

# Le rôle des comités d'éthique dans les expérimentations de nouveaux traitements

*The role of ethics committees in the experimentations of new treatments*

BOEYNAEMS J.-M. et FRANÇOIS H.

Comité d'Ethique hospitalo-facultaire, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Le rôle des comités d'éthique dans l'évaluation d'études de nouveaux traitements est clairement défini dans la Déclaration d'Helsinki. Un principe fondamental maintenant bien accepté est que la santé des participants ne peut en aucun cas être sacrifiée au bénéfice de la collectivité et que le rapport risque/bénéfice est un élément-clé pour l'approbation d'un essai clinique. L'usage du placebo comme comparateur et le traitement des patients après la fin de l'essai clinique restent deux questions sensibles : une solution de plus en plus utilisée consiste en une phase d'extension ouverte dans laquelle tous les patients reçoivent le médicament expérimental sans frais. Le consentement éclairé des patients est évidemment un aspect important, mais la longueur croissante des documents d'information et de consentement, qui atteint parfois 50 pages, pose problème.

La protection des données et l'utilisation de matériel corporel humain sont un sujet d'actualité qui a donné lieu à une nouvelle Déclaration de l'Association Médicale Mondiale.

Le cadre réglementaire dans lequel les comités d'éthique exercent leur rôle dans l'évaluation des essais cliniques a connu une évolution importante avec la mise en œuvre d'un nouveau règlement européen à partir du 1er février 2022. Depuis cette date tout projet d'essai clinique de médicament fait l'objet d'une évaluation centralisée pour toute l'Union européenne, dans un état membre de référence choisi par le promoteur. Le comité d'éthique impliqué devra être indépendant des sites d'investigation de manière à éviter tout conflit d'intérêt. Un règlement similaire s'applique aux essais cliniques de dispositifs médicaux.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 451-455

## ABSTRACT

The role of ethics committees in the evaluation of new treatments investigations is clearly defined in the Declaration of Helsinki. A fundamental principle, now well accepted, is that the health of individual participants cannot be sacrificed for the benefit of the collectivity and that the risk/benefit ratio is the key criterion for the approval of a clinical trial. The use of placebo as comparator and the post-trial care remains two sensitive questions: a solution used more and more frequently is to organize an open extension phase during which all patients will receive the investigational medicinal product free of charge. Informed consent by the patients is an important component of trial, but the increasing length of informed consent forms, that sometimes reaches 50 pages, raises a serious issue.

Data protection and the use of human samples stored in biobanks are important topics that have led to a new Declaration of the World Medical Association.

The regulatory framework of the role of ethics committees in the evaluation of clinical trials has been deeply modified by a new European regulation that became operational on February 1, 2022. Since then, the protocol of clinical trials of medicinal products is evaluated in a centralized way for the entire European Union by a single ethics committee in a reference member state chosen by the sponsor. Ethics committee must be independent from the investigation sites in order to avoid any conflict of interest. A similar regulation applies to clinical trials of medical devices.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 451-455

**Key words :** ethics committee, informed consent

## LES GRANDS PRINCIPES : DÉCLARATION D'HELSINKI

Le rôle des comités d'éthique dans l'évaluation d'études de nouveaux traitements est clairement défini dans la Déclaration d'Helsinki dont la version actuelle date de 2013<sup>1</sup>. La section 23 stipule que « *Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence* ». Elle rappelle deux grands principes :

- « *Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche* » ;
- « *Dans la recherche médicale la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients. Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées* ».

En d'autres termes, le rapport risque/bénéfice est un élément déterminant dans l'approbation d'un essai clinique et en aucun cas la santé d'un participant ne peut être sacrifiée au bénéfice de la collectivité.

L'évaluation par les comités d'éthique des projets d'expérimentation de nouveaux traitements est classiquement basée sur les critères suivants :

- Équipoise ;
- Validité scientifique ;
- Balance bénéfico-risque positive.

Equipoise signifie qu'il y a une réelle incertitude concernant l'efficacité du nouveau traitement. En d'autres termes, il n'est pas éthique de tester l'efficacité d'un traitement si celle-ci a déjà été démontrée de façon convaincante.

La validité scientifique de l'hypothèse testée constitue un critère éthique dans la mesure où toute étude comporte un risque pour les patients et que ce risque n'est acceptable que s'il y a une chance raisonnable que l'étude puisse fournir une réponse valide. Il en va de même de la qualification des investigateurs.

Toute recherche sur des êtres humains comporte des risques. Ceux-ci ne sont acceptables que si les bénéfices potentiels pour les participants et la communauté sont significatifs. Ainsi, un essai clinique de phase 1 sur des volontaires en bonne santé ne peut pas impliquer de risque significatif pour les participants. Par contre, dans le cas d'une maladie sévère, un risque sérieux peut être accepté si un bénéfice important est attendu : un exemple classique est le test d'une nouvelle chimiothérapie du cancer.

Ces principes sont maintenant bien établis et universellement acceptés, mais il subsiste deux grands sujets de débat éthique : l'usage du placebo comme comparateur et le traitement des patients après la fin de l'essai clinique. L'usage d'un placebo comme comparateur est une question complexe et difficile<sup>2,3</sup>. Ceci est aussi illustré par l'évolution de la Déclaration d'Helsinki entre la version de 2000 et celle de 2013. Différents éléments doivent être pris en considération :

- Le nombre de patients à inclure sera plus élevé avec un contrôle actif qu'avec un placebo puisque la différence attendue est moindre ;
- Un bras placebo peut être nécessaire dans le cas d'une pathologie associée à un effet placebo marqué et présentant une évolution spontanée avec rémissions ;
- Le bras placebo est incontournable dans le cas de pathologies pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement efficace, comme par exemple dans la maladie d'Alzheimer.

L'article 34 de la Déclaration d'Helsinki stipule qu'il faut « *prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci* ». Le problème est le délai parfois long qui peut exister entre la fin d'un essai clinique et l'accès du nouveau médicament au marché et sa prise en charge par la sécurité sociale. Une solution de plus en plus souvent utilisée est la prolongation d'un essai clinique par une phase d'extension au cours de laquelle la sécurité du médicament est évaluée et durant laquelle, celui-ci est fourni sans frais. De plus, les patients ayant reçu un placebo peuvent recevoir le médicament expérimental pendant la phase d'extension, ce qui contribue à résoudre la question éthique du placebo.

## CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Le consentement éclairé est un aspect important de la Déclaration d'Helsinki qui stipule que « *aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé* ». Il existe bien sûr des cas spéciaux :

- Pour les mineurs, les deux parents doivent donner leur consentement mais en fonction de l'âge le mineur doit être impliqué dans le processus ;
- En cas d'urgence, le consentement peut être différé jusqu'à ce que le patient reprenne conscience ;
- Dans le cas d'adultes incapables de consentir, le consentement du représentant légal est requis.

A défaut d'un consentement pleinement éclairé, les enfants peuvent donner leur assentiment à partir d'un certain âge généralement fixé à 5 ans. Le type d'information fourni varie évidemment en fonction de l'âge, selon les tranches 5-8 ans, 9-13 ans et 14 à 17 ans. Les formulaires d'assentiment sont cosignés par les parents<sup>4,5</sup>.

En Belgique un modèle de document d'information et de consentement (DIC) a été élaboré par un groupe de travail composé de représentants des comités d'éthique, de l'Association belge de l'Industrie pharmaceutique (pharma.be) et d'associations de patients, sous la coordination du *Clinical Trial College* au sein du SPF Santé publique<sup>6</sup>. Ce modèle est très long (43 pages), mais heureusement il commence par un résumé « *L'étude en quelques mots* » qui ne doit pas dépasser 3 pages. Un problème majeur des

DICs est en effet leur longueur. Déjà en 2012 un article intitulé « *Informed consent on trial* » avait été publié dans Nature<sup>7</sup>. Il montrait que la taille moyenne des DICs était de 3 pages entre 1995-1999, 5 pages entre 2000-2003 et 9 pages entre 2004-2009. Un échantillon de DICs récemment évalués par notre comité d'éthique a un nombre de pages compris entre 30 et 52.

Les enquêtes auprès de professionnels de la santé représentent un cas particulier. La tendance actuelle est de leur demander un consentement avant de répondre à des questions concernant leur pratique professionnelle. Ceci semble en fait inutile. En effet les professionnels de la santé ne sont pas dans une position d'infériorité et de dépendance et peuvent se permettre de ne pas répondre à certaines questions s'ils le souhaitent. En d'autres termes, ils n'ont pas besoin d'être protégés comme les patients. La situation est évidemment différente si l'enquête concerne leur état de santé et leur situation psychologique, par exemple une enquête sur le burnout.

## PROTECTION DES DONNÉES ET BIOBANQUES

Une question éthique qui a pris une place importante au cours des dernières années est l'utilisation des données et de matériel biologique des patients. Elle a donné lieu à une Déclaration de l'Association Médicale Mondiale distincte de la Déclaration d'Helsinki et dont la dernière version date de 2016<sup>8</sup>. Elle stipule qu'« *un comité d'éthique indépendant doit approuver la création des bases de données de santé et des biobanques* » et que « *le comité d'éthique doit aussi approuver l'utilisation des données et du matériel biologique et vérifier si le consentement donné au moment de la collecte est suffisant* ».

Un autre élément important concernant cette question est le Règlement général sur la Protection des Données (RGPD) publié initialement en 2016<sup>9</sup>, ainsi qu'une Recommandation du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine datant aussi de 2016<sup>10</sup>. Les comités d'éthique doivent veiller à la protection de la confidentialité des données des patients. Dès lors, dans la cadre d'un essai clinique, le comité d'éthique sera attentif à la conception du CRF (*Case Report Form*) qui reprend les données principales des différents patients inclus dans l'étude. Une règle fondamentale est que le CRF ne peut contenir aucun identifiant à part un code constitué par exemple par un n° (1, 2, 3...). A côté du CRF, il y a bien sûr un autre document gardé confidentiellement par l'investigateur qui établit la relation entre ce n° et l'identité du patient. Le CRF ne peut contenir aucun élément qui pourrait permettre une identification, comme les initiales ou la date de naissance complète : l'année de naissance est suffisante. De manière générale, l'ensemble des données ne peut permettre une réidentification et le RGPD stipule qu'il ne faut pas collecter plus de données que nécessaire.

En principe toute étude sur du matériel corporel humain résiduel (MCHR) ou sur le dossier médical doit recevoir le consentement du patient. Mais cette obtention

peut être difficile si les données sont anciennes ou si un grand nombre de patients est concerné. Dès lors des exemptions sont possibles. En particulier une approche fréquemment utilisée consiste à fournir au patient au moment de son hospitalisation, un document l'informant que ses données et/ou son matériel corporel humain pourraient être utilisés sans lui demander spécifiquement son consentement : le patient a le droit de refuser en signant un document dit d'« *opting-out* ».

## LÉGISLATION BELGE ET RÈGLEMENT EUROPÉEN

Un élément clef de la législation belge concernant le rôle des comités d'éthique dans l'approbation des essais cliniques est la Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine du 7 mai 2004<sup>11</sup>. Elle stipule que tout essai clinique doit être évalué par le comité d'éthique de chacun des sites d'investigation et qu'un avis unique de synthèse sera émis par un des comités, appelé CHRAU (« comité habilité à rendre l'avis unique »). Le CHRAU est choisi par le promoteur de l'essai clinique parmi les comités ayant un agrément complet. Début 2022, 25 comités d'éthique avaient un agrément complet en Belgique. La distinction entre agrément complet et partiel est essentiellement basée sur le nombre de protocoles évalués pendant la durée de 4 ans de l'agrément.

Il faut souligner que la composition des comités d'éthique a évolué au cours du temps. Ainsi, un arrêté royal de 2014 stipule qu'un CE avec agrément complet doit inclure :

- Au moins 2 infirmiers ;
- 1 pharmacien hospitalier ;
- 1 expert en méthodologie de la recherche clinique ;
- 1 philosophe ;
- 1 psychologue ;
- 1 médecin généraliste ;
- 1 juriste.

Ultérieurement, il y a eu addition d'un représentant des patients et dans le cas des études de phase 1, d'un représentant des volontaires en bonne santé.

En 2014, un Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été publié<sup>12</sup>. Les éléments principaux sont les suivants :

- Evaluation centralisée et rapide des demandes d'autorisation d'essais cliniques et de leurs modifications, quand cet essai est conduit dans au moins un Etat membre de l'Union européenne ;
- Dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai clinique sur un portail européen : CTIS (*Clinical Trial Information System*) ;
- Examen scientifique et éthique en 2 parties d'évaluation :
  - Partie I : Evaluation par un *Reporting Member State* (RMS) des différentes parties du dossier aboutissant à une conclusion unique :
    - Qualité (aspects chimiques et pharmaceutiques)

- Pré-clinique
  - Clinique
  - Statistique
  - Réglementaire
- Partie II : Evaluation par chaque état membre concerné de la qualité des sites d'investigation et des investigateurs ainsi que des documents d'information et de consentement, conduisant à une conclusion nationale.

En vue de préparer l'implémentation de ce Règlement européen, une nouvelle loi a été promulguée le 7 mai 2017<sup>13</sup>. Elle prévoit que l'AFMPS (Agence fédérale des Médicaments et Produits de Santé) est le point de contact national et crée au sein du SPF Santé publique, le *Clinical Trial(CT)-College*. Les projets d'essai clinique seront évalués conjointement par un comité d'éthique bénéficiant d'un agrément particulier et par les experts de l'AFMPS, la coordination étant assurée par le CT-College. A noter un point important : l'article 7

de la loi, conformément au règlement européen stipule que « le comité d'éthique habilité à rendre son avis ne peut en aucun cas être celui du ou d'un des sites de l'essai clinique ». Cette disposition vise à éviter toute possibilité de conflit d'intérêt. A ce jour 15 comités d'éthique ont obtenu un agrément dans le cadre de cette loi.

Suite à d'importants problèmes techniques dans la mise en œuvre du portail informatique CTIS qui est utilisé pour la gestion des essais cliniques, ce n'est finalement que le 1<sup>er</sup> février 2022 que le Règlement européen est devenu opérationnel, mais il a été l'objet d'une phase pilote entre 2017 et 2021.

Un autre règlement européen concerne les dispositifs médicaux<sup>14</sup>. Les comités d'éthique sont également impliqués dans l'évaluation de ces essais cliniques depuis février 2022, mais l'outil informatique utilisé est différent de CTIS, ce qui constitue une source supplémentaire de complexité.

## CONCLUSION

L'usage d'un placebo comme comparateur et le traitement des patients après la fin d'un essai clinique restent deux grandes questions éthiques. Une solution utilisée de plus en plus fréquemment est la prolongation de l'essai clinique par une phase d'extension ouverte pendant laquelle tous les patients reçoivent gratuitement le médicament expérimental, si celui-ci a prouvé son efficacité.

La longueur des formulaires de consentement constitue un problème majeur car certains atteignent une cinquantaine de pages ce qui exclut une lecture sérieuse par les patients. Certes les formulaires commencent par un résumé de 2-3 pages, mais cette longueur excessive soulève la question : ces formulaires sont-ils réellement destinés aux patients ou visent-ils à assurer une protection juridique du promoteur de l'étude ?

L'utilisation des données et du matériel corporel humain est de plus en plus régulée par le RGPD et la réglementation des biobanques, mais il existe une solution pragmatique pour éviter que l'indispensable recherche biomédicale ne soit freinée : l'« *opting-out* ». Au moment de son hospitalisation ou d'une consultation, le choix est laissé au patient de signer ou non un formulaire de refus d'utilisation des données et/ou du matériel corporel humain résiduel.

La mise en œuvre depuis le 01/02/2022 du Règlement européen sur les essais cliniques de médicaments constitue une simplification évidente par la centralisation de l'évaluation. Un seul CE dans l'UE donnera un avis sur un essai clinique se déroulant dans de multiples sites au sein de plusieurs états membres concernés, alors que selon la loi belge de 2004 les CE de chaque site impliqué devaient faire une évaluation du projet.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Déclaration d'Helsinki de l'AMM. (Consulté le 15/05/22). Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
2. Enck P, Klosterhalfen S. Placebos and the placebo effect in drug trials. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;260:399-431.
3. European Medicines agency. (Consulté le 15/05/22). Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e10-choice-control-group-clinical-trials>
4. Société canadienne de pédiatrie. (Consulté le 15/05/22). Les enjeux éthiques entourant la recherche en santé sur les enfants. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2606085/>
5. Deygas B, Kassai B. Recherche clinique en pédiatrie : quelle information pour l'enfant ? *La Lettre du Pharmacologue*. 2013;27:22-5.
6. SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. (Consulté le 15/05/22). Modèle de DIC pour les études cliniques interventionnelles avec un médicament à l'étude sur des patients adultes. <https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/ICF-template-interv-trial-adult-patient-FR>
7. Cressey D. Informed consent on trial. *Nature*. 2012;482:16.
8. Association Médicale Mondiale. (Consulté le 15/05/22). Déclaration de l'AMM sur les considérations éthiques concernant les bases de données de santé et les biobanques. <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-de-lamm-sur-les-considerations-ethiques-concernant-les-bases-de-donnees-de-sante-et-les-biobanques/>
9. EUR-Lex. (Consulté le 15/05/22). Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données). <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/2016-05-04>
10. Conseil de l'Europe. (Consulté le 15/05/22). Recommandation CM/Rec(2016)6 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la recherche utilisant du matériel biologique d'origine humaine. <https://www.coe.int/fr/web/bioethics/biobanks>
11. Moniteur belge. (Consulté le 15/05/22). Loi relative aux expérimentations sur la personne humaine 7 mai 2004. [https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table\\_name=loi](https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi)
12. EUR-Lex. (Consulté le 15/05/22). Règlement (UE) N°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
13. Etaamb.openjustice.be. (Consulté le 15/05/22). Loi relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain 7 mai 2017. [https://etaamb.openjustice.be/fr/loi-du-07-mai-2017\\_n2017012146](https://etaamb.openjustice.be/fr/loi-du-07-mai-2017_n2017012146)
14. EUR-Lex. (Consulté le 15/05/22). Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>

*Travail reçu le 12 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 14 juin 2022.*

**CORRESPONDANCE :**

**J.-M. BOEYNAEMS**

Hôpital Erasme

Comité d'Ethique hospitalo-facultaire Erasme-ULB

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : [jean-marie.boeynaems@erasme.ulb.ac.be](mailto:jean-marie.boeynaems@erasme.ulb.ac.be)