investigateurs.
2. Composition des Comités. Citez le(s) personne(s) devant faire partie du Comité.
  1. Le directeur de l'hôpital.
  2. Le président du Conseil Médical.
  3. Un généraliste non attaché à l'hôpital.
  4. Un juriste.
  5. Un membre du corps infirmier.
3. Composition des Comités d'éthique. Citez les personne(s) ne pouvant pas faire partie du Comité.
  1. Les médecins attachés à l'hôpital.
  2. Le chef du département infirmier.
  3. Des personnes n'ayant aucune expérience dans le domaine médical.
  4. Les représentants de cultes.
  5. Un juriste.
4. Indiquez les propositions vraies. Aux termes de l'A.R. du 12 août 1994, les avis émis par les Comités sont
  1. Contraignants.
  2. Confidentiels.
  3. Transmis au requérant uniquement.
  4. Transmis au requérant et au directeur de l'hôpital.
  5. Sont rendus publics au sein de l'hôpital.
5. La directive concernant les bonnes pratiques cliniques (1 mai 2001) va modifier le fonctionnement des Comités comme suit :
  1. elle rend les avis payant.
  2. Le Comité doit se pencher sur le contrat de l'étude.
  3. Le Comité doit émettre un avis endéans les 30 jours.
  4. elle prévoit l'émission d'un avis unique pour les études multicentriques au sein d'un Etat membre de l'Union.
  5. Le Comité ne peut formuler que 2 demandes de renseignement.
6. Les documents à fournir lors de l'introduction d'un dossier auprès d'un Comité d'éthique comprennent :
  1. La brochure de l'investigateur.
  2. Une copie complète du contrat d'assurance.
  3. Un protocole complet dans les 3 langues de notre pays.

4. Un questionnaire destiné au Conseil National de l'Ordre des Médecins.
5. L'information au patient.

7. Le consentement informé

1. Doit toujours être obtenu par écrit.
2. Doit être examiné et approuvé par le Comité d'éthique.
3. Est révocable à tout moment sans que le sujet ait à en fournir l'explication.
4. Pour les sujets incapables (au sens juridique du terme) le consentement peut être obtenu auprès d'un proche.
5. Doit être le plus détaillé possible.

8. Etude contre placebo (comparateur inactif)

1. Les études pivots doivent toujours être faites contre placebo.
2. N'est acceptable que lorsqu'il n'y a pas de traitement reconnu efficace.
3. N'est acceptable que si l'utilisation d'un placebo ne fera, au maximum, qu'exposer les patients à un inconfort temporaire.
4. N'est acceptable que si l'étude versus placebo n'entraîne aucun risque sérieux ou irréversible pour le sujet.
5. N'est pas acceptable si le sujet a moins de 16 ans.

9. Les essais cliniques

1. une étude de valeur scientifique douteuse est éthiquement acceptable si le risque prévisible pour les participants est faible.
2. Il n'y a pas de règlement applicable sur l'évaluation éthique des protocoles par le comité.
3. Les qualités et l'expérience de l'investigateur doivent faire l'objet d'un examen attentif.
4. Pour les mineurs, l'accord des parents et du mineur lui-même doit être obtenu.
5. C'est l'investigateur lui-même qui doit introduire le dossier au Comité d'éthique.

10. Proportionnalité bénéfice-risque

1. On ne peut entamer d'études chez l'homme que si l'on dispose d'études préalables et concluantes chez l'animal.
2. un risque significatif est acceptable pour des volontaires sains, si ceux-ci ont été correctement prévenus.
3. Plus les patients auxquels on s'adresse dans une étude sont gravement atteints, plus le risque auquel on les soumet doit être faible.
4. Le comité doit examiner tous les risques liés à la participation des sujets des essais cliniques.
5. Les risques graves ne doivent pas être pris en compte s'ils sont rares ou exceptionnels.

11. L'information aux participants doit mentionner

1. les buts de l'essai
2. les bénéfices et inconvénients
3. les risques prévisibles
4. la méthodologie et la durée de l'essai
5. le déroulement pratique des visites

## 12. L'information aux participants doit mentionner

1. que la participation est volontaire
2. que le sujet peut à tout moment se retirer
3. les traitements alternatifs si un patient ne désire pas participer à l'essai
4. que le participant devra fournir la raison s'il se retire de l'essai en cours de route
5. qu'une assurance est contractée pour couvrir les risques qu'il court en prenant part à l'essai.

## 13. L'information aux participants

1. doit être complète et loyale
2. doit être exprimée dans un langage compréhensible
3. doit être rédigée dans la langue du participant
4. doit distinguer clairement les examens de routine de ceux exigés par le protocole.
5. doit être la même dans tous les centres qui participent à une étude multicentrique.

## 14. Consentement

1. lorsqu'il s'agit d'une étude sur les mineurs, seul l'accord du représentant légal doit être recueilli.
2. lorsqu'un volontaire sain ou un patient accepte de participer à un essai, il s'engage pour toute la durée de celle-ci.
3. le comité doit veiller à ce que le consentement soit recueilli sans pression financière ni morale.
4. le consentement doit toujours être recueilli en présence de témoins.
5. le consentement préalable est une condition indispensable à tout essai clinique quel qu'il soit.

## 15. Recueil et traitement des données

1. seul un médecin peut recueillir des données dans un essai clinique.
2. le protocole doit garantir la confidentialité des données recueillies lors de l'essai.
3. la confidentialité engage toutes les personnes qui ont accès aux données pendant et après l'étude.
4. le participant doit toujours avoir la possibilité de contrôler les données recueillies sur lui sauf en cas d'anonymisation complète de celles-ci.
5. les données non exploitées doivent être détruites à la fin de l'essai.

## **Biographie Serge SCHREIBER**

Médecin (MD), spécialiste en Médecine Interne et en Rhumatologie  
Responsable de la rhumatologie au sein du Service de Médecine Interne (Professeur Jean Ducobu), Centre Hospitalier Universitaire de Tivoli, La Louvière  
Rhumatologue accrédité au CHIREC, site Cavell, Bruxelles  
Président du Comité d'éthique du CHU de Tivoli  
Expert-évaluateur en éthique biomédicale auprès de la Commission Européenne (fifth and sixth Research Framework Programmes).

Adresse :

Service de Médecine Interne  
CHU de Tivoli  
34, avenue Max Buset  
B-7100 La Louvière, Belgique  
Tel 32.64.27.63.81  
Fax 32.64.27.63.26  
Courriel : [serge.schreiber@chu-tivoli.be](mailto:serge.schreiber@chu-tivoli.be)

## **Biographie A. Herchuelz**

Médecin (MD), spécialiste en Médecine Interne  
Agrégué de l'Enseignement supérieur (PhD)  
Professeur de Pharmacologie à l'ULB, Faculté de Médecine et Institut de Pharmacie  
Directeur du Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique, Faculté de Médecine, ULB  
Directeur de l'Unité de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Charleroi, section Hôpital Vésale, . Montigny-le-Tilleul.  
Président du Comité d'éthique de l'Hôpital Erasme, Bruxelles.  
Vice-Président du Comité d'éthique de l'Hôpital A. Vésale, Montigny-le-Tilleul.  
Membre du Conseil National de l'Ordre des Médecins  
Membre du Comité *ad hoc* éthique du Conseil National de l'Ordre des Médecins.  
Membre de la Commission d'enregistrement des médicaments du Ministère de la Santé Publique.

Adresse

Laboratoire de Pharmacodynamie et de Thérapeutique  
Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles  
808 route de Lennik, Bât. GE, CP 617  
B-1070, Bruxelles, Belgium  
Tel 32.2.555.62.01/02  
Fax 32.2.555.63.70  
Email [herchu@ulb.ac.be](mailto:herchu@ulb.ac.be)

Unité de Pharmacologie Clinique, CHU de Charleroi, Hôpital Vésale  
706 route de Gozée, 706, B-6110 Montignies-le-Tilleul  
Tel 32 71 92 14 65  
Fax 32 71 92 14 67  
Email : [andre.herchuelz@chu-charleroi.be](mailto:andre.herchuelz@chu-charleroi.be)

- 
- <sup>i</sup> Droit des patients : fichier pdf ci-joint. Ou <http://www.just.fgov.be>. Choisir ou cliquer successivement :  
bienvenue / dans Sources du Droit choisir Index législatif/ dans mot(s) du titre taper  
« Euthanasie »/liste/détails/image
- <sup>ii</sup> Loi relative à l'euthanasie : fichier pdf ci-joint ou <http://www.just.fgov.be>
- <sup>iii</sup> [http://www.frsq.gouv.qc.ca/ethique/documents\\_pdf/Nuremberg.pdf](http://www.frsq.gouv.qc.ca/ethique/documents_pdf/Nuremberg.pdf)
- <sup>iv</sup> <http://www.wma.net>
- <sup>v</sup> Beecher HK. Ethics and clinical research. NEJM 1966, 274 (24): 1354-1360
- <sup>vi</sup> <http://www.fnr.be/>
- <sup>vii</sup> <http://www.ordomedic.be>
- <sup>viii</sup> [http://www.ulb.ac.be/erasme/fr/visiteguide/organisation/organigramme/conseilscomites/ethique/moniteur\\_be.html](http://www.ulb.ac.be/erasme/fr/visiteguide/organisation/organigramme/conseilscomites/ethique/moniteur_be.html)
- <sup>ix</sup> <http://www.hospitals.be/francais/loihop/titre3.html#art70b>
- <sup>x</sup> Protection des données : fichier pdf ci-joint ou <http://www.just.fgov.be>
- <sup>xi</sup> <http://www.ordomedic.be/fr/a92/A092005F.htm>
- <sup>xii</sup> [http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga\\_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=FR&numdoc=32001L0020&model=guichett](http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=FR&numdoc=32001L0020&model=guichett)
- <sup>xiii</sup> [http://www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm)
- <sup>xiv</sup> <http://www.ulb.ac.be/erasme/fr/visiteguide/organisation/organigramme/conseilscomites/ethique/pdf/info.pdf>
- <sup>xv</sup> <http://www.assert-statement.org>
- <sup>xvi</sup> <http://www.ccfa.org/clinical/>; <http://www.ctc.usyd.edu.au/6registry/reg1.shtml>; [http://www.controlled-trials.com/mrct/mrct\\_info\\_f.asp](http://www.controlled-trials.com/mrct/mrct_info_f.asp)
- <sup>xvii</sup> Les documents ici fournis sont ceux demandés par le Comité d'éthique de l'Hôpital Erasme. Ils sont donnés ici à titre exemplatif et ne sont pas une référence absolue. D'autres Comités pourraient avoir d'autres exigences ou des formulaires autres et/ou différents. Signalons ici que le formulaire d'information peut subir des modifications locales (notamment à la demande d'un CE) sans nécessiter un amendement au protocole.