

Comité Consultatif de Bioéthique

AVIS N° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme*

Demande d'avis en date du 12 novembre 1997

*du Pr. W. Betz, Président de la Commission d'éthique médicale du
« Vlaams Huisartsen Instituut »*

et

Demande d'avis en date du 8 juin 1998

*du Dr. S. Schreiber, Président du Comité d'éthique local du
CHU Tivoli à La Louvière*

* Cet avis est précédé d'un rapport introductif
avis - version définitive

TABLE DES MATIERES

A. Introduction	3
B. La légitimité des expérimentations sur l'homme	5
1. Le Comité Consultatif a constaté l'importance prise, depuis la définition de la médecine expérimentale à la fin du dix-neuvième siècle, par l'expérimentation biomédicale sur l'homme et son impact majeur sur les progrès de la médecine au vingtième siècle	5
2. Conflit de valeurs lié à l'expérimentation	5
3. Le cadre de référence des comités d'éthique s'appuie sur quatre principes fondamentaux	7
a. Le principe de pertinence	7
b. Le principe de rigueur scientifique	7
c. Le principe de 'no harm' ou 'primum non nocere'	7
d. Le principe d'autonomie	7
4. Réflexions et élargissement : l'attention au principe de justice	7
C. Quel cadre normatif pour les expérimentations sur l'homme ?	7
1. Les comités d'éthique comme instance d'évaluation	8
2. Harmonisation des normes légales et complémentarité des règles déontologiques et légales - Des tenants et des opposants	10
a. Plaidoyer pour une polyphonie normative	10
b. Refus de tout formalisme juridique	10
c. Des exigences au-delà du droit	11
d. Néanmoins, une réglementation juridique est souhaitable, sinon nécessaire	11
3. Une loi-cadre	12

A. INTRODUCTION

Cet avis trouve son origine dans une demande en date du 12 novembre 1997, du Prof. Dr. W. BETZ, Président de la Commission d'éthique médicale du Vlaams Huisartsen Instituut ; le « Vlaams Huisartsen Instituut » étudie les protocoles de recherche menés par les médecins de famille. Le Professeur Betz s'inquiétait du "shopping" de certains expérimentateurs en cas d'avis négatif d'un comité d'éthique local. Il suggérait plusieurs pistes de solution, notamment la création d'un registre central des projets ayant fait l'objet de demandes, ou l'établissement d'une procédure d'échange obligatoire des informations entre les comités d'éthique consultés successivement par le chercheur.

Le texte de la demande d'avis est libellé comme suit :

*« Je m'adresse à vous en ma qualité de Président de la **Commission d'Ethique médicale du V.H.I.** (OM 071) pour ce qui suit.*

Il arrive régulièrement que des projets de recherche reçoivent un avis négatif de notre commission considérant par exemple que leur apport en matière de plus-value scientifique est faible ou que leur élaboration comporte des insuffisances. Les auteurs de tels projets s'adressent alors à des "commissions faciles" qui ne prennent pas en compte de si près "la réflexion éthique" et dès lors accordent leur feu vert après une procédure rapide.

Dans certains cas, cette seconde commission est pourtant tenue au courant de l'avis négatif de la première ; dès lors, je suis d'avis qu'il est nécessaire d'établir une procédure d'échange obligatoire des données entre les commissions. Un registre central de tous les projets en demande me semble être nécessaire.

J'ai à cet égard déjà envoyé, deux ans plus tôt, une lettre au Conseil National de l'Ordre des Médecins, qui devrait veiller à la reconnaissance et la supervision. Mais je n'ai reçu aucune réponse à ce jour.

Notre Commission est d'ailleurs d'avis qu'une loi relative à l'"expérimentation humaine" devrait réglementer cette matière de manière exhaustive. Le système actuel ne garantit pas suffisamment la protection du patient. [...]

La requête du Prof. Dr. W. Betz a été jugée recevable par le Comité Consultatif de Bioéthique (ci-après : le Comité Consultatif). La commission restreinte 97/8 a été créée en vue de rédiger un projet d'avis qui porterait sur la question globale des expérimentations sur l'homme. En effet, le Comité Consultatif a estimé qu'il était souhaitable d'élargir la question posée.

Est également prise en considération la demande d'avis du 8 juin 1998 du Dr. S. SCHREIBER, Président du Comité d'éthique local du CHU Tivoli à La Louvière, concernant l'assurance "responsabilité civile" en cas de dommages lors d'essais cliniques sur l'homme, demande libellée comme suit :

« Parmi les nombreuses questions éthiques soulevées par l'examen des protocoles d'essais cliniques, nous sommes fréquemment confrontés au problème de l'assurance couvrant les dommages occasionnés aux patients qui se soumettent à ces essais.

Cette assurance, dont nous exigeons d'ailleurs le certificat, couvre en général la responsabilité civile. Ceci implique que, pour qu'il y ait indemnisation, il faut non seulement qu'y ait eu un dommage, mais encore qu'il y ait eu une faute, et que celle-ci soit liée au dommage par un lien de cause à effet. De plus dans notre législation, la charge de la preuve incombe à la victime.

A défaut de l'existence d'un fonds commun d'indemnisation, il nous semble qu'il y a là, une situation délicate, où les patients sujets des essais cliniques pourraient être insuffisamment protégés, et qu'une assurance en dommage serait plus adaptée au cas des protocoles d'études cliniques.

Nous pensons qu'il s'agit d'un problème qui concerne l'ensemble des comités d'éthique locaux et nous sollicitons l'avis du Comité Consultatif de Bioéthique sur l'attitude à adopter pour défendre au mieux nos patient. [...] ».

Lors de ses premières réunions, au printemps 1998, la commission restreinte a entrepris des discussions préliminaires sur base d'un certain nombre de notes de discussion. Ses membres ont alors décidé de concevoir leur mission, dans un premier temps, comme une *réflexion sur la problématique éthique ouverte par les expérimentations sur l'homme¹ et sur l'opportunité et le contenu d'un cadre normatif en cette matière.*

D'emblée, en effet, il a été décidé de reporter à un autre avis les situations concrètes qui requièrent des précautions particulières du fait, soit de la vulnérabilité des personnes, soit de l'impossibilité de recueillir un consentement éclairé. Il s'agit de façon non exhaustive des expérimentations sur les enfants, les patients psychiatriques et d'autres personnes incapables, les prisonniers, les personnes âgées résidant en home, les personnes qui seraient plus susceptibles d'être contraintes (militaires, policiers, étudiants, personnel de laboratoires,...), les groupes vulnérables (communautés culturelles distinctes, personnes nécessiteuses, citoyens des pays en voie de développement,...), les femmes enceintes ou allaitantes (vu les conséquences éventuelles pour leurs enfants à naître), ainsi que des études où le recueil du consentement individuel interfère avec la recherche elle-même².

De même, la problématique des volontaires sains ne sera pas traitée ici.

Les questions de la recherche sur les embryons in vitro, sur le matériel obtenu lors des interruptions de grossesse et sur les tissus et organes dévitalisés (produits de salle d'opération et cadavres) ne seront pas davantage traitées dans le présent avis.

Il en va de même pour les questions soulevées par la recherche sur dossiers.

Enfin, il convient de se situer par rapport à la problématique de l'innovation thérapeutique. A beaucoup d'égards, ce procédé diffère de l'expérimentation. Il consiste à traiter un patient à l'aide d'une nouvelle méthode ou d'un nouveau médicament et ses objectifs ne diffèrent pas de ceux de la thérapie ordinaire : il n'est pas nécessaire d'élaborer un protocole expérimental, le patient n'est pas un sujet d'expérience et la finalité du traitement demeure exclusivement le

¹Une question a été posée de manière récurrente pendant les travaux de la commission restreinte : quelle extension convient-il de donner à cet avis, autrement dit : sur quoi celui-ci porte-t-il précisément ? S'agit-il ici d'envisager toutes les formes d'expérimentations qui portent sur des êtres humains, ou seulement celles qui sont médicales ou biomédicales ? Si les requêtes de départ portent bien sur des expérimentations biomédicales, la commission restreinte a cependant constaté, dès son travail introductif de définitions (chap. B du rapport introductif), qu'elle était conduite à envisager des aspects plus larges (expériences psychologiques ou sociales notamment). En même temps, elle s'est montrée en permanence soucieuse de circonscrire précisément l'objet de sa réflexion, consciente que celui-ci, même limité aux expérimentations biomédicales, est vaste et suscite de très nombreuses questions qui méritent d'être abordées dans leur spécificité. C'est pourquoi certains membres ont estimé qu'il convient de préciser d'emblée que l'avis portera sur les expérimentations humaines biomédicales, ce qui ne préjuge pas d'une extension ultérieure à d'autres expérimentations sur l'homme, sur base des considérations qui seraient pertinentes pour les unes et les autres. Quels que soient les choix opérés, il subsistera inévitablement des situations limites. L'objet de l'expérimentation, les acteurs qui réalisent la recherche et le lieu où elle prend place, peuvent aider à clarifier des situations difficiles.

² Les exemples illustratifs de ce type d'obstacle au recueil du consentement sont la célèbre expérimentation de soumission à l'autorité (expérience de Milgram) popularisée par le film « Mon Oncle d'Amérique » et l'expérience de Semmelweis sur la comparaison de l'incidence de la fièvre puerpérale dans deux salles d'accouchement à Budapest qui a conduit à la découverte des règles d'asepsie.

patient lui-même et son bien-être personnel. En fait, ici, c'est de la légitimité de l'intervention médicale novatrice qu'il est question. Il est décidé que les questions relatives à l'innovation thérapeutique en tant que telle, ne seront pas traitées dans cet avis.

En résumé : l'avis concerne uniquement les sujets d'expérience adultes et capables.

Une analyse plus approfondie de la problématique fait l'objet du rapport introductif à l'avis.

B. LA LEGITIMITE DES EXPERIMENTATIONS SUR L'HOMME

1. Le Comité Consultatif a constaté l'importance prise, depuis la définition de la médecine expérimentale à la fin du dix-neuvième siècle, par l'expérimentation biomédicale sur l'homme et son impact majeur sur les progrès de la médecine au vingtième siècle

Sans sous-estimer les difficultés philosophiques que pose la recherche biomédicale, le Comité Consultatif souligne la légitimité éthique de l'expérimentation et considère que les personnes qui y participent rendent un service majeur à la collectivité dans son ensemble – et aux malades en particulier – en permettant le progrès médical. La société leur doit reconnaissance.

La légitimité de l'expérimentation sur l'homme est étroitement liée à la légitimité reconnue à la médecine scientifique : on doit même dire qu'elle en dépend. Aujourd'hui, l'importance accordée à une médecine basée sur des preuves (Evidence Based Medicine ou EBM), illustre le succès de cette approche. En effet, l'expérimentation entendue comme mise à l'épreuve systématique des hypothèses par la réalisation d'expériences rigoureusement contrôlées et interprétées, constitue la modalité spécifique d'acquisition des connaissances propre à la médecine scientifique qui, depuis le dix-neuvième siècle, projette d'asseoir le plus largement possible ses démarches thérapeutiques sur des connaissances (théoriques ou pratiques) expérimentalement validées.

2. Conflit de valeurs lié à l'expérimentation sur l'homme

L'expérimentation sur l'homme apparaît comme le lieu d'un conflit entre la liberté de la recherche, le respect de la personne humaine et les principes de bienfaisance et de justice. Ce conflit présente plusieurs aspects.

Certains membres considèrent qu'en recourant à l'expérimentation sur l'homme pour donner une assise scientifique à ses pratiques thérapeutiques, la médecine scientifique s'écarte, dans ses principes, de la règle séculaire, mais toujours actuelle, énoncée dès le Serment d'Hippocrate : « Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci » (Serment de Genève)³. Le caractère prioritaire de l'objectif cognitif et la dimension d'intérêt collectif inhérente à toute expérimentation font que – même lorsqu'elle peut aussi avoir un effet bénéfique pour le patient – l'expérimentation comporte une instrumentalisation de celui-ci comme des volontaires sains participants. En

³ En Belgique, l'A.R. n°78 du 10 novembre 1967, relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales (M.B. 14 novembre 1967), donne dans son article 1er, forme juridique à cette préoccupation en assignant à l'acte médical une visée préventive, diagnostique ou curative.

effet, dans l'expérimentation, l'obtention du bénéfice thérapeutique, quand il existe, est doublement médiatisée : il est lié à la poursuite d'un objectif cognitif qui est toujours prioritaire ; à travers la personne impliquée dans l'expérimentation, c'est une catégorie ou un ensemble de personnes qui se trouvent visées. L'accent est mis ici sur l'ensemble des conditions qui doivent être satisfaites lors des expérimentations : la pertinence de la recherche, l'adéquation de la méthodologie et du contexte, l'attention à la proportion des risques et des bénéfices, et enfin, condition nécessaire mais non suffisante, le consentement libre et éclairé des sujets d'expérience.

D'autres membres mettent plus fortement l'accent sur le principe de respect des personnes compris comme respect de leur autodétermination. Ils considèrent que l'expérimentation devrait être conçue idéalement comme une forme de partenariat entre les médecins et les sujets impliqués dans la recherche. Dans cette optique, la règle du consentement informé joue un rôle fondamental. Sa pratique véritable implique l'abandon du paternalisme médical. Le médecin ne peut décider seul de ce qui est bien pour le patient. Il doit prendre le temps d'informer correctement son partenaire-patient. L'individu participant librement à une recherche n'est pas un objet manipulé pour réaliser des fins qui lui sont étrangères. Idéalement, il s'agit d'un individu coopérant de façon limitée mais efficace à l'amélioration des thérapeutiques médicales et à l'affinement de la connaissance scientifique de l'être humain.

Nonobstant ces deux visions, l'expérimentation est le lieu d'une tension entre, d'une part, la liberté de la recherche et les progrès thérapeutiques qu'elle engendre au profit de la collectivité et, d'autre part, le respect et la protection des personnes. On ne peut accepter les avantages qu'apporte la médecine scientifique sans admettre en même temps les méthodes et les activités qui permettent de les obtenir et qui sont nettement plus fructueuses sur le plan du progrès des connaissances que les simples tâtonnements empiriques des siècles précédents. Affirmer la légitimité de l'expérimentation, c'est accepter la tension inhérente à chaque expérimentation entre des valeurs difficiles à harmoniser qu'il s'agira d'articuler au mieux cas par cas. L'éthique et le droit ont, l'une et l'autre, un rôle à jouer à cet égard, selon leurs spécificités. Par les règles qu'ils énoncent, ils ont notamment à maintenir en éveil la conscience professionnelle face à l'extension des activités d'expérimentation médicale.

Les expérimentations sur l'homme posent en définitive la question suivante : comment expérimenter en respectant les personnes impliquées dans leur autonomie et en les protégeant dans leur vulnérabilité ? Cette question globale synthétise en fait plusieurs aspects qui méritent attention et vigilance, tant sur le plan éthique que juridique. Le conflit relatif à l'expérimentation sur l'homme ne se réduit pas à une opposition entre liberté de la recherche et autonomie des personnes. Il faut également prendre en considération la bienfaisance et l'utilité collective. Cette dernière ne peut être recherchée qu'en tenant compte d'un principe de justice qui veille à la fois à la répartition équitable des avantages et des inconvénients des expérimentations au sein des populations et à la mise en place de structures permettant à tous les citoyens un accès équitable à des soins de qualité. Pour des informations complémentaires, voir le Rapport Introductif, C., 1, 2 et 3.

3. Le cadre de référence des comités d'éthique s'appuie sur quatre principes fondamentaux

- a. *LE PRINCIPE DE PERTINENCE* : la réponse à la question qui fait l'objet de l'expérimentation apporte-t-elle une possibilité de progrès dans les connaissances?
- b. *LE PRINCIPE DE RIGUEUR SCIENTIFIQUE* : la recherche doit être réalisée dans un cadre scientifique adéquat avec une méthodologie rigoureuse.
- c. *LE PRINCIPE DE « NO HARM » OU « PRIMUM NON NOCERE »* : l'expérimentation doit respecter l'état du sujet et limiter les risques encourus afin de les maintenir en relation avec le bénéfice escompté.
- d. *LE PRINCIPE D'AUTONOMIE* : correspond à la nécessité d'obtenir le consentement libre et éclairé du sujet. Il suppose donc chez le sujet des capacités de réflexion libre, et chez le médecin des capacités d'information éclairante.

4. Réflexions et élargissement : l'attention au principe de justice

A la lumière de ces principes – comme stipulé dans le point 2 ci-dessus – le conflit de valeurs inhérent à l'expérimentation sur l'homme apparaît en première approche comme un dilemme entre scientificité (principes a et b) et protection des personnes dans leur autonomie et leur intégrité (principes c et d). Cependant, l'expérimentation vise aussi une utilité collective. Or, même si le crédit accordé actuellement à la science nous incline à le croire, cette utilité collective ne peut être considérée comme un effet pur et simple de la progression des connaissances scientifiques. Lorsqu'ils traitent la question, ce qui est malheureusement trop rare, les textes soulignent que l'utilité collective ne peut être recherchée qu'en tenant compte d'un principe de justice, c'est-à-dire d'une répartition équitable entre les avantages et les inconvénients des expérimentations⁴.

Ce principe de justice attire l'attention sur la sélection des personnes participant aux recherches, aussi bien celles qui en raison de leur vulnérabilité, peuvent être exploitées par leur inclusion (p.ex. personnes incapables de consentir, telle que notamment nourrissons, enfants, personnes handicapées mentales, ou encore détenus, personnes âgées en institution), que celles qui en sont généralement exclues éventuellement à leur désavantage. En effet, on constate que le traitement médicamenteux par exemple chez des enfants, est basé sur des observations chez des adultes, ce qui n'est pas nécessairement optimal. Le principe de justice conduit également à la préoccupation d'offrir et de garantir un accès équitable à des soins de santé de qualité.

Pour des informations complémentaires, voir le Rapport Introductif, C., 4.

C. QUEL CADRE NORMATIF POUR LES EXPERIMENTATIONS SUR L'HOMME ?

Le droit belge est lacunaire en ce qui concerne l'expérimentation sur l'homme.

Outre la législation belge, il existe des textes normatifs européens et internationaux et des règles déontologiques (voir le Rapport Introductif, D.).

⁴ entre autres : The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research, *The Belmont Report*, 1978; Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), in collab. with World Health Association (WHO), *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, 1993, ainsi que : Conseil de recherches médicales du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles du Canada et Conseil de recherches en sciences sur l'homme du Canada, *Code d'éthique de la recherche sur l'homme*, 1997.

Le Comité Consultatif propose :

- 1) L'installation des comités d'éthique légalement établis comme instances d'évaluation des protocoles d'expérimentations sur l'homme, avec des compétences bien définies ;
- 2) une harmonisation des normes nationales, européennes et internationales en matière d'expérimentation sur l'homme et une complémentarité entre les règles déontologiques et les règles légales ;
- 3) une loi-cadre contenant des règles juridiques concernant les comités d'éthique, les droits et les devoirs de toutes les personnes concernées, de leur responsabilité et des assurances.

1. Les comités d'éthique comme instance d'évaluation

Les comités d'éthique ont essentiellement deux rôles: l'application des principes normant l'expérimentation sur l'homme et la discussion des problèmes posés par chaque cas particulier. Dans cette optique, les comités d'éthique deviennent les principaux lieux de régulation de la recherche clinique. Ils offrent ainsi l'avantage de constituer un système souple permettant de gérer de façon pragmatique mais vigilante les problèmes éthiques soulevés par l'expérimentation sur l'homme tout en restant proche de la réalité clinique.

L'analyse d'un protocole de recherche implique d'examiner et d'évaluer les éléments suivants:

- 1) légitimité du but
- 2) proportionnalité des moyens
- 3) qualification des expérimentateurs et de l'environnement de l'expérimentation
- 4) consentement libre et éclairé.

Pour des informations complémentaires, voir le Rapport Introductif, F.

Lors de l'évaluation du protocole, le rôle du comité d'éthique est de veiller plus particulièrement à la sécurité, à l'autonomie, à l'intégrité physique, au bien-être et aux droits des personnes qui participent à une expérimentation médicale, au-delà du cadre des règles générales relatives à la responsabilité civile. Il doit également être attentif à ce que les accords sur le plan financier entre le commanditaire et l'expérimentateur, n'interfèrent pas avec l'indépendance de l'expérimentateur.

Pour des informations complémentaires, voir le Rapport Introductif, E.

Le comité d'éthique ne peut en aucun cas émettre un avis positif sur le protocole de recherche s'il n'est pas convaincu que celui-ci satisfait effectivement à chacun de ces critères d'évaluation.

Selon l'article 9 de la Directive Européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O. 1er mai 2001), un essai clinique ne peut commencer qu'après délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique.

Certains membres du Comité Consultatif estiment que lorsque l'avis du comité d'éthique est négatif, il doit être contraignant pour l'expérimentateur parce qu'ils pensent que c'est la seule manière de garantir la sécurité du sujet d'expérience.

D'autres membres estiment qu'il est certes légitime d'exiger que tout protocole d'expérimentation sur l'homme soit soumis à l'évaluation d'un comité d'éthique local, mais à la condition que cet avis soit consultatif et non contraignant (comme l'a d'ailleurs prévu l'article 70 ter de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux, inséré par l'article 194 de la

loi du 25 janvier 1999 (M.B. 6 février 1999)). En effet, même si l'on peut comprendre les motifs de protection du sujet d'expérience, le fait de donner un caractère contraignant à un avis négatif⁵ comporte des inconvénients majeurs :

- 1) cela pourrait conduire à l'institution d'un pouvoir de censure sur la liberté de recherche : beaucoup d'expérimentations majeures dans l'histoire de la médecine n'auraient pas été possibles si un avis contraignant d'un comité d'éthique eût été requis;
- 2) cela déplace le centre de la responsabilité de l'expérimentation du chercheur vers le comité d'éthique, avec pour effet (paradoxal) d'affaiblir la responsabilité civile et pénale du chercheur, et d'accroître corrélativement celle des membres des comités d'éthique qui risquent ainsi d'être encouragés à rendre des avis « défensifs » par peur d'engager leur responsabilité, au détriment des avancées hypothétiques que permettrait le projet de recherche.

Toujours selon ces membres, la protection du sujet d'expérience pourra être garantie par la triple obligation pour le chercheur :

1. de soumettre le projet de recherche à l'évaluation d'un comité d'éthique,
2. d'inscrire sur le document d'information que l'avis rendu a été, le cas échéant, négatif, et
3. de n'entreprendre l'expérimentation qu'après qu'une assurance ait été souscrite.

Si l'avis est négatif, il y a toutefois fort peu de chances que le chercheur trouve une structure hospitalière et scientifique susceptible de soutenir son projet de recherche. Néanmoins, il doit pouvoir garder, ne serait-ce que pour des raisons de principe, la possibilité de passer outre à l'avis négatif du comité d'éthique, tout en étant alors conscient qu'il engage lourdement sa responsabilité personnelle juridique.

Au demeurant, certains de ces mêmes membres font remarquer qu'un avis n'a par principe de valeur éthique que si, précisément, il n'est pas juridiquement contraignant. La logique de l'éthique est dialogique, ouverte et ne conduit pas toujours à des conclusions univoques. Elle est spécifiquement distincte de la logique juridique qui, elle, est impérative et univoque. En confondant les deux logiques, on risque non seulement de réduire la libre recherche scientifique, mais aussi de compromettre le caractère proprement éthique de l'évaluation par les comités des protocoles de recherche qui leur seront soumis. Une telle évaluation éthique est pourtant plus que jamais nécessaire dans une société en mutation.

Pour les mêmes raisons, il paraît indispensable à ces membres d'exiger du comité d'éthique qu'il entende l'expérimentateur dans un débat contradictoire avant de remettre un avis négatif sur son projet de recherche.

En vertu des Good Clinical Practice (G.C.P.), le comité d'éthique est chargé de la réévaluation continue : un comité d'éthique doit se tenir régulièrement au courant des progrès réalisés dans l'application pratique d'un protocole de recherche, selon une fréquence proportionnelle au risque encouru par les sujets. Contrairement au délai de six mois, recommandé par la directive G.C.P., le Comité Consultatif propose un suivi au moins annuel. Cette obligation implique que le comité d'éthique prend éventuellement l'initiative d'interpeller le chercheur. Celui-ci doit toutefois veiller à ce que cette réévaluation par le comité d'éthique soit possible. Il doit également de sa propre initiative informer le comité d'éthique de toute complication grave ou d'une nouvelle donnée relevante (positive ou négative). Le comité d'éthique doit réévaluer un protocole de

⁵Parce qu'un avis positif ne sera jamais contraignant, dès lors qu'il n'obligera jamais un expérimentateur à procéder à l'expérimentation.
avis - version définitive

recherche à la lumière de ces nouveaux éléments. Il doit aussi réagir à ces nouveaux éléments lorsque l'étude est clôturée.

Néanmoins, certains membres du Comité Consultatif estiment hautement souhaitable que cette mission de suivi ne soit pas confiée aux comités d'éthique.

2. Harmonisation des normes légales et complémentarité des règles déontologiques et légales - Des tenants et des opposants

La question des rôles respectifs de l'éthique et du droit est complexe et controversée car en elle se jouent diverses conceptions philosophiques du rôle du droit au sein d'une société pluraliste.

a. PLAIDOYER POUR UNE POLYPHONIE NORMATIVE

Dans notre pays, l'expérimentation sur l'homme se trouve aujourd'hui encadrée par des normes de nature diverse, l'éthique médicale internationale, la déontologie et le droit belge. Cette situation est caractérisée, selon certains, par une polyphonie normative. L'idée de polyphonie normative renvoie à la collaboration d'ensembles normatifs distincts en ce qu'ils sont chacun animés par une logique spécifique qui correspond à leur fonction propre. L'éthique médicale, telle qu'elle s'exprime dans les recommandations internationales, et la déontologie visent à définir les obligations des médecins afin de garantir la qualité du comportement professionnel ; la protection des sujets n'est donc envisagée qu'à travers ce prisme particulier, comme un devoir du médecin. Le droit poursuit un autre objectif : organiser les relations entre les parties en présence en prenant en compte leurs intérêts respectifs ; la protection des sujets ne constitue donc pas seulement un devoir du médecin, mais elle est liée à la reconnaissance de droits qui sont propres aux sujets.

Malgré l'apparente, mais trompeuse similitude des concepts auxquels recourent ces trois ensembles normatifs, chacun d'eux aborde les questions sous un angle spécifique, qui vient compléter l'approche des autres. C'est pourquoi les tenants de cette option estiment qu'il est important que le droit veille, puisque c'est à lui que ce rôle revient en définitive, à assurer une harmonieuse polyphonie normative, en d'autres termes qu'il ne cherche pas à assumer seul la protection des personnes, mais favorise plutôt le fait que d'autres ensembles normatifs y contribuent avec lui. On se donne ainsi la possibilité de mieux assurer la protection des personnes, car celle-ci se trouve précisément envisagée sous de multiples facettes.

En effet, les lacunes du droit belge en matière d'expérimentation sur l'homme sont patentées, et elles demandent à être comblées. Dans cette optique d'une polyphonie normative, on estime d'une part que le droit ne peut tout prévoir, ni tout couvrir, d'autre part que les situations d'expérimentation sur l'homme recèlent des enjeux qui n'apparaissent clairement qu'à une conscience professionnelle sensibilisée à l'éthique. C'est pourquoi la collaboration des ensembles normatifs, organisée par le droit, est vue en définitive comme la manière la plus satisfaisante de traiter le problème complexe qu'est l'expérimentation sur l'homme.

b. REFUS DE TOUT FORMALISME JURIDIQUE

Cependant, à l'inverse de cette "polyphonie", on assiste aujourd'hui à une tendance générale qui conduit à faire entrer dans le droit des règles d'autre nature (règles G.C.P., règles d'éthique médicale ou de déontologie). Aux yeux des tenants de la polyphonie normative, cette situation appelle une évaluation nuancée. En effet, si le droit présente l'avantage de pouvoir sanctionner la non-conformité aux règles qu'il énonce, il ne requiert

cependant qu'une conformité formelle avec celles-ci. La tendance "tout au droit" risque dès lors de conduire à une "dé-moralisation" – au sens littéral du terme – de la communauté scientifique qui pourrait se contenter d'un suivi formel des règles imposées. Une question est illustrative à cet égard : faut-il soumettre tous les protocoles d'expérimentation à l'appréciation d'un comité d'éthique ? L'objectif premier de cette règle est d'assurer la protection des personnes impliquées. Or, cet objectif peut ne pas être atteint. Si le problème que la soumission des protocoles d'expérimentation au comité d'éthique veut résoudre est celui des risques, nombreuses sont les situations à risque qui échappent à l'appréciation collective, si les médecins se contentent d'une conformité formelle aux exigences. On voit par là ce qu'apporte une sensibilisation éthique dans cette problématique : elle permet une évaluation plus nuancée des enjeux pour les différentes parties en cause. Elle devrait permettre aussi d'éviter qu'en voulant toujours mieux protéger les personnes, les réglementations prennent une ampleur toujours plus considérable qui les rendent de plus en plus pesantes, et qui suscitent par conséquent des stratégies d'évitement. Ainsi, la lourdeur de la démarche administrative pourrait-elle conduire à qualifier l'activité médicale que l'on veut entreprendre d'innovation thérapeutique plutôt que d'expérimentation.

c. DES EXIGENCES AU DELA DU DROIT

Pour être réellement satisfaites, les exigences d'éthique médicale qui encadrent actuellement les activités d'expérimentation sur l'homme demandent, au-delà d'une conformité formelle, un état d'esprit marqué par l'attention aux personnes, notamment, lors de l'obtention du consentement, la capacité de nouer et d'entretenir un dialogue non contraignant.

Considérer la relation entre l'expérimentateur et le sujet d'expérience comme un partenariat suppose effectivement, sur le plan humain, des qualités qui dépassent les exigences que peuvent imposer les règles juridiques : avoir la volonté, pour l'expérimentateur, de discuter du projet de recherche dans le contexte d'un contact personnel avec chaque sujet d'expérience, disposer de la capacité de communication requise, identifier le tableau clinique de chaque participant à l'essai et suivre de très près son évolution dans le courant de l'expérimentation, continuer à informer ouvertement et avec franchise le sujet d'expérience et, le cas échéant, se concerter et délibérer avec lui.

Le sujet d'expérience ne peut donc être un numéro anonyme parmi une série de participants. Tout comme dans la relation médecin-patient, il doit avoir un visage pour l'expérimentateur : la préoccupation de celui-ci pour le bien-être de ce sujet d'expérience doit égaler sa volonté d'élargir ses connaissances.

Veiller à la qualité de cet état d'esprit requiert de se préoccuper, non seulement d'un encadrement normatif, mais aussi – et d'urgence – de la formation obligatoire à la relation humaine des expérimentateurs. Les dispositions juridiques devraient donc aussi porter sur cette exigence.

d. NEANMOINS, UNE REGLEMENTATION JURIDIQUE EST SOUHAITABLE, SINON NECESSAIRE

Ces observations et remarques suscitent la réaction de certains membres du Comité Consultatif qui y discernent non seulement une critique radicale du droit – par la mise en évidence de la dimension formaliste de celui-ci – mais aussi une mise en question de son efficacité. En réponse à la question du formalisme, ils soulignent que pour eux, droit et morale ne sont pas des disciplines normatives à séparer. Ils estiment que les règles de droit sont souvent des répliques de règles morales et qu'il n'est donc pas correct de dire qu'observer une règle juridique n'est qu'une simple donnée formelle qui ne peut jamais

être vécue ni acceptée moralement. En rendant obligatoire l'observance de règles juridiques, le citoyen peut aussi être éduqué à un comportement social responsable. A un premier temps où c'est surtout la contrainte de la règle juridique qui est ressentie et peut-être critiquée, succède souvent une période d'accoutumance et enfin d'intégration morale de la règle (tels le port obligatoire de la ceinture de sécurité, l'inspection médicale scolaire obligatoire, etc.). Ces membres considèrent comme une évidence que le droit formule ce qui avait auparavant été considéré comme opportun par tous : la réglementation des rapports entre les humains.

Radicalisant leurs perspectives, ils estiment utopique de croire que des questions bioéthiques spécifiques pourront être résolues définitivement en dehors de tout contexte légal. En effet, le sujet d'expérience est le participant faible et donc celui par excellence qui doit être protégé. Dès lors que ce sujet encourt un préjudice du fait d'un dysfonctionnement quelconque de l'expérimentation, il cherchera réparation. La pratique montre que le responsable ne veut pas, le plus souvent, être mis en cause sur la base de sa responsabilité et qu'il offre rarement réparation de façon spontanée. Il ne reste alors à la victime qu'à s'adresser au tribunal dans l'espoir d'y trouver réparation. Un recours au tribunal n'est cependant possible que si le droit ouvre ce chemin, c'est-à-dire si l'expérimentation est réglementée par le droit et non par l'éthique médicale. Il y va donc du plus grand intérêt du sujet d'expérimentation qu'il y ait des règles de droit, car ce n'est que sur la base de ces règles que le juge doit se prononcer.

Enfin, les tenants de cette perspective précisent que pour eux une telle législation ne doit pas être exhaustive, ni épuiser la problématique. La loi peut se limiter à fixer des règles minimales de comportement et de procédures qui garantissent toutefois la protection des sujets d'expérience. Précisons en outre qu'une loi ne s'adresse pas, par nature, au cas individuel, mais qu'elle est édictée pour un groupe d'individus qui se trouvent dans une situation semblable. Sa formulation et son contenu sont adaptés à cette approche de "dénominateur commun". C'est ainsi que, même si l'on opte pour une réglementation assez complète et contraignante, cette dernière permet des normes complémentaires, notamment en l'espèce, les décisions des comités d'éthique.

3. Une loi-cadre

Le Comité Consultatif est d'avis qu'une loi-cadre concernant l'expérimentation biomédicale sur l'homme est nécessaire. Il s'agit de transcrire la légitimité éthique de cette expérimentation en une légalité qui mette fin à l'ambiguïté actuelle de notre droit dans ce domaine. La loi-cadre doit, bien entendu, laisser la place nécessaire à un débat éthique .

Il s'agit aussi de préciser les droits et les responsabilités de chacune des parties impliquées afin de leur donner une protection appropriée. Plus particulièrement, la loi doit reconnaître la liberté pour une personne de participer, dans des conditions définies, à une expérimentation biomédicale et rappeler le droit au respect de l'intégrité physique et psychique. La personne doit être informée de ses droits et des garanties prévues pour sa protection et doit pouvoir exprimer un consentement libre et éclairé, consigné par écrit, préalablement à l'expérimentation. Tout au long du processus, la protection des données personnelles confidentielles doit être garantie. Enfin, la loi doit prévoir et préciser les droits de la personne à des soins médicaux et à la réparation des dommages en cas de préjudice induit par sa participation à l'expérimentation.

En conclusion, le Comité Consultatif estime que le comité d'éthique est le lieu approprié

pour l'étude et l'évaluation préalable du protocole de l'expérimentation avec comme préoccupation centrale la protection de la personne qui s'y soumet. La loi doit définir les règles de composition et de fonctionnement du comité d'éthique, son financement et la formation de ses membres. Le comité d'éthique doit être reconnu par l'autorité en suivant des principes qui garantissent son indépendance, particulièrement par rapport aux commanditaires éventuels de la recherche.

Certains membres du Comité Consultatif considèrent qu'une expérimentation biomédicale sur l'homme ne peut être conduite sans un avis positif du comité d'éthique. D'autres membres considèrent qu'il est indispensable que l'avis reste consultatif, et non contraignant pour l'expérimentateur, et que la conclusion de l'avis soit portée à la connaissance du sujet d'expérience.

Certains membres sont favorables à une structure de comités d'éthique locaux tels qu'ils existent dans les hôpitaux. Cette structure présente à leurs yeux l'avantage de la proximité du terrain, du contact étroit avec l'autre mission du comité d'éthique (conseil sur les aspects éthiques des pratiques hospitalières) et protège le pluralisme éthique de notre société.

D'autres membres se prononcent pour une structure plus centralisée qui se consacrerait uniquement à l'évaluation des protocoles de recherche. Cette structure présente pour eux l'avantage d'une plus grande indépendance face au terrain et d'une concentration des multiples compétences nécessaires à l'accomplissement de sa mission d'évaluation ; elle serait enfin plus aisément contrôlable par l'autorité. Les structures locales assumeraient l'autre tâche des comités d'éthique et resteraient chargées de l'évaluation des conditions locales de réalisation de l'expérimentation (voir le Rapport Introductif, E., 4., c).

Le Comité Consultatif a constaté, d'après les données disponibles, que les dommages sont rares en expérimentation sur l'homme et s'en réjouit. Il est néanmoins d'avis qu'il est nécessaire de protéger le sujet d'expérience et recommande dès lors, que l'expérimentateur soit tenu d'indemniser intégralement celui-ci de tout dommage qu'il subirait du fait de l'expérimentateur même en l'absence de faute, sauf si le dommage est dû à une cause étrangère à l'expérimentation. Une assurance doit couvrir la personne qui participe à l'expérimentation. La loi doit veiller à ce que cette assurance offre une couverture suffisante et appropriée à la personne qui s'y prête. Toutes ces mesures sont destinées à éviter que la personne qui subit un éventuel dommage ne doive porter le poids de la procédure alors qu'elle a posé un acte de solidarité au bénéfice de la collectivité.

Le Comité Consultatif souligne que la portée du présent avis est générale et que celui-ci sera complété d'avis particuliers portant sur des situations qui appellent des adaptations et des précautions supplémentaires, comme par exemple les expérimentations impliquant des incapables, des personnes appartenant à des groupes vulnérables ou des volontaires sains.

L'avis a été préparé en commission restreinte 97/8 composée de * :

Co-présidents	Co-rapporteurs	Membres	Membre du Bureau
M. Bogaert Y. Galloy	M.L. Delfosse (2000) E. Guldix	M. Abramowicz ('96-'99) M. Baum P. Devroey X. Dijon (démission '98) I. Liebaers ('96-'99) J.N. Missa (2000) H. Nijs G. Sokal ('96-'99) M. Somville ('96-'99) J. Stiennon (démission '99) F. Van Neste	Y. Englert

Membre du Secrétariat : E. Morbé

Experts permanents :

- Madame M.L. Delfosse (1996-1999), philosophe, Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix-Faculté de droit, et CIDES, Namur.
- Madame I. Liebaers (2000), professeur, Centrum Medische Genetica, AZ-VUB, Bruxelles.
- Monsieur J.N. Missa (1996-1999), philosophe, CRIB, directeur de l'Institut de Philosophie à l'ULB, Bruxelles.

Les documents de travail de la commission restreinte 97/8 – questions, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous forme d'Annexes 97/8 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

* Certains membres ont participé aux travaux de la commission restreinte pendant les deux mandats du Comité (1996-1999 et 2000). La période du mandat est spécifiée à côté du nom des membres ayant participé aux travaux de la commission durant un seul mandat.

Comité Consultatif de Bioéthique

RAPPORT INTRODUCTIF A L'AVIS N°13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme

TABLE DES MATIERES

A.	Objectifs et méthode	2
B.	Définitions	2
C.	La recherche médico-scientifique sur l'homme – Problèmes éthiques et juridiques	6
	1. Une légitimité fondée sur l'efficacité	6
	2. Soins et recherche	6
	3. Le contexte culturel	7
	4. Problèmes	8
	a. Une question de méthodologie	8
	b. Examen des exigences éthiques – méthodologie	8
	c. L'articulation entre autonomie et vulnérabilité	8
	d. Le partenariat	9
	e. Le consentement	9
	f. Les assurances	9
	g. Faut-il soumettre tous les protocoles d'expérimentation à l'appréciation d'un comité d'éthique ?	9
D.	Le cadre normatif actuel	10
E.	Les comités d'éthique	11
	1. Composition	11
	2. Indépendance	11
	3. Responsabilité et assurance	12
	4. Options à prendre	12
	a. Nécessité d'un avis consultatif ou contraignant ?	12
	b. Professionnalisation des comités d'éthique ?	12
	c. Une nouvelle structuration des comités d'éthique en comités locaux et comités « régionaux » ?	13
	d. Une structure d'appel	14
	e. Le « shopping éthique » (forum shopping)	14
F.	Evaluation éthique d'un protocole expérimental – Démarches	15
	1. La légitimité éthique du but	15
	a. L'intérêt scientifique du projet	15
	b. L'élaboration d'un protocole adéquat	15
	c. L'existence de pré-requis	15
	2. La proportionnalité des moyens	16
	3. Qualification des expérimentateurs et l'environnement de l'expérimentation	16
	4. Le consentement libre et éclairé	17
	a. L'information préalable, indispensable au consentement éclairé	17
	b. Le recueil du consentement	17
	5. Epilogue	18

A. OBJECTIFS ET METHODE

Une réflexion éthique sur une activité donnée (dans le cas présent, les expérimentations sur l'homme), implique une réflexion sur les *objectifs* de cette activité et une étude de la mesure dans laquelle ces objectifs sont ou non profitables aux humains : quels avantages et espoirs les expérimentations apportent-elles à ceux-ci, mais aussi quels risques ? (la partie C, ci-dessous). De cette manière, on parvient à se faire une idée des *valeurs* que l'on veut réaliser.

L'analyse des objectifs et des valeurs permet de déterminer quelles sont les *attentes* que l'on peut avoir par rapport aux acteurs de l'expérimentation, quelles sont les *attitudes* exigées et les *exigences éthiques* auxquelles ce type d'activités doit satisfaire.

L'examen des attitudes et exigences débouchera sur un *débat* portant sur la question de savoir si un *cadre normatif* en rapport avec les expérimentations sur l'homme est souhaitable et même nécessaire (la partie E). Ce cadre normatif, composé des règles *éthiques*, *déontologiques* et *juridiques* peut fournir des indications sur la manière de procéder lors de la réalisation d'une expérimentation sur l'homme afin d'en garantir la qualité éthique.

Le débat sur un cadre normatif poursuit un double objectif : d'une part, faire apparaître quelles sont les normes éthiques en rapport avec les expérimentations à propos desquelles on peut dégager un consensus au sein du Comité Consultatif ; d'autre part, signaler dans quelle mesure les exigences et normes éthiques destinées aux différents acteurs doivent être consacrées par des règles juridiques.

B. DEFINITIONS

Les réflexions éthiques, l'analyse des objectifs et des valeurs ainsi que la formulation de normes pour une activité spécifique supposent l'utilisation de concepts clairs et corrects.

Pour l'établissement de ses propres concepts-clés, le Comité Consultatif s'est inspiré :

1. de la Déclaration d'Helsinki, adoptée par l'Association Médicale Mondiale en juin 1964 (amendée à Tokyo en octobre 1983, puis à Hong-Kong en septembre 1989, à Somerset West (République Sud-Africaine) en octobre 1996, et une dernière fois à Edimbourg en octobre 2000),
2. du Dictionnaire Permanent de Bioéthique, Ed. Législatives, Montrouge, France,
3. de l'Encyclopedia of Applied Ethics, Editor CHADWICK, R., 4 volumes, Academic Press, USA, 1998
4. des Guidelines for Good Clinical Practice (G.C.P.) de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH),
5. de la Directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O. 1er mai 2001), et
6. de l'article de ATLAN, H., "Distinctions nécessaires : l'innovation thérapeutique, l'expérimentation sur l'adulte, l'expérimentation sur l'embryon",

dans l'ouvrage collectif "*Expérimentation biomédicale et Droits de l'Homme*", PUF, Paris, 1988.

Le concept central est celui d'expérimentation.

Expérimenter signifie *soumettre à un test scientifique*. Le chercheur part d'une hypothèse, dont il veut savoir si, confrontée aux faits, elle est confirmée ou, au contraire, infirmée.

L'objectif de l'expérimentation est l'*acquisition de connaissances générales* profitables à la collectivité et à l'humanité. Le moyen utilisé pour atteindre cet objectif est la *stratégie expérimentale*.

Le présent rapport se limite à l'expérimentation réalisée sur l'homme : celui-ci est désigné par les termes : *sujet d'expérimentation*, *sujet d'expérience*, ou encore *sujet*.

Il a été décidé de reporter à un examen ultérieur les situations concrètes qui requièrent des précautions particulières du fait, soit de la vulnérabilité des personnes, soit de l'impossibilité de recueillir un consentement éclairé, comme explicité dans l'avis.

Toute expérimentation dans le domaine médical poursuit un objectif cognitif, puisqu'elle vise toujours à acquérir des connaissances nouvelles. Dès lors, il y a toujours un objectif cognitif à côté de l'éventuel bénéfice pour le sujet d'expérience.

Cependant, certains membres du Comité Consultatif jugent utile de rappeler la distinction souvent établie entre l'expérimentation cognitive, l'expérimentation non thérapeutique et l'expérimentation thérapeutique.

Une *expérimentation cognitive* a seulement pour but d'améliorer l'état des connaissances et ne présente, en principe, aucun intérêt immédiat pour les sujets d'expérience.

Une *expérimentation non thérapeutique* est dépourvue d'objectif thérapeutique vis-à-vis des sujets d'expérience et est donc, finalement, synonyme d'expérimentation cognitive. Dans ce cas, les sujets d'expérience sont souvent (mais pas toujours) des volontaires en bonne santé.

Une *expérimentation thérapeutique* vise à faire progresser les connaissances scientifiques en testant un procédé de traitement, de diagnostic ou de prévention sur des personnes qui sont susceptibles en même temps d'en tirer un avantage direct pour leur état de santé.

D'autres membres rejettent ces distinctions : ils soulignent que l'objectif d'une expérimentation étant toujours de faire progresser les connaissances, toutes les expérimentations sont à visée cognitive¹. La distinction "thérapeutique-cognitif" ne sera pas discutée plus avant ici.

L'*innovation thérapeutique* (également appelée *thérapie nouvelle* ou *thérapie expérimentale*) n'est pas une expérimentation. Elle consiste à traiter un patient individuel à l'aide d'une nouvelle méthode ou d'un nouveau médicament et ses objectifs ne diffèrent pas de ceux de la thérapie ordinaire : il n'est pas nécessaire d'élaborer un protocole expérimental, le patient n'est pas un sujet d'expérience et la finalité du traitement demeure exclusivement le patient lui-même et son bien-être personnel. En fait, ici, c'est de la légitimité de l'intervention médicale qu'il est question.

Le Comité Consultatif juge important de garder à l'esprit les phases successives de

¹ Ces membres considèrent que la distinction entre expérimentation thérapeutique et expérimentation non thérapeutique n'a pas en définitive de portée décisive car dans l'un et l'autre cas, puisqu'il s'agit d'expérimentations, c'est l'objectif cognitif qui prime. Dans cette optique, un objectif thérapeutique qui s'ajoute à l'objectif cognitif d'une expérimentation ne peut jamais être considéré que comme un objectif secondaire; en aucun cas, il ne supprime ni n'atténue le caractère expérimental (et donc prioritairement cognitif) de la démarche entreprise.

l'expérimentation biomédicale portant sur des *substances potentiellement médicamenteuses* car celles-ci montrent de façon exemplaire la complexité d'une démarche d'expérimentation. Elles permettent ainsi de se rendre compte des problèmes éthiques et juridiques qui se posent.

Ce type d'expérimentation commence par des études en laboratoire, par exemple sous forme d'essais sur l'animal, essais qui permettent en principe d'étudier le devenir et les effets du produit dans un organisme vivant.

Viennent ensuite les études cliniques qui se déroulent en quatre phases successives.

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.

La phase II concerne des essais sur un groupe restreint de malades atteints de la pathologie à laquelle est destinée le produit, en vue de confirmer l'efficacité de celui-ci, d'apprécier son intérêt thérapeutique, d'évaluer le rapport entre les risques et les avantages liés à son administration et de rechercher la meilleure dose et le meilleur mode d'administration en fonction de l'effet recherché.

Au cours de la phase III, on réalise des études sur un grand nombre de malades, le plus souvent répartis en groupes comparables, selon une méthodologie stricte (randomisation). Ces études visent à étudier la tolérance à moyen terme et l'efficacité, de sorte qu'on puisse estimer le rapport entre les bénéfices et les inconvénients (effets indésirables et coûts). Cette phase permet aussi de réunir des informations qui seront utiles aux prescripteurs. Si elle est concluante, on peut songer à commercialiser le produit et entreprendre les démarches en vue de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

La phase IV comprend les études ultérieures à la mise sur le marché. Celles-ci permettent de mieux connaître le produit : l'association possible à d'autres thérapeutiques, la découverte de nouvelles actions, les effets secondaires rares ou tardifs, etc.

Il faut se rappeler que le concept d'expérimentation sur l'homme est beaucoup plus large que celui d'expérimentation pharmaco-thérapeutique. Sans prétendre être exhaustif, il inclut les domaines de la physiologie et de la physiopathologie ; il peut aussi porter sur des techniques de dépistage et de diagnostic, ou encore consister en l'évaluation des nouveaux appareillages ou des traitements non médicamenteux : nouvelles techniques, dispositifs médicaux, psychothérapie, par exemple.

Outre le concept principal *d'expérimentation*, les concepts-clés suivants nécessitent également une explication.

Le *sujet d'expérience* (en anglais : *trial subject*) est la personne qui, seule ou en groupe, participe à l'expérimentation et dont l'organisme ou l'esprit font l'objet de la recherche.

L'*expérimentateur* ou *investigateur* (en anglais : *investigator*) est la personne responsable de la réalisation de l'étude clinique. Lorsque l'étude est réalisée par une équipe de personnes, un expérimentateur en est le dirigeant (en anglais : *leader*), qui est responsable pour l'ensemble de l'équipe. Il est désigné sous le nom d'*expérimentateur principal*.

Le commanditaire (en anglais : *sponsor*) ou *organisme subventionnant l'étude* est la personne, l'entreprise, l'institution ou l'organisme qui assume la responsabilité de la conception, de la direction et/ou du financement de l'étude clinique.

Le *protocole expérimental* est un document décrivant notamment les objectifs, la procédure,

la méthodologie, les éléments statistiques et l'organisation de l'étude. Le protocole expérimental explique habituellement aussi les fondements et les justifications de l'étude, bien que ces informations puissent également apparaître dans d'autres documents auxquels il est fait référence dans le protocole expérimental.

Un *placebo* est un comprimé, une injection ou un traitement dont le sujet d'expérience pense qu'il aura un effet (positif ou négatif) sur son état de santé et qui, en raison de cette conviction de l'intéressé, peut effectivement avoir un tel effet, mais dont l'expérimentateur est convaincu qu'il est inerte vis-à-vis de l'état du sujet d'expérience.

Lorsque, dans le cadre d'une expérimentation au cours de laquelle un traitement est comparé à un traitement existant reconnu ou à un placebo, une ou plusieurs des parties concernées sont tenues dans l'ignorance en ce qui concerne l'attribution des traitements aux sujets d'expérience (p. ex. le traitement actif ou le placebo), on parle *d'étude en aveugle*. L'expérimentation est en *simple aveugle* (en anglais : *single-blind*) lorsque seuls les sujets d'expérience ne sont pas mis au courant ; elle est en *double aveugle* (en anglais : *double-blind*) lorsque l'expérimentateur, son équipe, le moniteur et, dans certains cas, le ou les analystes des données ignorent également à quel sujet est attribué tel traitement.

La *recherche fondamentale* est une recherche au cours de laquelle on étudie des phénomènes dans le but d'améliorer les connaissances scientifiques, mais sans intention directe d'appliquer ces connaissances en pratique.

Une *recherche appliquée*, au contraire, est une expérimentation qui a pour objectif l'application des connaissances scientifiques acquises à des situations pratiques telles que des maladies.

La *randomisation* (en anglais. : *randomization*) est l'utilisation du hasard pour déterminer l'attribution des sujets d'expérience à des groupes de traitement ou de contrôle; on vise ainsi à réduire les biais qui peuvent fausser les conclusions.

Le *traitement contrôle* est le meilleur traitement médical ou le traitement médical habituel pour un patient ou, entre autres s'il n'en existe aucun, le traitement avec placebo, auquel est comparé le traitement expérimental.

On parle d'un *biais* (en anglais : *bias*) si on constate une erreur systématique au niveau du protocole expérimental susceptible d'être à l'origine de conclusions fausses.

Un protocole d'expérimentation doit être soumis à l'avis d'un *comité d'éthique local*. Par comité d'éthique local on entend ci-après, les comités d'éthique locaux institués par l'article 70 ter de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux (inséré par l'article 194 de la loi du 25 janvier 1999, M.B. 6 février 1999). Le Comité Consultatif rappelle que, pour ce qui concerne la mission d'avis, le comité d'éthique local a une double mission "évaluation et encadrement de la recherche".

Dans le cadre de ce rapport, le terme utilisé sera "comité d'éthique".

C. LA RECHERCHE MEDICO-SCIENTIFIQUE SUR L'HOMME – PROBLEMES ETHIQUES ET JURIDIQUES

1. UNE LEGITIMITE FONDEE SUR L'EFFICACITE

L'histoire de l'expérimentation en médecine coïncide avec l'apprentissage progressif de la façon adéquate d'expérimenter sur l'homme, à la fois au niveau méthodologique et au niveau éthique. Le recours à l'expérimentation sur l'homme ne se justifie qu'en cas d'incertitude clinique.

Les méthodes expérimentales se sont peu à peu affinées: expérience comparative, plan expérimental, randomisation des malades assignés au groupe "traité" et au groupe "contrôle", emploi de placebos, méthode du double insu, calcul statistique, ... Ces expérimentations scientifiquement bien menées sont nettement plus fructueuses sur le plan du progrès des connaissances que les simples tâtonnements empiriques des siècles précédents. Il y a donc un devoir d'expérimenter afin de fournir aux malades les meilleures connaissances et les meilleurs traitements.

2. SOINS ET RECHERCHE

L'expérimentation transforme radicalement la médecine. Celle-ci cesse de se concevoir exclusivement comme art de guérir car elle veut que cet art, qui reste son objectif et sa caractérisation prioritaires, prenne appui sur la connaissance scientifique, expérimentalement acquise, du corps humain, de ses maladies et des moyens diagnostiques et thérapeutiques. Ce faisant, elle se dédouble en deux champs d'activités, les soins et la recherche.

Ceux-ci se distinguent par les objectifs poursuivis immédiatement : soins d'une part, contribution à la connaissance scientifique d'autre part. La réalisation de ces objectifs requiert la mise en œuvre de démarches distinctes. En effet, l'abondance de traits communs aux actes thérapeutiques, particulièrement ceux qui sont dits "expérimentaux", et aux expérimentations (thérapeutiques ou non) menées à des fins de recherche ne peut masquer le fait que les uns et les autres prennent place dans des processus distincts. Un acte à visée prioritairement thérapeutique est commandé par les caractéristiques du patient, qui peuvent conduire le médecin à préférer un écart par rapport à la pratique courante, dans l'espoir d'une plus grande efficacité. Cette démarche est donc essentiellement pratique : il s'agit de chercher comment obtenir le meilleur effet pour tel patient. Deux traits doivent être notés : ce type d'acte s'adresse à une personne déterminée, il poursuit avant tout un effet. L'acte de soin expérimental s'identifie donc à la relation thérapeutique. Une expérimentation à visée cognitive peut, elle aussi, le cas échéant, être polarisée par la recherche d'un effet. Elle se distingue néanmoins de l'acte de soin "expérimental" car elle prend place dans un plan d'expérimentation qui vise à tester une hypothèse, le plus souvent en la mettant à l'épreuve sur des groupes de personnes. Pour ce faire, on conçoit et on réalise une situation dont les variables jugées pertinentes seront contrôlées de la manière la plus rigoureuse possible. L'expérimentation consiste à introduire des variations – elles aussi contrôlées – dans cette situation. Les résultats sont récoltés et interprétés; ils permettent de voir si l'hypothèse de départ peut ou non être confirmée. On perçoit donc bien les différences induites par la poursuite d'objectifs distincts. Ce qu'il importe de rappeler, c'est que la "bonne" expérimentation scientifique suppose le suivi rigoureux du plan d'expérience défini a priori, tandis que l'acte de soin expérimental exige au contraire une constante adaptation aux besoins du malade.

Les démarches distinctes doivent être envisagées au regard de l'éthique, de la déontologie et

du droit, car elles engagent des modalités spécifiques de relation aux patients, comme aux personnes en bonne santé.

La distinction entre les soins et la recherche est difficile à établir pour plusieurs raisons. Les démarches qui relèvent de l'une ou de l'autre sont matériellement indiscernables : mêmes acteurs, mêmes lieux, souvent mêmes actes, et parfois recherche de part et d'autre d'un effet. Elles sont toutes marquées par l'incertitude : on parle d'ailleurs d'essai dans l'un et l'autre cas. Elles sont très étroitement imbriquées : la pratique stimule et prolonge la recherche. Enfin, leur objectif final est commun : améliorer la connaissance, soulager la souffrance et restaurer la santé.

La difficulté d'établir cette distinction entraîne le risque de la camoufler derrière l'objectif final thérapeutique, qui est commun à toutes les activités médicales. Ce risque est d'autant plus grand que le médecin est tenu de donner des soins "conformes aux données actuelles de la science". Dès lors, de son point de vue, il y a un échange incessant entre les soins et la recherche, voire même un continuum : l'expérimentation apparaît comme la façon la plus rigoureuse d'acquérir de l'expérience, de devenir un médecin expérimenté, c'est-à-dire un médecin qui a beaucoup pratiqué et qui a tiré des leçons de sa pratique².

Si les médecins ressentent une étroite union entre les soins et la recherche, celle-ci résulte pourtant de la collaboration entre des activités dont le statut épistémologique est distinct, et qui, pour cette raison, engagent des modalités spécifiques de relation aux malades, lorsqu'ils sont aussi sujets d'expérience.

Maintenir la distinction entre les soins et la recherche est donc de toute première importance, et permet d'éviter les compromis boiteux tant sur le plan épistémologique que moral. Cela ne signifie pas pour autant que les qualités requises dans l'exercice de l'une et de l'autre activité s'excluent mutuellement. Ainsi l'attention aux personnes – dont on attend qu'elle soit primordiale dans le cadre des soins – doit-elle aussi sous-tendre et motiver les activités expérimentales, même si, dans ce contexte, elle doit se combiner et souvent s'éclipser derrière les exigences d'une recherche clinique. Mais s'éclipser, ce n'est pas disparaître, c'est s'effacer de la vue tout en demeurant présent. Inversement, le soin donné sans compétence scientifique est inacceptable à tous égards.

3. LE CONTEXTE CULTUREL

Les réflexions actuelles sur l'expérimentation sur l'homme s'inscrivent dans un contexte culturel marqué par la tension entre, d'une part, l'affirmation de principes exprimant la valeur reconnue aux personnes en tant que telles (les droits de l'homme) et d'autre part de principes qui rattachent la moralité d'une action à un calcul rationnel d'utilité et mettent l'accent sur le bien collectif. Une préférence excessive pour le bien commun pourrait aboutir à négliger les droits de l'individu ; une conception absolutiste des droits de l'individu pourrait aboutir à entraver le progrès scientifique et, par suite, le bien commun.

En matière d'expérimentation sur l'homme, cette situation favorise la confusion entre l'intérêt du patient, l'utilité sociale et le bien-être via la science. Elle soutient ainsi deux types d'approches réductrices des questions : le scientisme et le calcul rationnel d'utilité. En réaction, il convient d'être vigilant, sur le plan éthique comme sur le plan juridique, afin

² Cf. à cet égard : KENIS, Y., "Expérimentation, recherche, soins. L'expérience d'un oncologue", dans *Le devoir d'expérimenter*, textes réunis par J.-N. Missa, coll. Sciences, éthiques, sociétés, Bruxelles, De Boeck Université, 1996. p. 80-84.

d'éviter l'incohérence entre l'invocation idéaliste de principes et un pragmatisme qui, lorsqu'il devient cynique, peut conduire au mercantilisme. C'est pourquoi il importera de s'interroger sur le cadre normatif de l'expérimentation qui s'est créé progressivement au cours du vingtième siècle en veillant à ce que le contexte culturel ambiant n'infléchisse pas l'interprétation des principes qu'il énonce.

4. PROBLEMES

Les principes fondamentaux sur lesquels s'appuie toute expérimentation sur l'homme – tels qu'ils sont énoncés dans l'avis ci-joint, à savoir les principes de pertinence, de rigueur scientifique, de « no harm », d'autonomie et de justice – soulèvent un certain nombre de questions.

a. UNE QUESTION DE METHODOLOGIE

Certains membres du Comité Consultatif estiment essentiel de ne pas aborder les questions ouvertes par l'expérimentation sur l'homme d'un point de vue normatif (à la seule lumière des principes mentionnés ci-dessus), mais de partir également de la description de situations qui pourraient conduire chacun à réinterroger les limites des principes sur lesquels il fonde ses jugements éthiques. Que faire par exemple face à des patients qui, tels certains patients sidéens, revendiquent de participer à une expérimentation en dépit des risques dont ils ont été informés? Cette situation conduit à repenser l'articulation à établir entre autonomie, vulnérabilité, proportion acceptable des risques et des bénéfices.

b. EXAMEN DES EXIGENCES ETHIQUES - METHODOLOGIE

La plupart des textes d'éthique médicale et de déontologie font valoir un ensemble de principes qui s'inspirent de perspectives éthiques différentes sans proposer une articulation entre eux. Cette situation peut entraîner des dérives lorsqu'un de ces principes est considéré comme l'unique déterminant, ou lorsque l'interprétation éthique de son fondement conduit à déformer l'interprétation des autres. Pour pallier cette difficulté, il conviendrait de proposer une méthodologie comme le font désormais certains textes³, et de l'assortir de cette règle : toute condition non remplie dispense le comité d'éthique d'examiner les suivantes ; seul un protocole pour lequel toutes les conditions examinées, dans l'ordre, ont reçu une appréciation positive pourra faire l'objet d'un avis favorable.

c. L'ARTICULATION ENTRE AUTONOMIE ET VULNERABILITE

Outre le principe d'autonomie, il y a lieu de tenir compte d'un principe de vulnérabilité, qui, non seulement exprime la condition de tous les hommes, mais impose en outre une attention particulière lorsque l'expérimentation porte sur des personnes fragilisées, comme les malades, les enfants, les handicapés mentaux, les personnes âgées, les personnes en institution ou souffrant de troubles neurologiques. Ainsi lorsque l'expérimentation porte sur des malades, la question fondamentale devient celle du lien à établir entre risque accepté par le patient (autonomie) et bénéfices que ce dernier en attend. L'articulation de l'autonomie et de la vulnérabilité revêt aussi une acuité particulière lorsqu'une

³ Cf. notamment : CIOMS, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, 1993, *Guideline 14, Commentary*, p. 38-39.

expérimentation est proposée comme une dernière chance curative à un patient souvent en état de détresse.

d. LE PARTENARIAT

Au lieu de concevoir le consentement comme l'autorisation donnée par un patient ou un sujet de mener sur lui une expérimentation comme une démarche visant à rechercher si ce patient ou ce sujet illustre la pertinence d'une hypothèse, ne conviendrait-il pas de privilégier le consentement et l'expérimentation conçus comme partenariat? En effet, la relation entre le médecin et le patient doit être pensée en termes d'accord évolutif et constamment renégocié. La pratique véritable du consentement informé implique l'abandon du paternalisme médical. Le médecin ne peut décider seul de ce qui est bien pour le patient. Il doit prendre le temps d'informer correctement son partenaire-patient. L'individu participant librement à une recherche n'est pas un objet manipulé pour réaliser des fins qui lui sont étrangères. Idéalement, il s'agit d'un individu coopérant, de façon limitée mais efficace, à l'amélioration des thérapeutiques médicales et à l'affinement de la connaissance scientifique de l'être humain. Dès lors, n'y aurait-il pas lieu de partir d'une incertitude commune au patient et à l'observateur ?

e. LE CONSENTEMENT

Sans remettre en question le caractère obligatoire du consentement libre et éclairé, il convient d'observer qu'une analyse attentive de l'éthique médicale internationale, ainsi que de la déontologie et du droit belges montre que ces ensembles normatifs contiennent tous des dispositions qui indiquent une tendance à assurer la protection des personnes, indépendamment de l'expression de leur volonté. Si le consentement ne doit pas être sacralisé comme seule expression de l'autonomie de la personne – elle-même abusivement identifiée à la dignité des êtres humains – il joue néanmoins un rôle central dans une conception qui valorise le partenariat. Il importe cependant de souligner que, quel que soit l'état des normes, les comités d'éthique se montrent vigilants en ce qui concerne les questions qui y sont relatives.

f. LES 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.

Selon l'article 6.3 i) de la Directive européenne 2001/20 CE du 4 avril 2001 (J.O. 1 mai 2001), les comités d'éthique doivent s'assurer que l'expérimentation est couverte par une assurance dont ils doivent vérifier les clauses.

g. FAUT-IL SOUMETTRE TOUS LES PROTOCOLES A L'APPRECIATION D'UN COMITE D'ETHIQUE ?

L'objectif premier de la règle qui sous-tend cette question est d'assurer la protection des personnes impliquées. Or, cet objectif peut ne pas être atteint. En effet, la lourdeur de la démarche administrative peut conduire à qualifier l'activité médicale que l'on veut entreprendre d'innovation thérapeutique plutôt que d'expérimentation. Par ailleurs, si le problème que la soumission des protocoles d'expérimentation au comité d'éthique veut résoudre est celui des risques, nombreuses sont les situations à risque qui échappent à l'appréciation collective, si les médecins se contentent d'une conformité formelle aux

exigences. On voit par là ce qu'apporte une sensibilisation éthique : elle permet une évaluation plus nuancée des enjeux pour les différentes parties en cause. Elle devrait permettre aussi d'éviter qu'en voulant toujours mieux protéger les personnes, les réglementations prennent une ampleur toujours plus considérable qui les rendent de plus en plus pesantes, et qui suscitent par conséquent des stratégies d'évitement.

Certains répondent que tout ce qui est dehors du strict avantage du patient doit faire l'objet d'une telle évaluation. Mais la notion d' « avantage » ne se dégage pas nécessairement de façon très claire. C'est pourquoi la question rebondit en impliquant d'une part les innovations, d'autre part les expérimentations.

Toutes les demandes d'expérimentation doivent faire l'objet d'un protocole d'expérimentation même si certains expérimentateurs sont peut-être tentés, pour éviter la "paperasserie administrative", de qualifier l'expérimentation d'innovation thérapeutique. La question de savoir s'il faut soumettre à l'évaluation d'un comité d'éthique un projet d'étude multicentrique ayant déjà obtenu l'accord d'un autre, appelle une réponse positive, les conditions locales de l'expérimentation n'étant pas nécessairement identiques dans chaque institution.

Une autre approche consisterait à repenser la démarcation entre recherche par expérimentation et soin expérimental en prenant d'abord en considération les risques. Ceci conduirait à ne pas devoir soumettre certaines expérimentations à l'évaluation des comités, tandis que certaines innovations devraient l'être désormais, alors que jusqu'à présent elles y échappaient en raison de leur assimilation aux soins. Dans cette optique, il conviendrait cependant de veiller au respect des exigences d'information et de consentement.

D. LE CADRE NORMATIF ACTUEL

La légitimité des activités d'expérimentation n'est pas prévue dans **l'A.R. n° 78 du 10 novembre 1967** relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales (M.B. 14 novembre 1967), mais ces activités sont explicitement requises ailleurs (**Loi du 25 mars 1964** sur les médicaments (M.B. 17 avril 1964), **A.R. du 3 juillet 1969** relatif à l'enregistrement des médicaments (M.B. 10 juillet 1969)).

Il faut noter en outre que la Directive européenne sur l'enregistrement des médicaments (**Dir. 91/507/CEE de la Commission du 19 juillet 1991**) a conduit à intégrer dans le droit belge la notion du "good clinical practice" (G.C.P.) y inclus la référence à la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale (**A.R. du 22 septembre 1992** modifiant l'A.R. du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain (M.B. 5 décembre 1992)). Enfin, le **Code de Déontologie Médicale** du Conseil National de l'Ordre des Médecins du **1^{er} mars 1993**, impose aux médecins des principes déontologiques et le recours à l'avis d'un comité d'éthique indépendant.

L'article 70 ter de la loi sur les hôpitaux, inséré dans cette loi par l'article 194 de la loi du 25 janvier 1999 (M.B. 6 février 1999), donne désormais une base légale aux comités locaux en énonçant que « tout hôpital doit disposer d'un comité local d'éthique » et en déterminant leurs missions ; celles-ci sont, après un arrêt d'annulation de la Cour d'Arbitrage

du 31 octobre 2000 :

- « 1° une mission d'accompagnement et de conseil concernant les aspects éthiques de la pratique des soins hospitaliers ;
- 2° [...] ;
- 3° une fonction d'avis sur tous les protocoles d'expérimentation sur l'homme et le matériel reproductif humain ».

On peut certes penser que ces normes sont insuffisantes. En pratique, elles sont complétées par les dispositions des « good clinical practice », la Déclaration d'Helsinki et les règles déontologiques.

Par ailleurs, l'expérimentation sur l'homme est traitée par **la Convention du Conseil de l'Europe sur les Droits de l'homme et la Biomédecine**, Oviedo, **4 avril 1997**.

Il faut aussi noter dans ce contexte **la Directive Européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001** concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O. 1 mai 2001).

E. LES COMITES D'ETHIQUE

La démarche des comités d'éthique présente une caractéristique dont il faut souligner l'importance. En effet, ils se fondent sur la collégialité et la pluridisciplinarité et s'interposent entre l'expérimentateur et le sujet d'expérience, à l'inverse du colloque singulier entre le médecin et son patient, puisqu'ils ont pour mission d'évaluer les protocoles de recherche au regard des normes bioéthiques. C'est donc à eux qu'il revient de veiller à l'application des cinq principes qui ont été cités en C.4 ci-dessus et de discuter des problèmes que pose chaque cas particulier. La réalisation de cette tâche suppose en tout cas que tous les comités d'éthique se réfèrent aux mêmes critères d'évaluation des protocoles et que les membres des comités d'éthique soient informés de la méthodologie des essais cliniques. Certains membres estiment en outre qu'une familiarisation aux rudiments des différentes disciplines qui sous-tendent la bioéthique est souhaitable. Il faudrait prévoir outre des informations médicales et biologiques une initiation au droit et à l'éthique médicale.

1. COMPOSITION

Le comité d'éthique doit être composé d'un nombre raisonnable de membres qui disposent conjointement des qualifications et de l'expérience requises pour être à même de juger et d'évaluer les aspects scientifiques, médicaux, éthiques et juridiques d'un protocole de recherche impliquant une expérimentation sur l'homme.

2. INDEPENDANCE

Le comité d'éthique et chacun de ses membres doivent pouvoir mener leur mission à bien en toute indépendance, que ce soit par exemple vis-à-vis du commanditaire de la recherche, vis-à-vis du chercheur ou vis-à-vis de l'institut de recherche.

La procédure qui prévoit la nomination des membres, doit garantir cette indépendance.

Pour que ce comité d'éthique puisse mener ses missions à bien comme il se doit, son

fonctionnement doit être financé d'une manière qui garantisse son indépendance à l'égard du commanditaire, de l'institut de recherche et du chercheur. Le comité d'éthique doit, par ailleurs, rendre des comptes sur l'utilisation de ces moyens financiers.

Le Comité Consultatif estime que des comités d'éthique, institués au sein de l'industrie pharmaceutique ne répondraient pas aux critères d'indépendance, fixés tant par la déontologie médicale, que par les exigences légales.

3. RESPONSABILITE ET ASSURANCE

Le Comité Consultatif estime qu'un comité d'éthique, en donnant son avis sur le caractère éthique d'un protocole d'expérimentation, comme sur l'autre mission que lui confère l'article 70 ter de la loi du 7 août 1987 sur les hôpitaux, n'engage ni sa responsabilité propre ni celle de ses membres parce que son avis ne constitue ni une directive, ni une autorisation et qu'en outre, il ne réalise pas lui-même l'expérimentation. Néanmoins, le Comité Consultatif recommande que l'hôpital souscrive une assurance adéquate pour prémunir les membres du comité d'éthique des conséquences d'éventuelles actions en justice.

4. OPTIONS A PRENDRE

a. NECESSITE D'UN AVIS CONSULTATIF OU CONTRAIGNANT ?

Le principe selon lequel un protocole de recherche devrait recevoir un avis positif d'un comité d'éthique, le cadre de contrôle (critères d'évaluation) et la structure d'évaluation (missions et composition), sont tirés de divers documents internationaux :

- lignes directrices ICH,
- la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (J.O. 1 mai 2001),
- la Convention du Conseil de l'Europe sur les Droits de l'homme et la Biomédecine, Oviedo, 4 avril 1997.

Néanmoins, certains membres critiquent cette exigence d'un avis positif obligatoire, et développent des arguments en faveur d'un avis non contraignant, comme prévu actuellement dans la législation belge⁴.

b. PROFESSIONNALISATION DES COMITES D'ETHIQUE ?

Certains membres s'inquiètent d'une professionnalisation des comités d'éthique locaux, qui comporterait le risque d'une perte de perception de la réalité du terrain. Par contre, il va de soi qu'il est souhaitable de favoriser la compétence des membres des comités.

⁴ Voir l'avis, C.1.
rapport - version définitive

c. *UNE NOUVELLE STRUCTURATION DES COMITES D'ETHIQUE EN COMITES LOCAUX ET COMITES « REGIONAUX » ?*

Certains membres du Comité Consultatif préconisent l'instauration, à côté des comités d'éthique locaux, des comités « régionaux »

Ces comités « régionaux » auront la tâche exclusive d'évaluer des protocoles de recherche, afin de permettre une certaine professionnalisation en combinant les moyens et les compétences disponibles. Dans cette conception, les comités locaux n'auraient plus, à cet égard, que la mission de vérifier la faisabilité de la recherche projetée dans le contexte local, et les comités « régionaux » seraient constitués, soit du fait de l'autorité publique, soit sur une base volontaire en fonction de critères géographiques ou idéologiques.

Pour d'autres membres du Comité Consultatif, cette création d'une nouvelle structuration est non seulement superflue, mais aussi inopportune.

Superflue, car l'article 7 de la directive C.E. 2001/20 prévoit en cas d'études multicentriques, une procédure d'avis unique par pays. Les autres comités peuvent limiter l'examen à l'adéquation des conditions locales aux exigences de la recherche. Un comité d'éthique d'un hôpital universitaire par exemple, pourrait donc rendre cet avis unique (ce sera d'ailleurs pratiquement toujours là que se situera le coordinateur national d'une telle étude) sans nécessité de créer une autre structure. La création d'une seconde structure présenterait au surplus deux dangers. D'abord, éloigner la structure d'évaluation éthique du terrain va inévitablement appauvrir le débat éthique de proximité, et favoriser le rôle du contrôle bureaucratique des comités d'éthique (l'évaluation "sur papier") au détriment de leur rôle éducatif et interactif avec les expérimentateurs au sein des institutions ; au surplus, leur rôle quant aux aspects éthiques des procédures hospitalières sera affaibli, car leurs missions légales recouvrent une même démarche, reposent sur les mêmes principes et impliquent souvent les mêmes personnes. Ensuite, la création d'une seconde structure entraînerait une hémorragie de personnes compétentes et de moyens financiers vers les structures nouvelles alors que ces ressources humaines et matérielles sont déjà limitées et mieux concentrées au niveau des comités d'éthique existants. Ceux-ci remplissent un rôle considérable qui doit être développé et soutenu financièrement, ce qui n'est toujours pas le cas aujourd'hui. Pour ces raisons de rationalité et de priorité dans les objectifs, il est essentiel de maintenir la structure actuelle en précisant certains aspects : des moyens réels (secrétariat, personnel) doivent être attribués aux comités d'éthique existants et un programme de formation doit être développé progressivement.

En ce qui concerne les recherches qui ne s'effectuent pas au sein d'un hôpital (p. ex. les recherches menées par des médecins généralistes) ou les recherches qui s'effectuent dans une institution qui ne dispose pas d'un comité d'éthique propre (maisons de retraite, maisons de repos et centres de soins, ...), la question est de savoir à quel comité d'éthique le chercheur doit soumettre son protocole. Quatre possibilités peuvent être envisagées :

- dans la première, le chercheur peut s'adresser au comité d'éthique de son choix. Certains membres voient dans cette solution une discrimination à l'égard des chercheurs liés à une institution disposant d'un comité d'éthique, qui n'ont évidemment pas ce choix.
- une deuxième possibilité consiste à inviter le chercheur à s'adresser à un comité « régional », créé à cet effet, avec le risque que de tels comités ne soient amenés à n'évaluer qu'un petit nombre de protocoles et ne puissent dès lors pas acquérir beaucoup d'expérience.
- une troisième possibilité consiste à inviter le chercheur à soumettre son protocole au comité d'éthique d'une des facultés de médecine ou d'un hôpital universitaire, ou le cas

échéant, d'un comité d'éthique interuniversitaire.

- une quatrième possibilité consiste à inviter le chercheur à soumettre son protocole à un comité d'éthique institué, à l'instar du Vlaams Huisartsen Instituut, au sein d'un groupement professionnel.

Les comités d'éthique locaux continueraient d'autre part à exercer leur fonction d'accompagnement et de conseil concernant les aspects éthiques de la pratique des soins hospitaliers.

d. UNE STRUCTURE D'APPEL

Pour certains membres du Comité Consultatif, lorsqu'un comité d'éthique émet un avis négatif sur un protocole de recherche, il faut prévoir une possibilité d'appel. Néanmoins, il ne faut pas perdre de vue que si la décision d'appel réformait l'avis négatif, le chercheur se heurterait en pratique à la résistance de l'institution concernée qui ne pourrait être contrainte de permettre cette recherche en son sein.

Pour d'autres membres, il est inutile de prévoir un appel si, quel que soit l'avis et même, s'il est négatif, il n'est pas contraignant ; dans ce cas, en effet, soit l'hôpital n'acceptera pas de mettre en œuvre un projet rejeté par son propre comité d'éthique, soit les expérimentateurs et l'hôpital prendront leurs responsabilités en toute connaissance de cause, le chercheur comparaisant obligatoirement devant le comité si, celui-ci ayant rendu un avis négatif, il souhaiterait tout de même réaliser son projet de recherche. Il paraît en tout cas indispensable à tous les membres du Comité Consultatif que l'expérimentateur soit entendu dans un débat contradictoire avant que le comité d'éthique ne rende un avis négatif.

e. LE SHOPPING ETHIQUE (FORUM SHOPPING)

Afin d'éviter un « *shopping éthique* », certains membres proposent qu'un même protocole de recherche ne puisse être soumis qu'à un seul comité d'éthique dont le choix serait ou non laissé à la discrétion du chercheur ; encore ne devrait-il pouvoir s'adresser qu'à un comité d'éthique agréé, ce qui pose la question de la légitimité des comités d'éthique non hospitaliers : il y aurait lieu d'en reconnaître un certain nombre en raison de leur expérience et de leur indépendance, notamment à l'égard des commanditaires. La solution de comités d'éthique liés aux facultés de médecine ou d'un hôpital universitaire est une piste intéressante à cet égard.

D'autres membres ne s'opposent pas à la multiplication des avis demandés par un expérimentateur, pour autant qu'il soit obligé de joindre le ou les avis déjà obtenu(s).

F. EVALUATION ETHIQUE D'UN PROTOCOLE EXPERIMENTAL – DEMARCHES

1. LA LEGITIMITE ETHIQUE DU BUT

Ce premier principe indispensable à la légitimité de tout acte d'expérimentation sur l'homme combine en réalité trois paramètres :

- a. l'intérêt scientifique du projet
- b. l'élaboration d'un protocole adéquat
- c. l'existence de pré-requis

a. L'INTÉRÊT SCIENTIFIQUE DU PROJET

Soumettre un être humain à une expérimentation, quelle qu'elle soit, ne peut être légitime que par l'importance des informations qu'on peut en attendre dans le domaine de la santé entendu au sens large, y compris la compréhension de la physiologie et de la physiopathologie. Il est donc essentiel de pouvoir justifier de quelle manière l'expérimentation projetée contribuera à une meilleure connaissance de l'homme par un apport nouveau à un niveau ou à un autre qui mérite sa réalisation. Il y a incontestablement un lien entre l'importance de cet intérêt et les risques examinés plus loin, mais le critère de l'intérêt scientifique existe malgré tout de manière absolue : pas d'intérêt scientifique, pas de légitimité éthique. Ceci vaut par exemple pour des études répétitives sans intérêt scientifique et pose par exemple la question de la légitimité de multiplier les médicaments essentiellement similaires, ce qui implique des études de bioéquivalence dont l'intérêt est contestable.

b. L'ELABORATION D'UN PROTOCOLE ADEQUAT

Si le projet comporte un intérêt scientifique, le protocole proposé (c'est-à-dire le document décrivant la méthodologie qui sera utilisée) est-il à même de répondre à la question posée? Il s'agit d'une exigence particulièrement importante qui se rapporte au principe même d'économie : lorsqu'on se lance dans une expérimentation, il faut se donner les moyens d'atteindre le but recherché. Dans le cas contraire, on soumet inutilement des personnes à un protocole qui ne permettrait pas de déboucher sur des conclusions rigoureuses et valables : une telle situation conduit non seulement à gaspiller des ressources humaines et matérielles, mais peut aussi rendre confus un domaine de connaissance et discréditer (à juste titre) l'expérimentation sur l'homme elle-même. Un autre aspect devant faire l'objet d'un examen critique du protocole concerne les méthodes alternatives : le protocole ne pourrait-il être mené de manière plus parcimonieuse (principe d'économie) ou même sur un modèle animal ou un modèle "in vitro"? L'exigence d'un protocole adéquat comporte de multiples facettes : élaboration de l'expérimentation, validité des instruments de mesure et des méthodes statistiques, taille de l'échantillon testé. Mais cette exigence porte aussi sur les aspects pratiques de la réalisation du protocole examinés au point 3.

c. L'EXISTENCE DE PREREQUIS

Cette exigence rappelle que, dans son principe même, la démarche scientifique rigoureuse s'appuie sur les connaissances antérieures. Si cela est vrai pour toute expérimentation dans le domaine scientifique, cela est particulièrement important dans l'expérimentation sur

l'homme : a-t-on pris connaissance de l'ensemble des données existantes qui sont pertinentes pour le protocole considéré ? Ces données antérieures légitiment-elles le projet? Les données antérieures (particulièrement les données accumulées lors d'expériences animales et les expérimentations antérieures sur l'homme) sont-elles suffisantes pour aborder l'étape projetée dans l'étude ?

2. LA PROPORTIONNALITE DES MOYENS

La notion de proportionnalité des moyens est une notion classique en médecine, même si elle est complexe : elle réfère au fait que tout acte (a fortiori tout acte d'expérimentation, aussi anodin puisse-t-il paraître) comporte un risque. Le bénéfice escompté justifie-t-il ce risque ? Mais aussi : n'existe-t-il pas une méthode alternative à moindre risque pour répondre à la question posée ? (On pense par exemple aux nouvelles possibilités d'expérimentation sur des cellules isolées, même s'il faudra bien à un certain moment passer à l'expérimentation sur l'homme).

En expérimentation à visée thérapeutique, le bénéfice direct escompté pour le patient pourra rendre acceptable un risque élevé, tandis qu'en cas d'expérimentation à visée purement cognitive, le risque ne peut être que faible pour la personne qui se prête à l'expérimentation. D'autre part, l'évaluation du risque doit porter sur l'ensemble de la procédure d'expérience (et donc inclure par exemple des examens nécessaires à l'évaluation d'un nouveau médicament), sur les procédures d'inclusion et d'exclusion des sujets d'expérience, ainsi que sur les procédures de sortie de l'expérimentation et celles qui accompagnent les circonstances nécessitant l'arrêt de l'expérimentation.

La notion de risque est – elle aussi – complexe : le risque pour la personne s'exprime en termes de risques physiques et psychologiques, mais aussi en termes sociaux et économiques. Mais d'autres aspects du risque doivent être pris en compte, comme sa gravité, sa probabilité d'apparition, sa réversibilité et la possibilité de l'expérimentateur de le contrecarrer. Globalement, il s'agit d'une évaluation difficile, même s'il semble que les accidents sérieux soient exceptionnels, en tout cas dans le domaine des essais de nouveaux médicaments.

3. QUALIFICATION DES EXPERIMENTATEURS ET ENVIRONNEMENT DE L'EXPERIMENTATION

L'exigence d'un protocole adéquat comme l'évaluation des risques impliquent de se pencher sur la qualité de l'expérimentateur (est-il le plus compétent pour effectuer l'expérience projetée ?) et sur les moyens disponibles non seulement pour réaliser l'expérimentation avec une efficacité optimale mais aussi pour réagir à un effet indésirable.

L'expérimentation doit être conduite par des personnes qualifiées et compétentes et dans un environnement adapté. Cette exigence implique d'identifier clairement les expérimentateurs et justifie que ce soit l'expérimentateur principal (et non le promoteur) qui introduise le dossier au comité d'éthique. Elle implique aussi de disposer des curriculum vitae des expérimentateurs, et que le comité d'éthique connaisse l'environnement où va se passer l'expérience.

4. LE CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE

Le processus du recueil du consentement libre et éclairé est une étape cruciale de la légitimité éthique d'un protocole de recherche, déjà placé en tête des exigences éthiques de la recherche biomédicale par le Code de Nuremberg du 19 juillet 1947.

a. L'INFORMATION PREALABLE, INDISPENSABLE AU CONSENTEMENT ECLAIRE

Le consentement doit être éclairé, c'est-à-dire que la personne doit, préalablement à l'acte de consentement, avoir été informée de l'étude et de sa méthodologie, de sa durée, de ses bénéfices attendus, de ses contraintes, de ses risques prévisibles, de l'engagement à la confidentialité des données, de l'indemnisation, de son droit de sortir de l'étude à tout moment et de la communication éventuelle des résultats. Il est crucial de bien séparer les actes et examens liés à l'expérimentation de ceux du traitement habituel du patient, tant dans le formulaire d'information que dans le formulaire de consentement. Les points principaux de cette information doivent être repris dans un formulaire d'information rédigé d'une manière compréhensible et autant que possible dans la langue du patient et annexé au document de consentement afin qu'il n'y ait pas de contestation sur les informations que le patient (ou le volontaire sain) a reçues. Une explication orale complémentaire par l'expérimentateur est nécessaire afin d'être adaptée à la compréhension de chacun et afin que des questions puissent être posées. Le document d'information doit comprendre de manière explicite quel(s) est (sont) le(s) comité(s) d'éthique qui a (ont) rendu un avis, et quel en est le contenu.

b. LE RECUEIL DU CONSENTEMENT

La loi française du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (la loi Huriet) insiste sur le fait que grâce à leur consentement, les personnes incluses dans une recherche deviennent des partenaires qui peuvent collaborer activement avec l'investigateur, ce qui souligne bien l'importance de ce consentement éclairé. Celui-ci doit être personnel, préalable et de préférence consigné par écrit. Il doit être libre (c'est-à-dire exempt de toute pression y compris morale ou financière). L'aspect du dédommagement des frais du patient ou d'un éventuel avantage indirect (pour certains sujets d'expérience des médicaments gratuits par exemple) est particulièrement délicat.

Le principe du dédommagement est qu'il ne peut que compenser des inconvénients subis (frais exposés, absence au travail, etc.) et non devenir une rémunération qui constituerait un incitant. L'avantage direct peut devenir un incitant par exemple pour des patients sans sécurité sociale.

Le consentement doit pouvoir être retiré à tout moment sans justification ni conséquence, ce qui implique des précautions toutes particulières lorsque le consentement est recueilli par le médecin traitant, ce qui est le plus souvent le cas dans l'expérimentation sur l'homme chez un patient.

La validité de cette information et de ce consentement est sujette au même type de discussion que l'information et le consentement dans le cadre des actes médicaux. Comme pour ceux-ci, disons qu'elle doit être loyale, complète sans présenter exhaustivement toutes les éventualités théoriquement possibles ce qui deviendrait une source d'anxiété. Enfin, elle doit respecter, en ce qui concerne l'état du patient, sa volonté de connaître ou non la gravité de son état. On considère généralement qu'il faut communiquer "toute information qu'une personne raisonnable considérerait comme importante pour prendre la

décision de consentir". Cette information doit contenir les données relatives à la responsabilité et l'assurance en cas d'accident, les limites de la confidentialité des données recueillies ainsi que l'avis et les remarques du comité d'éthique qui a examiné le protocole. Cette information doit également être actualisée en cours d'expérimentation, lorsqu'apparaissent de nouvelles informations pertinentes.

5. EPILOGUE

A ces règles générales, il faut savoir que s'ajoutent des règles particulières qui ne font pas partie du présent avis pour les groupes vulnérables et les situations particulières comme par exemple :

- les volontaires sains;
- les incapables juridiques et les incapables de fait (patients psychiatriques, patients inconscients, mineurs d'âge);
- les protocoles d'études comportementales où le recueil du consentement empêche la réalisation de l'expérience elle-même;

- les groupes sociaux vulnérables : communautés culturelles distinctes, prisonniers, personnes qui seraient plus susceptibles d'être contraintes (comme les étudiants en médecine), personnes nécessiteuses;
- les femmes enceintes ou allaitantes;
- l'embryon humain in vitro;
- l'expérimentation sur cadavres;
- l'expérimentation sur organes, tissus ou tumeurs prélevés chez un patient;
- l'expérimentation sur les produits d'avortements spontanés ou induits.

Il semble qu'un nombre croissant de firmes demandent à garder des échantillons en vue d'analyses génétiques ultérieures. Une telle démarche qui peut impliquer des recherches à l'insu du patient, pose des problèmes particuliers, et fera l'objet d'un avis distinct.

Les aspects de confidentialité des données sont en principe réglés par la législation sur la protection de la vie privée (Loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel (M.B. du 18 mars 1993)) et les directives du Conseil National de l'Ordre des Médecins concernant l'accès aux dossiers d'expérimentation sur l'homme (avis des 22 août 1992, 17 février 1996, 13 décembre 1997, 19 septembre 1998, 24 avril 1999, 15 janvier 2000 et 19 février 2000).

Enfin, pour certains membres, les comités d'éthique devraient veiller au suivi du protocole (information sur l'avancée de la réalisation de l'expérience, résultats intermédiaires, effets secondaires indésirables), ce qui constitue pour eux une activité encore peu familière. Pour d'autres membres au contraire, il est souhaitable que cette mission ne leur soit pas confiée.

Ce rapport introductif à l'avis a été préparé en commission restreinte 97/8 composée*de:

Co-présidents	Co-rapporteurs	Membres	Membre du Bureau
M. Bogaert Y. Galloy	M.L. Delfosse (2000) E. Guldix	M. Abramowicz ('96-'99) M. Baum P. Devroey X. Dijon (démission '98) I. Liebaers ('96-'99) J.N. Missa (2000) H. Nijs G. Sokal ('96-'99) M. Somville ('96-'99) J. Stiennon (démission '99) F. Van Neste	Y. Englert

Membre du Secrétariat : E. Morbé

Experts permanents :

- Madame M.L. Delfosse (1996-1999), philosophe, Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix-Faculté de droit, et CIDES, Namur.
- Madame I. Liebaers (2000), professeur, Centrum Medische Genetica, AZ-VUB, Bruxelles.
- Monsieur J.N. Missa (1996-1999), philosophe, CRIB, directeur de l'Institut de Philosophie à l'ULB, Bruxelles.

Les documents de travail de la commission restreinte 97/8 – questions, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous forme d'Annexes 97/8 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

* Certains membres ont participé aux travaux de la commission restreinte pendant les deux mandats du Comité (1996-1999 et 2000). La période du mandat est spécifiée à côté du nom des membres ayant participé aux travaux de la commission durant un seul mandat.