

Avis n° 62 du 12 octobre 2015 relatif aux implications éthiques du « statut » de la partenaire enceinte d'un participant masculin à un essai clinique

CONTENU

Saisine

Risque médical

1. Produit testé
2. Modèle biologique

Considérations juridiques et éthiques

1. Procédure de consentement libre et éclairé consciencieuse et adéquate
2. Deux études différentes
3. Responsabilité des dommages consécutifs à la prise du produit testé
4. Questions éthiques

Recommandations

Saisine

Le 21 juin 2011, le professeur André Herchuelz, en sa qualité de Président du Comité d'éthique médicale hospitalo-facultaire Erasme-ULB, introduisait au Comité consultatif de bioéthique une demande d'avis concernant "le 'statut' de la partenaire enceinte d'un participant masculin à un essai clinique et les implications éthiques de ce statut".

Il s'agissait de la situation suivante:

« Dans le cadre d'essais cliniques, il arrive que le médicament étudié soit potentiellement toxique pour les gamètes ou le fœtus, avec des conséquences possibles pour la descendance conçue en cours d'essai. L'objet de cette demande d'avis est celui du cas particulier dans lequel la toxicité est induite par le sperme ou touche les gamètes d'un participant masculin. Dans ce cas, les investigateurs responsables de l'essai clinique demandent au comité d'éthique l'approbation d'une collecte des informations relatives au suivi de la grossesse et à l'évolution de l'enfant né.

Nous accédons à la demande de la société pharmaceutique promotrice de l'essai clinique d'effectuer cette collecte de données, mais soumettons cette approbation à l'obtention d'un document d'information et de consentement de la partenaire enceinte. Ce document d'information et de consentement doit motiver les raisons de ce « programme de surveillance de leur grossesse » et exposer à ces personnes leurs droits dans le cadre de ce « programme de surveillance ». Par droits, nous entendons l'exposé des garanties de confidentialité des informations collectées, le droit à disposer d'un contact en cas de problème ou d'inquiétude de leur part et le droit de retirer leur consentement sans qu'aucune pression ne soit exercée. En général, nous obtenons ce type de document d'information et de consentement avec plus ou moins de facilité selon les sociétés.

Nous nous heurtons néanmoins quasi systématiquement au refus de considérer ces personnes enceintes comme participantes à l'essai clinique au prétexte qu'elles ne prennent pas le médicament à l'essai et que le participant à l'essai clinique était clairement informé à la fois des risques grevant une conception en cours d'essai (transmission du médicament testé par le sperme, effet génotoxique du médicament sur les spermatozoïdes) et des mesures anticonceptionnelles à prendre.

Le refus de considérer que les partenaires féminines menant une grossesse en cours d'essai participent à un essai clinique, dès la signature du consentement au suivi de leur grossesse, a comme implication éthique qu'elles ne bénéficient pas des droits des participants à une expérimentation sur la personne humaine (loi de mai 2004).

Les sociétés justifient ce refus par le fait qu'elles considèrent ne pas devoir supporter de responsabilité pour tout dommage subi par la femme enceinte ou par l'enfant à naître, même si ce dommage est lié, d'une manière quelconque, à la

participation du partenaire masculin à l'essai.

Cette justification est appuyée par la notion de responsabilité des parents qui auraient initié cette grossesse en toute connaissance des risques [...].

D'un point de vue éthique, le Comité d'Éthique hospitalo-facultaire Erasme-ULB estime légitime de soumettre la participation à une étude clinique à un certain nombre de conditions à respecter, portant notamment sur le comportement sexuel responsable à adopter. Cette responsabilité incombe essentiellement au participant à l'essai clinique, seul signataire du consentement à la participation à l'essai.

Le comité estime néanmoins qu'il serait contraire à l'éthique de laisser entendre à la femme enceinte que tout dommage qu'elle subirait ou que l'enfant à naître subirait ne pourrait en aucun cas engager la responsabilité de la firme. Cette position est appuyée par le seul fait que la conception peut être la conséquence d'une relation sexuelle avec une partenaire, éventuellement occasionnelle, non informée des risques potentiels pour sa descendance. Il est important de considérer que l'application des moyens anticonceptionnels efficaces concerne toujours le participant masculin et sa ou ses partenaires féminines et qu'il est difficile d'assurer que ces divers intervenants apprécient correctement le risque que la prise du médicament testé fait courir à la descendance conçue en cours d'essai.

D'une manière plus générale, la question éthique soulevée est la suivante : chacun des parents individuellement, ainsi que l'enfant conçu en cours d'essai clinique, portent-ils seuls la responsabilité¹ des conséquences néfastes d'un produit testé par le seul fait que le risque encouru par l'enfant avait été porté à la connaissance du participant par l'investigateur ? »

Rappelons que la sexualité est un domaine chargé de dimensions émotionnelles qui marquent le comportement et la prise de décision, et que le risque en cas de conception en cours d'essai reste à la fois théorique et indirect pour les personnes qui en ont été informées. Il est théorique puisque généralement les données sur la tératogénécité dans l'espèce humaine sont indisponibles ou restreintes pour le produit testé, et il est indirect puisque la probabilité de grossesse en cas de relations sexuelles mal protégées est mal connue, en particulier des partenaires concernés. »

La réunion plénière du 12 décembre 2011 du Comité a déclaré cette demande recevable et l'a attribuée à la commission restreinte 2010-1 'Recherche clinique'. Au début du cinquième mandat du Comité (8 septembre 2014), la demande a été renvoyée à la commission restreinte 2014-2 'Expérimentations sur la personne humaine' qui a préparé l'avis.

¹ Le Comité consultatif fait remarquer que le concept de responsabilité a une dimension juridique et une dimension éthique. Les deux seront abordées dans l'avis.

Risque médical

Le Comité a interrogé les sept hôpitaux universitaires belges² sur la survenue d'une grossesse problématique de la partenaire d'un participant masculin à un essai clinique. Il ressort des quatre réponses reçues qu'aucune grossesse problématique de ce genre n'a été portée à leur connaissance.

En pratique, il est difficile d'établir un lien entre un produit et une anomalie fœtale/anomalie congénitale étant donné que le risque général ou 'naturel' est limité. En outre, l'effet d'un produit toxique entraînera généralement la disparition des spermatozoïdes chez l'homme. Le rapport entre l'effet toxique d'un produit chez une femme (enceinte) et une anomalie chez son enfant est généralement mis en évidence accidentellement³. Jadis, l'impact néfaste de la prise de thalidomide par une femme enceinte sur l'enfant à naître avait été découvert en raison de la naissance, sur une même période, d'un certain nombre de bébés dont les membres étaient absents ou sous-développés ce qui était une anomalie relativement rare.

Cette situation semble pour le moment davantage relever d'un risque médical extrêmement limité mais s'il se produisait, il pourrait effectivement engendrer des conséquences néfastes.

Dans un premier temps, la question de savoir pourquoi il est malgré tout impossible d'exclure le risque qu'un problème survienne sera abordée ci-après. Vient ensuite une esquisse de modèle biologique.

1. Produit testé

Le produit médical testé sur le participant masculin peut :

- (1) appartenir à une classe de médicaments présentant des effets génotoxiques, tératogénétiques ou embryotoxiques⁴ connus ou

2 Voir la question posée en mai 2012 :

« Les membres souhaitent s'informer auprès des services universitaires d'obstétrique s'ils ont rencontré des cas dans lesquels une femme a eu des problèmes (ou s'est inquiétée) pendant ou après sa grossesse et dont le partenaire (masculin) avait participé/participait à un essai clinique avec un médicament potentiellement toxique. »

3 Une expérimentation biomédicale portant sur des substances potentiellement médicamenteuses comprend diverses phases successives. Ce type d'expérimentation commence par des études en laboratoire qui permettent en principe d'étudier le devenir et les effets du produit dans un organisme vivant. Les essais en laboratoire comprennent les tests suivants:

- sur les cellules de l'organisme;
- puis sur des petits rongeurs tels que des souris, des rats ;
- ensuite sur des chiens/des chats ;
- et en cas d'effets néfastes potentiels pour l'embryon, sur des primates.

On ne passe à une recherche sur des personnes que lorsque ces études (*in vitro* et *in vivo* sur des animaux) ont toutes livré des résultats favorables ou positifs, mais même après tous ces tests, il n'est jamais possible d'exclure que des effets néfastes soient observés pour la première fois lors d'un premier essai chez l'homme.

Après tous ces tests en laboratoire, viennent les études cliniques qui se déroulent en quatre phases successives et dont la phase I consiste en une première administration du produit en principe à un petit nombre de volontaires en bonne santé en vue d'évaluer leur tolérance au produit, de déterminer la dose maximale tolérée par l'homme et la dose minimale active du produit, et d'étudier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de celui-ci.

Pour plus d'informations, voir le rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 du Comité consultatif de Bioéthique relatif aux expérimentations sur l'homme.

4 Génotoxique réfère à ce qui peut endommager l'ADN pouvant provoquer ainsi des mutations ou un cancer.

- (2) rester longtemps dans l'organisme de sorte que même longtemps après l'arrêt de la prise du médicament/du traitement, le produit est présent dans le corps de l'homme au moment de la fécondation ou
- (3) dans le cas d'un médicament autorisé, avoir fait l'objet d'un avertissement repris dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, ce que l'on appelait auparavant la notice scientifique).

Exemple de la Ribavirine

Le RCP de la Ribavirine – un produit utilisé dans le cadre du traitement de l'hépatite C chronique et de la contamination par le virus syncytial respiratoire chez l'enfant – indique notamment sous le point « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » ce qui suit :

« Patients de sexe masculin et leurs partenaires féminines : toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par Ribavirine [...]. La Ribavirine s'accumule dans l'espace intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ne sait pas si la Ribavirine présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques chez l'embryon/fœtus humain. Bien que le suivi prospectif d'environ 300 grossesses, issues de père traité, n'ait pas mis en évidence de risque plus élevé de malformation comparé à la population générale, ni de profil malformatif particulier, les hommes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer doivent être informés de l'obligation d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à sept mois après son arrêt. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition à la Ribavirine de leur partenaire. »

2. Modèle biologique

Le, très faible, risque médical a un rapport avec le caractère génotoxique, tératogène ou embryotoxique éventuel.

Il convient de distinguer deux types de risques médicaux :

- la possibilité qu'en raison de la génotoxicité les gonades du participant masculin soient atteintes ;
- la possibilité que le produit testé agisse sur l'enfant à naître par l'intermédiaire du sperme lors des relations sexuelles.

Une première possibilité est le risque de génotoxicité. Si le médicament testé n'a que des effets éventuels sur le spermatozoïde, il n'existe aucun danger pour la femme qui était déjà enceinte avant le début de l'essai clinique, puisque la conception a déjà eu lieu.

En ce qui concerne les éventuels effets sur le spermatozoïde, il faut tenir compte du moment

Tératogénétique réfère à un produit chimique (par exemple, la thalidomide), physique (par exemple, rayonnement) ou un autre facteur qui perturbe le développement des tissus de l'enfant à naître provoquant de ce fait des malformations congénitales.

Embryotoxique réfère à une substance toxique qui empoisonne l'embryon déjà formé.

de la conception et du cycle de maturation du spermatozoïde. Entre l'apparition de la cellule mère d'un spermatozoïde (i.e. la spermatogonie) et l'éjaculat s'écoulent cent jours. Cette période de cent jours comprend les 74 jours de développement – avec une déviation standard de 4 jours en plus ou en moins - entre la spermatogonie et les spermatozoïdes adultes⁵ et la durée de transition au travers de l'épididyme, de 12 à 21 jours⁶. La somme des délais maximum donne 99 jours et est arrondie à 100 jours. Sur cette base, un effet génotoxique qui intervient durant les trois mois qui précèdent la conception, pourrait se révéler problématique. Il convient de remarquer dans ce cadre que ces effets se produiront plutôt au stade précoce du développement des spermatozoïdes que plus tard.

Une deuxième possibilité est que de faibles quantités du produit étudié atteignent l'enfant à naître via le sperme lors de rapports sexuels. Donc, si le médicament testé peut contaminer le plasma spermatique, il reste un risque pour la femme (et l'enfant) pendant la grossesse. À titre de comparaison : les femmes peuvent aussi être contaminées pendant leur grossesse par le VIH présent dans le plasma spermatique.

Considérations juridiques et éthiques

Le point de départ est un essai clinique dans le cadre duquel le produit testé pourrait présenter un risque médical très faible et, entraîner, si le risque se produisait effectivement, des conséquences néfastes.

1. Procédure de consentement libre et éclairé consciencieuse et adéquate

Les membres du Comité soulignent l'importance d'une procédure de consentement libre et éclairé consciencieuse et adéquate.⁷ Les participants ou leurs représentants légaux⁸ doivent être informés préalablement et par écrit au moins de la nature, de la portée, des objectifs, des conséquences, des bénéfices escomptés, des risques de l'expérimentation, des circonstances dans lesquelles elle a lieu, de l'identification et de l'avis du comité d'éthique médicale compétent et du droit des participants de pouvoir, à tout moment, se retirer sans qu'ils n'encourent un quelconque préjudice de ce fait.⁹

Un formulaire de consentement libre et éclairé signé est nécessaire¹⁰ mais il ne constitue pas en soi une preuve concluante d'une procédure de consentement libre et éclairé consciencieuse et adéquate. Un consentement libre et éclairé soigneusement obtenu implique qu'on peut

5 Heller C.G. et Clermont Y, Spermatogenesis in man : an estimation of its duration. *Science*, 1963, 140, 184-186.

6 Rowley M.J., Teshina F., Heller C.G., Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system. *Fert. Ster.*, 1970, 21, 390-396.

7 Art. 6 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Voir aussi: art. 9 du règlement n° 536/2014 du 16 avril 2014 (entrera en vigueur au plus tôt à partir du 28 mai 2016).

8 Art. 7 et art. 8 de la loi du 7 mai 2004.

9 Art. 6, §2 de la loi du 7 mai 2004.

10 Art. 6, §1 de la loi du 7 mai 2004; en vertu de cette disposition, la personne qui participe à l'expérimentation et qui n'est pas en mesure d'écrire, peut donner son consentement oralement en présence d'au moins un témoin majeur et indépendant vis-à-vis du promoteur et de l'investigateur.

attendre des participants qu'ils aient bien compris le but et les risques de l'étude et les conditions de participation à l'étude.

En particulier, les membres du Comité attirent l'attention sur l'obligation d'informer le participant masculin de manière complète, claire et compréhensible sur le risque médical selon lequel le produit testé pourrait être dangereux non seulement pour lui mais aussi pour sa/ses partenaires et ses descendants. Ce principe vaut d'autant plus pour les études *first-in-human* ou études de phase 1 dans le cadre desquelles un produit est testé pour la première fois chez l'être humain. À cet égard, il convient en particulier d'être attentif tant au risque pour la partenaire qui était déjà enceinte avant le début de l'essai clinique, qu'au risque pour la partenaire qui devient enceinte pendant la durée de l'étude ou même un certain temps après la dernière prise du produit testé ou encore au risque pour l'enfant à naître.

En cas de risque possible de contamination du sperme, le produit testé peut également atteindre la partenaire et l'enfant à naître lors de relations sexuelles non protégées. Le participant doit donc être dûment informé des risques potentiels tant pour la partenaire déjà enceinte avant le début de l'essai clinique que pour la partenaire qui devient enceinte pendant ou durant une période déterminée suivant la dernière prise du produit testé.

Le participant doit également être informé de la période à compter de la dernière prise du produit testé durant laquelle subsiste un risque médical potentiel (certes minime) de conséquences néfastes. En cas de risque possible de génotoxicité, le participant doit donc être parfaitement informé de la période de cent jours à compter de la dernière prise du produit testé. Par précaution, la période que le participant doit prendre en considération sera déterminée en tenant compte d'une marge de sécurité.

Lorsqu'on impose au participant la condition de ne pas initier de grossesse, les informations nécessaires à fournir doivent aussi comprendre les risques éventuels découlant du non-respect des conditions du protocole, les mesures de protection à prendre lors des rapports sexuels, c'est-à-dire l'emploi d'une double contraception¹¹, des préservatifs doivent être offerts, une personne de contact doit être désignée (par exemple, pour un conseil au cas où le participant aurait malgré tout eu des rapports sexuels non protégés ; ou, si le participant quitte l'essai prématurément, pour l'informer à nouveau des risques encore possibles et des précautions à prendre).

2. Deux études différentes

Les membres du Comité estiment que l'essai clinique auquel un volontaire sain de sexe masculin participe et l'étude observationnelle menée chez la femme enceinte et l'enfant à naître sont deux études qu'il convient de différencier. La femme (éventuellement déjà) enceinte et l'enfant à naître n'appartiennent pas au groupe d'inclusion de l'essai clinique. Un

¹¹ Une double contraception donne une double protection par l'utilisation de la spirale, ou la pilule pour la prévention de la grossesse, combiné avec le préservatif.

essai clinique de phase 1 dans le cadre duquel le médicament est testé sur des volontaires sains de sexe masculin peut difficilement inclure parallèlement le suivi de grossesses car cela reviendrait à accepter que les fœtus soient exposés à des risques.

S'il y a malgré tout grossesse, le promoteur sera en général intéressé de vérifier les effets éventuels du produit testé (responsabilité morale). Mais même si le promoteur ne met pas en place d'étude observationnelle, tout un chacun est libre de prendre cette initiative et de collecter et d'analyser les données relatives au déroulement de la grossesse. Il s'agit alors d'une étude observationnelle dont le participant n'est autre que la partenaire et à laquelle s'applique également la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Cela implique la nécessité de réaliser une procédure de consentement libre et éclairé consciencieuse et adéquate et de souscrire une assurance en responsabilité sans faute pour le participant. Les dommages que la partenaire enceinte est susceptible de subir en raison de la prise du produit testé par son partenaire restent par contre des dommages liés à l'essai clinique de phase 1 et non à l'étude observationnelle. Il s'agit ici de dommages ou de dommages éventuels qui existent déjà avant le début de l'étude observationnelle ce qui implique que l'obligation de conclure une assurance en responsabilité sans faute souscrite dans le cadre de cette dernière ne s'applique pas à ces dommages.

3. Responsabilité des dommages consécutifs à la prise du produit testé

Lors d'un essai clinique, seuls les dommages causés au participant sont couverts par l'assurance en responsabilité sans faute. Il s'agit du dommage lié tant de manière directe qu'indirecte à l'expérimentation. L'art. 29, § 1 la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine dispose à cet égard : *«Le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant ou, en cas de décès, à ses ayants droit, dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation ; toute stipulation contractuelle visant à restreindre cette responsabilité est réputée nulle ».*

Suite à la prise du produit testé, le participant peut encourir un dommage indirect du fait que, par exemple, une prise en charge spéciale est nécessaire en raison du dommage chez l'enfant ou du fait qu'il subit un dommage moral consécutif au dommage chez la femme ou l'enfant.

Si cependant, il est question d'une procédure de consentement libre et éclairé consciencieuse et adéquate et que le participant transgresse la condition de l'essai clinique de ne pas initier de grossesse ou de se protéger (doublement) lors de rapports sexuels et initie une grossesse, cela pourrait conduire à engager sa responsabilité.

La femme enceinte ou l'enfant en gestation¹² ne peuvent pas être eux-mêmes considérés comme des participants à l'essai clinique de sorte que l'obligation de conclure une assurance en responsabilité sans faute ne peut être appliquée à leur égard. La notion de « participant »¹³

12 Voir la définition de 'la personne humaine' dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 23 : « la personne née, vivante et viable ».

13 Voir la définition du 'participant' dans l'art. 2, 20° : « une personne participant à une expérimentation, qu'il soit ou non dans le groupe expérimental ou qu'il fasse partie du groupe témoin ».

doit s'entendre au sens strict. La femme enceinte et l'enfant né avec une malformation pourront, le cas échéant, intenter une action en dommages et intérêts devant les tribunaux de l'ordre judiciaire.

4. Enjeux éthiques

Le Comité souligne l'importance d'une bonne protection du participant à l'essai. Dans l'intérêt du participant, il incombe avant tout au promoteur de limiter les risques de l'étude à un minimum. Le comité d'éthique médicale qui rend un avis sur l'étude examine cette question. Le Comité souligne par ailleurs l'importance d'une procédure de consentement libre et éclairé de qualité. Il faut se rendre compte, à cet égard, du fait que les participants à l'essai éprouvent souvent des difficultés à comprendre, assimiler et retenir les informations. Le nouveau Règlement européen (Règlement UE n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil; entrée en vigueur en 2016) établit à cet égard l'exigence suivante :

« Les informations communiquées au participant [...] pour obtenir son consentement éclairé [...] b) sont complètes, concises, claires, pertinentes et compréhensibles par une personne profane ; c) sont fournies ».

Le Comité estime que les éléments suivants doivent être explicitement mentionnés dans la procédure de consentement libre et éclairé :

- que le risque existe dès le début de l'essai clinique (première prise du produit testé) jusqu'à et y compris le centième jour après la dernière prise du produit testé ;
- que la grossesse de la partenaire ou le refus de recourir à une double contraception sont considérés comme des critères d'exclusion ; en d'autres termes, dans la procédure de consentement libre et éclairé, l'attention doit être attirée sur l'importance (1) que la partenaire ne devienne pas enceinte au cours de l'essai clinique et (2) qu'elle ne soit pas non plus enceinte au moment de l'inclusion (de son partenaire) dans l'essai clinique;
- qu'en cas de grossesse de la partenaire, le participant est prié de contacter l'investigateur dans les plus brefs délais ;
- qu'il est recommandé au participant d'informer chaque partenaire de sa participation à l'essai clinique ou l'expérimentation avec un ou plusieurs médicaments ; et que le promoteur déclare formellement qu'il est prêt à répondre aux questions de sa partenaire ;
- que le participant déclare ne pas être donneur de sperme dès le début de l'essai clinique jusqu'à et y compris le centième jour après la dernière prise du produit testé

Selon le Comité, il convient de faire preuve de prudence dans l'évaluation du degré de responsabilité morale du participant à l'essai dans la prévention d'une éventuelle grossesse. Bien que les participants à l'essai s'engagent initialement à respecter les conditions de participation à un essai clinique, ils ne peuvent être tenus responsables sans autre forme de procès d'une éventuelle violation de ces conditions. Nonobstant la *responsabilité morale* qu'ont les participants de respecter les conditions de participation à l'essai et d'informer leur

partenaire de cette participation, ils demeurent vulnérables surtout dans un domaine chargé de dimensions émotionnelles comme la sexualité. Aussi, la responsabilité des risques ne peut-elle être simplement attribuée *de façon univoque* au participant à l'essai, même lorsque celui-ci enfreint cette condition précise de participation. Une difficulté supplémentaire vient du fait que les participants à l'essai ont le droit de mettre fin à tout moment à leur participation mais que dans ce cas, le risque de dommage subsiste jusqu'à 100 jours après cette décision.

Recommandations

Le Comité fait unanimement les recommandations suivantes :

D'abord, le Comité fait remarquer que l'essai clinique (étude interventionnelle avec un ou plusieurs médicaments) auquel un sujet masculin participe, est à distinguer de l'étude observationnelle qui est mise en place en cas de grossesse de sa partenaire (suivi des effets sur la grossesse). Il s'agit ici de deux études différentes qui tombent toutes les deux dans le champ d'application de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. Le risque potentiel pour la femme enceinte et son enfant, lié à la participation de son partenaire à l'essai clinique, est un risque qui n'est pas couvert par l'assurance en responsabilité sans faute souscrite dans le cadre de l'essai clinique.

Le Comité attire l'attention sur l'importance d'un consentement libre et éclairé obtenu consciencieusement et en temps utile. À cet égard, le promoteur doit en particulier informer les participants ou leurs représentants, préalablement et par écrit, (du fait) que le produit testé pourrait être nocif pour lui-même comme pour sa (ses) partenaire(s) et les enfants éventuellement engendrés par lui pendant la période à risque.

Plus précisément, le Comité recommande la mention des éléments suivants dans le formulaire de consentement :

- que le risque existe dès le début de l'essai clinique (première prise du produit testé) jusqu'à et y compris le centième jour après la dernière prise du produit testé [voir l'explication dans 2. Modèle biologique] ;
- que la grossesse de la partenaire ou le refus de recourir à une double contraception sont considérés comme des critères d'exclusion ;
- qu'en cas de grossesse, le participant est prié de contacter l'investigateur dans les plus brefs délais ;
- qu'il est recommandé au participant d'informer chaque partenaire de sa participation à l'essai clinique; et que le promoteur déclare formellement qu'il est prêt à répondre aux questions de sa partenaire
- que le participant déclare ne pas être donneur de sperme dès le début de l'essai clinique jusqu'à et y compris le centième jour après la dernière prise du produit testé.

L'avis a été préparé en commission restreinte 2014/2 composée de :

Coprésidents	Corapporteurs	Membres	Membre du Bureau
Evelyne Langenaken	Steven Lierman	Wim Distelmans	Paul Schotsmans
Robert Rubens	Wim Pinxten	André Herchuelz	
		Julien Libbrecht	
		Jacques Machiels	
		Robert Nailis	
		Virginie Pirard	
		Stany Wens	

Membres du secrétariat

Veerle Weltens et Francine Malotaux

Les documents de travail de cette commission restreinte – question, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous formes d'Annexes 2014/2 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

L'avis est disponible sur www.health.belgium.be/bioeth

* * *