

**Avis n° 51 du 12 mars 2012  
sur la publication des résultats des  
expérimentations menées sur l'homme**

# Contenu

Saisine.....	3
Considération liminaire.....	4
Résumé.....	5
1. Enregistrement et publication.....	6
1.1. Sous-notification des résultats de la recherche.....	6
1.2. Enregistrement prospectif dans un registre public.....	10
1.3. Publication de tous les résultats de la recherche.....	14
2. Rôle des comités d'éthique médicale.....	19
2.1. Guide du Conseil de l'Europe destiné aux <i>Comités d'éthique de la recherche (CER)</i> .....	19
2.2. Directive de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains ( <i>Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO</i> ).....	21
3. Point de vue général et recommandations.....	24
3.1. Contexte.....	24
3.2. Point de vue général concernant la publication des résultats des recherches.....	25
3.3. Recommandations.....	25
a. Recommandation relative aux moyens des comités d'éthique médicale : une condition préalable.....	25
b. Recommandation relative à l'évaluation éthique et au suivi des protocoles par les comités d'éthique médicale.....	25
c. Recommandation dans le cadre de l'évaluation/la révision de la directive européenne 2001/20/CE.....	26

**Annexes 1 à 4 à l'avis : voir document séparé**

## Saisine

Le 15 octobre 2008, le Dr G. Bauherz, Président du Comité d'éthique médicale des Hôpitaux Iris Sud (HIS, Bruxelles), a posé la question suivante au Comité consultatif de Bioéthique (extrait de sa lettre):

“Régulièrement, le Comité d’Ethique HIS discute, lorsque des études cliniques lui sont soumises, de la question de la publication des résultats.

En particulier, lorsqu’il s’agit d’études concernant des médicaments ou des techniques thérapeutiques nous ignorons le sort réservé aux résultats d’études qui s’avèreraient négatifs.

Nous souhaiterions savoir si le Comité Consultatif a formulé une opinion sur ce sujet et, à défaut, aimerions pouvoir en discuter avec vous.”

Lors de la réunion plénière du 17 novembre 2008, la question a été déclarée recevable et attribuée à la commission restreinte 'recherche clinique', ce qui fut également communiqué à l'auteur de la question dans une lettre du 19 janvier 2009. Le troisième mandat du Comité vint à échéance le 20 avril 2009 et la question fut transmise au quatrième mandat, ce qui explique en partie la longue durée de la mise au point du présent avis.

La commission restreinte 'Recherche clinique' a reformulé la problématique comme suit: un comité d'éthique médicale (CEM) peut-il/doit-il, lors de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation sur l'homme, vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – seront publiés ou rendus publics?

Suit tout d'abord une considération liminaire sur la notion « d'essai clinique » dans le présent avis. Sont ensuite résumés la question, le contexte et les recommandations.

Le contexte est exposé aux points 1 et 2. Le point 1 esquisse la problématique de la sous-notification des résultats de la recherche. Est ainsi abordée la nécessité de l'enregistrement préalable ou prospectif des essais cliniques et de la publication de leurs résultats. Le rôle potentiel des comités d'éthique médicale est abordé au point 2. Le point 3 clôture par le point de vue général et les recommandations du Comité consultatif de Bioéthique.

Viennent enfin quelques annexes fournissant des informations complémentaires.

## Considération liminaire

Tout d'abord, il y a lieu de préciser les concepts qui seront utilisés tout au long de l'avis. La définition des essais cliniques peut en effet différer selon les instances ou organisations.

Dans la directive européenne 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, la définition retenue est plutôt étroite: par essais cliniques, on entend uniquement les études interventionnelles concernant des médicaments (testés sur l'homme). Lors de la transposition de la directive européenne dans la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, le législateur belge a repris la définition d'essai clinique telle que formulée dans la directive (art. 2, 7'):

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

Le champ d'application de la loi belge couvre cependant bien davantage que les seules études interventionnelles avec des médicaments, comme il en ressort de la définition suivante de la notion 'expérimentation' à l'art. 2, 11:

“Expérimentation : essai, étude ou investigation menée sur la personne humaine qui a pour objectif le développement des connaissances propres à l'exercice des professions de soins de santé tel que visé à l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions de soins de santé.”

La loi prévoit une exception à l'art. 3, §2<sup>1</sup> : les études purement rétrospectives ne tombent pas sous le champ d'application de la loi.

On verra plus loin dans l'avis que, également, le législateur néerlandais a instauré une réglementation plus large de la recherche médico-scientifique que prévue dans la directive européenne.

La *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis retient aussi une définition plus large de l'essai clinique que celle formulée dans la directive européenne. Le Conseil de l'Europe et l'Organisation Mondiale de la Santé vont encore plus loin dans cette définition.

Dans le texte qui suit, le terme 'essais cliniques' doit être interprété au sens large, c'est-à-dire dans le sens de recherches menées sur l'homme, ce qui correspond également mieux au champ d'application de la loi belge, à savoir les expérimentations menées sur la personne humaine qui contribuent au développement des connaissances propres à l'exercice des professions de soins de santé. Lorsqu'il est fait référence à la directive européenne 2001/20/CE, il n'est alors question que d'études interventionnelles concernant des médicaments (voir également la définition susmentionnée d'essai clinique dans la loi belge).<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Art. 3, §2: “La présente loi n'est pas applicable à des études purement rétrospectives sur base de données du passé qui se trouvent dans les dossiers des patients, dans des dossiers médicaux ou dans des dossiers administratifs ou bases de données et pour autant que d'aucune façon qu'il ne soit pas acquis de nouvelles données relatives à ces patients.”

<sup>2</sup> Dans le rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme, le Comité définit sous le point B. le concept d'expérimentation. Il y explique également les différentes phases d'une expérimentation biomédicale portant sur des substances potentiellement médicamenteuses ce qui correspond à une étude interventionnelle concernant des médicaments dans cet avis.  
Voir page web:

# Résumé

Le Dr G. Bauherz, Président du Comité d'éthique médicale des Hôpitaux IRIS Sud (HIS, Bruxelles), a saisi le Comité consultatif de Bioéthique du problème selon lequel les membres du comité d'éthique médicale ignorent souvent le sort réservé aux résultats d'études concernant des médicaments ou des techniques thérapeutiques qui s'avèreraient négatifs.

Le Comité consultatif de Bioéthique a **reformulé** comme suit cette demande d'avis :  
Un comité d'éthique médicale (CEM) peut-il/doit-il, lors de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation sur l'homme, vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – seront publiés ou rendus publics?

L'avis part du **contexte** de la problématique de la sous-notification des résultats de la recherche (*publication bias*).

Cette dernière décennie a vu se développer plusieurs initiatives visant à promouvoir la transparence et, partant, l'intégrité de la recherche scientifique, dont des initiatives axées sur l'enregistrement prospectif obligatoire des essais cliniques dans des registres publics et des lignes directrices pour la publication des résultats de la recherche.

Le Guide du Conseil de l'Europe (2010) à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche recommande aux chercheurs, une fois leur recherche terminée, (1) d'introduire un rapport ou une synthèse de leurs conclusions auprès du comité qui a initialement évalué la recherche, et également (2) de confirmer leurs propositions initiales concernant la publication des résultats dans des journaux scientifiques ou leur communication publique par d'autres moyens. Afin de contrecarrer la publication de résultats de recherche biaisés, le guide du Conseil de l'Europe propose également de subordonner l'approbation éthique par les comités d'éthique à un enregistrement prospectif du protocole dans un registre accessible au public. Ces comités devraient en outre toujours demander que l'ensemble des résultats de la recherche soit rendu public.

En guise d'exemple concret, il peut être référé à la directive « Évaluation du contrat de recherche » (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) par laquelle la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) charge les comités d'évaluation médico-éthique (METC) de vérifier si les protocoles ne contiennent pas de restrictions déraisonnables à l'égard de la publication des résultats de la recherche.

Partant du **point de vue général** selon lequel il relève du devoir éthique de publier dans la mesure du possible tous les résultats – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – de la recherche scientifique menée sur l'homme, le Comité consultatif de Bioéthique fait les **recommandations** suivantes aux autorités belges.

- a. Les comités d'éthique médicale doivent recevoir les moyens pour accomplir correctement leurs missions.
- b. Les comités d'éthique médicale doivent recevoir la mission (1) d'évaluer les protocoles au regard de la politique prévue en matière de publication des résultats de la recherche et (2) de suivre les protocoles pour lesquels ils ont rendu un avis positif jusqu'à la publication des résultats.
- c. La problématique de la publication de tous les résultats de la recherche doit être abordée au niveau européen, par exemple dans le cadre de la révision de la directive européenne 2001/20/CE concernant l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

# 1. Enregistrement et publication

Le Comité consultatif de Bioéthique a réfléchi, dans son avis n° 13<sup>3</sup>, sur la problématique éthique ouverte par les expérimentations sur l'homme.

Est abordée ici la nécessité d'un enregistrement prospectif de tous les essais cliniques<sup>4</sup> menés sur l'homme et d'une publication aussi large que possible de leurs résultats afin de prévenir la sous-notification des découvertes scientifiques. Il est question ici de la problématique du biais de publication (*'publication bias'*).

## 1.1. Sous-notification des résultats de la recherche

Les résultats de la recherche sont statistiquement significatifs ou non. La classification des résultats en positifs ou négatifs, favorables ou défavorables, importants ou sans intérêt porte déjà en soi une interprétation.<sup>5</sup> Ainsi, les résultats seront généralement considérés comme positifs lorsqu'ils confirment l'hypothèse de recherche énoncée avant l'essai clinique: un nouveau médicament mis à l'essai, par exemple, est statistiquement plus significatif que le comparateur (placebo ou traitement standard).<sup>6</sup> Quel que soit le résultat, statistiquement significatif ou non, on devrait également examiner la grandeur des différences éventuelles trouvées.

Lorsque la classification des résultats statistiquement significatifs et non-significatifs en 'positifs', 'négatifs' ou 'sans intérêt' influence leur diffusion, une sous-notification ou un biais de publication des résultats peut apparaître. Lorsque par exemple les résultats positifs concernant l'efficacité d'un nouveau médicament sont davantage diffusés que les résultats moins positifs ou sans intérêt, cela peut donner lieu à une surévaluation de l'efficacité de ce médicament.<sup>7</sup>

### *Rapport du NIHR 2010*

Dans le cadre de son *Health Technology Assessment Programme*, le *National Institute for Health Research* (Royaume-Uni) a publié en février 2010 le rapport d'études "*Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases*".

Comme son titre l'indique, ce rapport est une mise à jour d'un premier rapport<sup>8</sup> publié en juillet 2000 et qui concluait notamment qu'en dépit de l'incertitude qui entoure l'ampleur, l'orientation et l'impact du biais de publication, il semble raisonnable de conclure que les études dont les résultats sont significatifs ou positifs sont diffusées davantage et plus vite<sup>9</sup> que les études dont les résultats sont non significatifs ou négatifs.<sup>10</sup>

---

3 Avis n° 13:

[www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr](http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fodnlang=fr)

4 Définition au sens large d'essai clinique, voir aussi la considération liminaire.

5 Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. (2010), "Dissemination and publication of research findings : an updated review of related biases". *Health Technol Assess*, 14(8), 234 p., p. 2.

Pour le rapport, ci-après abrégé en 'Rapport du NIHR 2010', voir page web: [www.hta.ac.uk/project/1627.asp](http://www.hta.ac.uk/project/1627.asp).

6 Rasmussen N, Lee K, Bero L. (2009), "Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs", *Trials*, 10:116, voir p. 4.

Voir page web: [www.trialsjournal.com/content/10/1/116](http://www.trialsjournal.com/content/10/1/116).

7 Rapport du NIHR 2010, p. 2.

8 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. (2000), "Publication and related biases", *Health Technol Assess*, 4(10), 115 p.

Pour le rapport complet, voir la page Internet <http://www.hta.ac.uk/project/1051.asp>.

9 Dans le rapport du NIHR, il est opté pour le concept plus large de 'diffusion' ou 'dissemination' dans la mesure où la publication dans une revue scientifique n'est qu'une des possibilités de diffusion des résultats de la recherche, voir Rapport du NIHR 2010, p. 2.

La mise à jour de 2010 parvient à une conclusion semblable<sup>11</sup>, à savoir que la diffusion des résultats de la recherche est un processus biaisé dont on ignore l'impact réel. Il conviendrait d'en tenir compte dans la prise de décision fondée sur des données probantes (*evidence based*). Cette version mise à jour fait référence à des initiatives récentes en faveur de l'enregistrement prospectif des essais cliniques et à des lignes directrices concernant la notification des résultats de la recherche, tout en soulignant que l'enregistrement prospectif de la recherche fondamentale, des phases précoces<sup>12</sup> des essais cliniques et d'études observationnelles n'a toujours pas été suffisamment développé. L'enregistrement prospectif n'a d'utilité pour réduire le biais de publication que lorsque les résultats des études enregistrées sont également accessibles. Pour les revues systématiques (*systematic reviews*), il est proposé de rechercher systématiquement les études publiées et non publiées afin de réduire l'impact du biais de publication.

*Exemples d'étude du phénomène de sous-notification et de problèmes connexes donnant lieu à une information biaisée dans la littérature médico-scientifique.*

Dans une étude de Turner et al.<sup>13</sup>, les rapports de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine sur les essais cliniques enregistrés auprès de la FDA concernant douze antidépresseurs ont été comparés avec les résultats qui en avaient été publiés dans des revues scientifiques. Sur les 74 essais cliniques enregistrés – auxquels 12.564 patients au total avaient participé – rien n'a été publié dans 31 % des cas (~3.449 sujets d'expérience). Pratiquement toutes les études publiées (94 %) donnaient des résultats positifs alors que, sur la base de l'ensemble des rapports de la FDA – c.-à-d. les données tant publiées que non publiées –, seule la moitié (51 %) était positive. Sur les 36 études aux résultats négatifs ou douteux, 22 n'ont pas été publiées. Sur les 14 études effectivement publiées, les résultats étaient indûment présentés comme positifs dans 11 d'entre elles. Cette étude a donc constaté non seulement une sous-notification des résultats de la recherche avec un biais de publication à l'avantage des essais cliniques au résultat positif, mais également une déformation des résultats proprement dits : les données d'études au résultat négatif étaient présentées, dans les publications, de telle façon que le résultat semblait positif.

Un autre exemple auquel il est référé dans un article de McGauran et al.<sup>14</sup> concerne une étude de 900 essais cliniques ayant trait à 90 nouveaux médicaments approuvés par la FDA américaine. Les résultats de seulement 43 % des essais cliniques ont été publiés. En outre, une notification sélective des résultats a été observée dans les publications : les résultats négatifs étaient présentés de façon positive, les conclusions ne semblaient pas étayées par les données de résultat, les effets secondaires étaient sous-notifiés, les résultats secondaires positifs étaient mis en exergue au lieu des résultats primaires négatifs<sup>15</sup>.

---

Voir également Rennie D. (2008), "The obligation to publish or disseminate results", dans *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel J.E. et al., Oxford University Press, pp. 795-807, voir p. 796.

10 Rapport du NIHR 2010, p. 1.

11 Rapport du NIHR 2010, pp. III et XI.

12 NIHR-rapport 2010, p. 83: "Efforts so far have focused on the registration, publication and disclosure of confirmatory phase III/IV trials due to the perceived immediate consequences". Cela ne signifie cependant pas que, pour les phases ultérieures des essais cliniques, il n'existe plus de déformation des résultats de recherche.

13 Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, and Rosenthal R. (2008), "Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy", *New England Journal of Medicine* 358, pp. 252-260.

Voir également Doornbos B, de Jonge P, Bockting CLH. (2008), "Selectieve publicatie van onderzoek met antidepressiva: gevolgen voor de richtlijn 'Depressie'", *Ned Tijdschr Geneesk.*, 2008, 21 juin, 152(25), pp. 1406-1408.

14 McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler Y-B, Kölsch H, Kaiser T. (2010), "Reporting bias in medical research – a narrative review", *Trials*, 2010, 11:37, 15 p.

Voir page web: [www.trialsjournal.com/content/11/1/37](http://www.trialsjournal.com/content/11/1/37)

Cet article comporte une liste de plus de 250 articles de référence dont certains recourent également les références reprises dans le rapport du NIHR 2010.

15 Tout d'abord, les variables de résultats primaires et secondaires définies d'avance – c.-à-d. préalablement à l'exécution de la recherche – doivent être distinguées des variables de résultats déterminées par « analyse post

De nombreuses autres études comparant les biais de publication ont été conduites. Le rapport du NIHR 2010 contient ainsi une liste de 537 articles de référence. L'un des objectifs du *health technology assessment* consistait en effet à identifier et évaluer les études empiriques sur le plan du biais de publication et des biais connexes publiées à partir de 1998.

Il est également important que les variables de résultats ou les critères d'évaluation dans le cadre d'une étude clinique sont choisis avec précaution et que les limitations de variables ou critères sont expliquées. Hochman et McCormick<sup>16</sup> soulignent ainsi que sans explication de leurs limitations, l'utilisation de critères de substitution<sup>17</sup> ou de critères d'évaluation combinés au lieu de critères cliniques, ou de la mortalité due à la maladie au lieu de la mortalité totale, ou la notification des risques relatifs au lieu des risques absolus, peut biaiser les résultats, ce qui en complique l'interprétation par les médecins, les patients et les décideurs politiques.

Un article de Lexchin et al.<sup>18</sup> affirme que les études de médicaments sponsorisées par des entreprises pharmaceutiques génèrent davantage de résultats de recherche positifs que les mêmes études de médicaments conduites par des chercheurs qui ne travaillent pas pour le compte de l'industrie pharmaceutique.

Dans son article, Steen<sup>19</sup> pose que 85 % des essais cliniques sponsorisés par l'industrie aboutissent à des résultats positifs contre 50 % pour les études financées par des fonds publics. Il est aussi possible que cela soit lié au fait que l'industrie examine des phases d'étude plus avancées dans lesquelles un résultat positif est plus probable que dans la phase initiale d'une recherche.

#### *Nécessité d'une notification adéquate*

Rendre compte des essais cliniques de manière adéquate s'avère important tant pour des raisons scientifiques qu'éthiques.<sup>20</sup>

Le fait de ne pas rendre publics des résultats 'défavorables', 'sans intérêt', ou de ne pas présenter des résultats suffisamment détaillées (sous-notification/notification sélective) peut

---

hoc ». La définition ci-dessous concerne les variables de résultats citées en premier : voir [www.consort-statement.org/resources/glossary/m---p/outcome-primary-and-secondary/](http://www.consort-statement.org/resources/glossary/m---p/outcome-primary-and-secondary/) :

*"outcome, end point: An outcome variable of interest in the trial (also called an end point). Differences between groups in the outcome variable(s) are believed to be the result of the differing interventions. The primary outcome is the outcome of greatest importance. Data on secondary outcomes are used to evaluate additional effects of the intervention."*

(Traduction libre) résultat, critère d'évaluation : Une variable de résultats importante dans la recherche (également appelée critère d'évaluation). Les différences au niveau de la(des) variable(s) de résultats entre des groupes sont supposées être la conséquence des différentes interventions. Le résultat primaire est le plus important. Les données sur les résultats secondaires sont utilisées pour évaluer les effets supplémentaires de l'intervention.

16 Hochman M, McCormick D. (2011), "End point selection and relative (versus absolute) risk reporting in published medication trials", *Gen Intern Med*, 6(11):1246-52, DOI: 10.1007/s11606-011-1813-7.

17 Les chiffres de tension artérielle - avec, comme critère clinique, la morbidité/mortalité - sont un exemple de critère de substitution.

18 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003) "Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality : systematic review", *BMJ*, 31 mai 2003, vol. 329, pp. 1167-1170.

19 Steen GR. (2011), "Misinformation in the medical literature: what role do error and fraud play?", *JMedEthics*, 2011, vol. 37, pp. 498-503, voir p. 502.

20 Voir Chalmers, I., "Underreporting research is scientific misconduct", version abrégée dans *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel, J.E. et al., Johns Hopkins University Press, 2003, pp. 411-414, voir p. 411-412. [L'article a été publié initialement dans *JAMA* 263 (1990), pp.1405-1408]

Voir également Rapport du NIHR 2010, p. X.

Voir également Rennie D. (2008), "The obligation to publish and disseminate results", dans *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel JE et al., Oxford University Press, pp. 795-807, voir p. 795.

Voir également Strech D. (2012), "Normative arguments and new solutions for the unbiased registration and publication of clinical trials", *Journal of Clinical Epidemiology* (Elsevier), 65 (2012) pp. 279-281 [Epub 2011 Oct 18/19] - webpagina: [www.open-project.eu/publications](http://www.open-project.eu/publications).



avoir pour conséquence que des patients se voient administrer plus longtemps que nécessaire des soins inefficaces, voire nocifs ou qu'un traitement plus efficace leur est refusé plus longtemps que nécessaire.<sup>21</sup>

Les patients et les volontaires sains qui participent aux essais cliniques apportent une contribution importante au progrès des connaissances scientifiques. La notification non adéquate et la non-publication de tous les résultats ne rendent pas justice aux participants qui prennent part aux essais de manière volontaire et dans un esprit d'altruisme.

Cela peut aussi avoir pour conséquence que des ressources et des fonds limités ne sont pas utilisés de manière optimale et sont donc gaspillés.

D'ailleurs, cela met en jeu l'intégrité de la recherche scientifique. Lorsque les résultats de la recherche marquants sont plus diffusés que les résultats non-significatifs, cela représente une menace pour la validité d'une synthèse des recherches.<sup>22</sup>

### *Quels acteurs sont concernés?*

Le rapport du NIHR 2010 précise qu'une sous-notification des résultats de la recherche ou un biais de publication peut résulter d'une convergence d'intérêts des chercheurs, des pairs évaluateurs, des éditeurs et des promoteurs, tout en faisant remarquer qu'ils peuvent en être responsables à des degrés divers. En dépit du fait que différents facteurs complexes jouent un rôle dans le phénomène du biais de publication, le rapport du NIHR affirme qu'il est possible de prévenir le biais de publication dans une certaine mesure et d'en réduire l'impact. Le rapport propose à cet effet des mesures parmi lesquelles une adaptation de la politique de publication des résultats de la recherche, la possibilité de publication électronique, une politique de libre accès (*open access*), l'enregistrement prospectif d'études et la mise sur pied d'études à grande échelle pour confirmer les résultats de la recherche à petite échelle.<sup>23</sup>

L'Association Médicale Mondiale (*World Medical Association*) énonce également à l'article 30 de la sixième version de la Déclaration d'Helsinki (Séoul, octobre 2008) une série d'obligations éthiques des acteurs concernés : (traduction libre)

"Les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication des résultats de recherche. Les auteurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches sur les êtres humains. Ils ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs devraient être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication devrait mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non-conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication."<sup>24</sup>

---

21 Voir également Rapport du NIHR 2010, pp. 39-40.

Voir également Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, pp. 32-33, voir p. 32.

Voir page web: [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full).

22 Rapport du NIHR 2010, p. X.

23 Rapport du NIHR 2010, p. 50-51.

24 Version originale : "Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication."

Iain Chalmers<sup>25</sup> souligne également la responsabilité des comités d'éthique de la recherche. Ceux-ci font leur travail à moitié quand ils approuvent un essai clinique mais ne vérifient pas ensuite si l'étude s'est déroulée conformément au dossier soumis et si les résultats de la recherche ont été notifiés de manière adéquate.

Sur la base du rapport du NIHR 2010, on peut conclure que la sous-notification de résultats de la recherche constitue une problématique complexe, qui a son importance étant donné l'impact qu'elle exerce sur l'intégrité de la recherche scientifique. De nombreux articles de même que le rapport du NIHR épinglent la nécessité de (1) l'enregistrement préalable des données du protocole dans des registres publics (y compris de la définition des résultats primaires) et (2) rendre l'ensemble des résultats de la recherche accessibles.

## 1.2. Enregistrement prospectif dans un registre public

L'enregistrement des essais cliniques avant leur démarrage dans un registre public est une première étape permettant de détecter la sous-notification ou le biais de publication et de vérifier s'il existe un risque de présentation biaisée des découvertes scientifiques. Une fois cet enregistrement effectué, il est en effet possible de contrôler ultérieurement si les résultats d'un essai clinique ont été publiés ou rendus publics. On peut ainsi aussi détecter si l'essai est toujours en cours ou a été interrompu prématurément et pourquoi. Les résultats de la recherche notifiés peuvent aussi être comparés avec la ou les hypothèses de recherche enregistrées initialement.<sup>26</sup>

Il convient de noter que dans la sixième version de la Déclaration d'Helsinki (Séoul, octobre 2008), un nouvel article 19 a été inséré, qui mentionne expressément la nécessité d'un enregistrement prospectif des essais cliniques : (traduction libre)

"Tout essai clinique doit être enregistré dans une base de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche."<sup>27</sup>

Dans un document de travail<sup>28</sup> de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les avantages suivants sont associés à l'enregistrement prospectif des essais cliniques dans des registres publics:

- cet enregistrement est susceptible de faciliter le recrutement de participants aux essais cliniques en cela qu'il constitue aussi un moyen d'informer les participants potentiels et les prestataires des soins de l'existence des études;<sup>29</sup>
- la duplication inutile d'une étude déjà en cours ailleurs peut être évitée.

---

25 Chalmers I. "Underreporting research is scientific misconduct", version abrégée dans *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press, 2003, pp. 411-414, voir pp. 413-414.

26 Idem, voir p. 414.

Voir également Rapport du NIHR 2010, p. 53.

Voir également Askie L, Gheri D, Simes J. (2006), "Prospective registration of clinical trials", *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, voir p. 237.

27 Version originale: "Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject."

28 Gheri D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu AM, Kush R, Lumbiganon P, Moher D, Rockhold F, Sim I, Wager E. (2008), "Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper", *Bulletin of the World Health Organization*, 86(6), pp. 492-493, voir p. 492.

Voir également Chalmers I, Altman DG. (1999), "How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing", *Lancet*, vol. 353, pp. 490-493, voir p. 491.

29 Voir également "WHO clinical trials initiative to protect the public", *Bulletin of the World Health Organization*, January 2006, 84(1), pp. 10-11, voir p. 11.

Voir également Askie L, Gheri D, Simes J. (2006), "Prospective registration of clinical trials", *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, voir p. 237.

Le rapport annuel 2010 de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) souligne également que les patients portent un intérêt croissant à la recherche sur « leur » maladie et qu'ils cherchent quelquefois de façon ciblée à participer à des essais cliniques par lesquels ils peuvent accéder à des traitements innovants.<sup>30</sup>

Cette transparence permet aussi aux promoteurs d'engager leurs moyens dans des domaines d'étude où il existe encore peu de connaissances fondées sur les faits (*evidence-based*). Ceux qui réalisent des relevés des résultats de la recherche, au nombre desquels les auteurs de *systematic reviews*, de méta-analyses et de *practice guidelines*, peuvent ainsi identifier de manière efficiente et univoque tous les essais qui ont été réalisés ou sont encore en cours dans leur domaine d'intérêt.<sup>31</sup>

Comme expliqué dans le point suivant, l'intérêt de l'enregistrement préalable ou prospectif des essais cliniques (essais de phases II, III et IV<sup>32</sup>) est reconnu de divers côtés. Concernant la divulgation des informations sur les essais de phase I ou les *first-into-man studies*, il existe toutefois plus de discussion.<sup>33</sup>

#### *Initiatives existantes, points de vue et lignes directrices existants*

Suit un aperçu non exhaustif d'un certain nombre d'initiatives et de points de vue/lignes directrices concernant l'enregistrement prospectif de protocoles de recherche. Certaines d'entre elles sont abordées de façon plus exhaustive à l'annexe 1.

---

30 CCMO Jaarverslag 2010, p. 32.

31 Voir également Askie L, Ghersi D, Simes J. (2006), "Prospective registration of clinical trials", *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, voir p 237.

32 Les quatre phases successives des essais cliniques sont décrites dans le rapport introductif à l'avis n° 13 du juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme, émis par le Comité, comme suit (voir point B. Définitions) :

"La phase I consiste en une première administration du produit, en principe à un petit nombre de volontaires en bonne santé [ndlr : souvent des volontaires sains, mais ne pas toujours, par exemple, dans le cas des produits anticancéreux], 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."

33 Rapport du NIHR 2010, p. 83.

Voir également annexe 3, point 3. Champ d'application: "Les informations dont la section 4 prévoit l'inclusion dans la banque de données EudraPharm couvrent les essais cliniques des phases II, III et IV, (...)."

## L'Union Européenne (EMA)

Les protocoles des essais cliniques interventionnels avec médicaments qui tombent sous l'application de la Directive européenne 2001/20/CE, doivent être enregistrés prospectivement dans la base de données EudraCT. Début 2011, le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*<sup>34</sup>) a été lancé dans lequel l'Agence européenne des Médicaments (EMA) rend public plusieurs champs d'information de la base de données EudraCT. La Commission européenne décrit l'intérêt de cette démarche comme suit:

“Ces informations présentent une utilité potentielle pour les patients, le personnel de soins et les professionnels de la santé, qui peuvent être intéressés par les essais en cours et les essais déjà réalisés. En outre, une information plus transparente peut contribuer au développement de la recherche et garantir ainsi la conception d'essais de meilleure qualité, exigeant la participation d'un nombre moindre de patients et évitant tout double emploi inutile. L'industrie pharmaceutique, les milieux universitaires et scientifiques, ainsi que les instances de réglementation sont d'autres utilisateurs potentiels de ce type d'informations.”<sup>35</sup>

## Les Etats-Unis (FDA)

Aux Etats-Unis, il existe depuis février 2000 un registre public similaire de la *Food and Drug Administration* (FDA) où les essais cliniques sont enregistrés avant leur démarrage, voir [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

## L'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

L'Organisation mondiale de la Santé s'efforce elle aussi avec sa Plateforme internationale des registres des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP) de réaliser un relevé complet des essais cliniques dans le but de garantir une transparence et une validité accrues des connaissances scientifiques fondées sur les faits (*evidence-based*).<sup>36</sup> L'OMS définit également un essai clinique de façon plus large que la Directive européenne 2001/20/CE (voir également annexe 1, B.2.).

## Les Pays-Bas (CCMO)

À l'instar de la Belgique, les Pays-Bas disposent d'une législation nationale dont le champ d'application est plus vaste que celui de la directive européenne 2001/20/CE. Aux Pays-Bas, la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) collecte, via le portail <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>, les données des protocoles de recherche évalués par les comités d'évaluation médico-éthique (*Medisch-ethische toetsingscommissies*, METC) reconnus, ainsi que leurs décisions. Pour de nouvelles études qui à partir du 1<sup>er</sup> novembre 2009 sont soumises pour évaluation aux METC, les données de base de l'*Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier* (ABR-formulier, Formulaire d'enregistrement et d'évaluation général) sont automatiquement rendues publiques dès que ces données sont introduites en ToetsingOnline par le METC qui a évalué l'étude. A partir de 2010, une exception est prévue pour les études de phase-1 : les données de base du formulaire 'ABR' ne sont pas rendues publiques automatiquement après leur introduction par le METC

---

34 <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

35 Voir annexe 3, point 1. Introduction ; fin du deuxième alinéa.

36 Voir [www.who.int/ictrp/en](http://www.who.int/ictrp/en): “The mission of the WHO International Clinical Trials Registry Platform is to ensure that a complete view of research is accessible to all those involved in health care decision making. This will improve research transparency and will ultimately strengthen the validity and value of the scientific evidence base.”

concerné dans ToetsingOnline, mais six mois plus tard<sup>37</sup>. (voir annexe 1, C.)

#### La Belgique (le Comité consultatif de Bioéthique et l'AFMPS)

En Belgique, il existe actuellement deux sites Internet sur lesquels sont enregistrées des informations relatives aux essais cliniques (expérimentations), mais ils ne sont pas accessibles au public.

Le Comité consultatif de Bioéthique gère un site Internet sur lequel les comités d'éthique médicale (CEM) rendent compte annuellement de leurs activités a posteriori. Le titre et les caractéristiques des expérimentations soumises pour avis aux CEM sont ainsi notifiés. Il s'agit en l'occurrence tant d'expérimentations tombant sous le coup de la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, que d'expérimentations qui ne relèvent pas de son champ d'application. Les CEM rendent également compte des thèmes éthiques qu'ils ont abordés. Sur la base de ces données, le Comité consultatif de Bioéthique dresse un rapport annuel des activités des CEM. Ce rapport a posteriori ne comporte que les données agrégées.

Concernant les expérimentations tombant sous le coup de la loi belge mais qui ne sont pas des études cliniques interventionnelles avec médicaments telles que visées dans la directive européenne 2001/20/CE<sup>38</sup>, un numéro belge unique doit être demandé au préalable sur un site Internet géré par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS).

Les études cliniques interventionnelles de médicaments visées par la directive européenne<sup>39</sup> font obligatoirement l'objet d'un enregistrement prospectif dans la banque de données EudraCT à partir de laquelle un certain nombre de champs d'information sont ouverts à la consultation publique via le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*). Soulignons qu'un projet est en cours au sein de l'AFMPS en vue de développer un site Internet interactif<sup>40</sup> pour l'enregistrement et le suivi d'essais cliniques.

#### Les éditeurs (ICMJE)

Une initiative importante a également été prise dans le milieu de l'édition. En raison de la décision de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), en 2004, de ne plus accepter pour publication que les essais cliniques ayant fait l'objet d'un enregistrement prospectif<sup>41</sup> dans un registre public reconnu, une augmentation de plus de 70% du nombre des essais cliniques enregistrés a été observé en 2005.<sup>42</sup> (voir également annexe 1, B.4.)

#### L'industrie pharmaceutique (IFPMA)

L'industrie pharmaceutique reconnaît l'intérêt de fournir aux prestataires de soins de santé, aux patients et à d'autres un accès à l'information sur les essais cliniques tout en soulignant la nécessité de tenir compte, lors de cette divulgation d'informations, de la vie privée, des

---

<sup>37</sup> CCMO Jaarverslag 2010, p. 32 – page web: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF)

<sup>38</sup> En d'autres mots, toutes les expérimentations tombant sous l'application de la Loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, à l'exclusion des 'essais cliniques'.

<sup>39</sup> En d'autres mots, les essais cliniques comme définis dans la Loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

<sup>40</sup> Voir aussi la Circulaire n° 512 de l'AFMPS (2008), point 3: "Le site web interactif a pour objectif d'améliorer la communication entre les différents intéressés pour l'approbation d'une expérimentation (promoteur – commission dirigeante d'éthique – commission locale d'éthique – AFMPS)." – voir site web: [www.fagg-afmps.be/fr/items/circulaires/2002-2008/](http://www.fagg-afmps.be/fr/items/circulaires/2002-2008/)

<sup>41</sup> Tant l'ICMJE que l'OMS définissent l'enregistrement prospectif comme la consignation de l'essai clinique dans un registre avant le recrutement de la première personne impliquée dans la recherche.

<sup>42</sup> Rapport du NIHR 2010, p. 54 [avec référence à Zarin DA, Tse T, Ide NC. (2005), "Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005", *N Engl J Med* 2005; 353:2779987].

droits de propriété intellectuelle et du droit des contrats. (voir également annexe 1, B.7.)

### *Quelques observations*

L'enregistrement prospectif ne peut contribuer à plus de transparence dans la recherche scientifique que lorsque les données sont enregistrées complètement et qu'elles sont en outre significatives. Une étude réalisée sur 5% des essais cliniques enregistrés prospectivement entre juin 2008 et juin 2009 dans un registre faisant partie de l'*International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) de l'OMS, a montré que des données importantes font souvent défaut ou sont incomplètes ou vides de sens<sup>43</sup> (voir également annexe 1, point B.2.).

D'après le Rapport du NIHR de 2010, de tels registres ne deviennent utiles que lorsque les données sont reprises par des auteurs de *systematic reviews* et de méta-analyses dans leurs stratégies de recherche et peuvent être comparées avec leurs résultats<sup>44</sup>. Il est alors possible de dépister de manière efficace les essais cliniques pour lesquels aucun résultat de la recherche n'est connu et la raison peut en être déterminée (encore en cours, clôture prématurée, ...) <sup>45</sup> ou les résultats publiés peuvent être vérifiés à partir de l'hypothèse de recherche préalable et des *primary/secondary outcomes* décrits dans le protocole, ou avec les données d'études complètes.

### *Quelques conclusions*

Une première étape indispensable pour prévenir la sous-notification ou le biais de publication des résultats de la recherche consiste à tendre vers un enregistrement prospectif mondial des essais cliniques - dans leur définition la plus large et en ce y compris la recherche de base. Cet enregistrement ne pourra réellement contribuer à plus de transparence que si les données enregistrées sont complètes et significatives, et qu'elles sont également tenues à jour. Il ressort en outre de l'initiative de l'ICMJE que l'enregistrement prospectif ne devient effectif que s'il est contraignant.

## 1.3. Publication de tous les résultats de la recherche

Un enregistrement prospectif soigneux d'essais cliniques ne suffit pas à lui seul à garantir la transparence de la recherche scientifique. Il faut également que les résultats de la recherche soient et restent accessibles en permanence et que leur conservation soit idéalement confiée à une instance indépendante.

Idéalement, tous les essais cliniques devraient être enregistrés dans des registres publics dès leur démarrage. Ensuite, tous les résultats de la recherche devraient aussi y être consignés. Toute nouvelle étude poursuit, en effet, les recherches effectuées antérieurement.

L'industrie pharmaceutique reconnaît l'intérêt de l'enregistrement préalable ou prospectif des essais cliniques, mais émet des réserves quant aux informations sensibles à la concurrence<sup>46</sup>. S'agissant de la publication des résultats de la recherche, l'industrie pharmaceutique se montre encore plus prudente et s'en tient encore pour l'heure à la publication des résultats des essais de phase IV et, par extension, des essais de phase III

---

43 Viergever RF, Ghersi D. (2011), "The quality of registration of clinical trials", PLoS ONE, February 2011 6(2), e14701, pp. 1-8 - page web :

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014701>

44 Rapport du NIHR 2010, p. 83.

45 Rapport du NIHR 2010, p. 56.

46 Voir annexe 1, B.2.: L'industrie pharmaceutique oppose des objections à la publication prospective d'informations sur les champs d'information 10, 13, 17, 19 et 20, mais l'OMS s'en tient à l'enregistrement et à la publication prospectifs de tous ces points. Les champs d'information en question sont: 10. Scientific Title - 13. Intervention(s) - 17. Target Sample Size - 19. Primary Outcome(s) - 20. Key Secondary Outcomes.

(voir annexe 1, B.7.). L'industrie souligne aussi, à juste titre, l'importance de la protection du droit de propriété intellectuelle et du droit des contrats. Une communication prématurée de résultats de la recherche, p.ex. avant que la prise d'un brevet ne soit réglée, risque de faire perdre à une entreprise un avantage concurrentiel important.

Pour arriver à une plus grande transparence de la recherche scientifique, Spielmans et Parry<sup>47</sup> suggèrent dans leur article qu'il y a lieu de promouvoir un meilleur accès à l'ensemble des résultats 'bruts' de la recherche (*raw data*). Les registres d'essais cliniques dans lesquels les protocoles sont enregistrés au préalable n'ont pas résolu le problème de la sous-notification ou de la notification sélective. Les éditeurs, les pairs évaluateurs, etc. devraient idéalement vérifier que les données publiées correspondent aux résultats de la recherche 'bruts' et au protocole enregistré auparavant. Les rapports qui sont transmis aux instances de régulation comme la FDA devraient aussi être rendus publics car on constate souvent des divergences entre les données y rapportées et celles qui sont publiées dans les revues médico-scientifiques.<sup>48</sup>

Non seulement les sociétés pharmaceutiques, mais aussi les éditeurs ont des intérêts commerciaux qui doivent être mis en balance avec les avantages d'un large accès à des données précises pour la science. C'est ainsi que les éditeurs souhaitent eux aussi pouvoir contrôler la diffusion des résultats de la recherche (voir annexe 1, B.4., not. règle d'Ingelfinger) et qu'ils indiquent la nécessité d'évaluations par les pairs<sup>49</sup> comme garantie de qualité. D'ailleurs, ils privilégient aussi la publication d'essais cliniques assortis de résultats 'positifs'<sup>50</sup>.

Spielmans et Parry évoquent dans leur article une solution possible imaginée par Richard Smith, un ancien éditeur du *British Medical Journal*. Sa proposition consiste à ne plus publier les protocoles d'études et leurs résultats que dans un registre en ligne, et à ne publier que des articles qui discutent de la validité de ces études dans les périodiques scientifiques. Cette solution peut certes paraître curieuse, mais d'après les deux auteurs, il n'est guère prouvé que l'évaluation par les pairs débouche sur une notification nettement meilleure des résultats de la recherche.<sup>51</sup>

Dans ce contexte, le Rapport du NIHR 2010 fait remarquer que la publication électronique offre la possibilité d'un espace de publication illimité de sorte que davantage d'informations et de données pourraient être rendues accessibles. Les études pourraient ainsi être jugées sur leur conception et leur méthodologie, en plus de la pertinence immédiate des résultats au regard de la pratique. Les éditeurs de revues électroniques pourraient également encourager la publication d'études aux résultats négatifs ou non significatifs.<sup>52</sup>

Enfin, on peut affirmer que la transparence est également indispensable pour dépister la fraude scientifique, comme la rétention volontaire de résultats négatifs ou la déformation de

---

47 Spielmans GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents". *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010( 7), pp. 13-29 - voir page web: [i.bnet.com/blogs/spielmans-parry-ebm-to-mbm-jbioethicinqu-2010.pdf](http://i.bnet.com/blogs/spielmans-parry-ebm-to-mbm-jbioethicinqu-2010.pdf)

48 Idem, voir pp. 25-26.

49 Rapport du NIHR 2010, pp. 51-52.

50 Spielmans GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents". *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010(7), pp. 13-29, voir p. 26.

51 Idem, voir p. 26 [avec référence à Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. (2007) "Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2].

52 Rapport NIHR 2010, pp. 52-53.

Voir également Chalmers I. "Underreporting research is scientific misconduct, version abrégée dans *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press 2003, pp. 411-414, voir pp. 413-414.

Voir également Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, pp. 32-33, voir p. 33.  
Page web: [onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full).

données de la recherche.

### *Initiatives existantes, points de vue et lignes directrices existants*

Suit ici aussi un aperçu non exhaustif d'un certain nombre d'initiatives et de points de vue/lignes directrices existant au niveau international et européen pour promouvoir la publication de résultats de la recherche. Certaines d'entre elles sont abordées de façon plus exhaustive à l'annexe 1.

#### Les Etats-Unis (FDA)

Comme mentionné plus haut, il existe aux États-Unis depuis février 2000 un registre public dans lequel les essais cliniques sont enregistrés avant leur démarrage. En 2007, le *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007* (27 septembre 2007) a élargi ce registre en y ajoutant la consignation des résultats de ces essais cliniques. (voir également annexe 1, B.1.) En outre, en 2011, un sous-comité de la *US Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*, à savoir l'« *International Research Panel* », a notamment recommandé<sup>53</sup> que les états envisagent de rendre l'enregistrement de toutes les études de recherche comportant un risque plus que minimal et la publication de leurs résultats obligatoires. De même, une transparence accrue et un contrôle plus étroit de la recherche sont nécessaires pour pouvoir imputer aux chercheurs et aux institutions de recherche la responsabilité de la violation de règles, normes, etc.

#### L'Union européenne (EMA)

Comme mentionné aussi précédemment, l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a lancé, le 22 mars 2011, le Registre des essais cliniques (<https://www.clinicaltrialsregistre.eu>) dans lequel sont rendus publics des champs d'information des protocoles ayant fait l'objet d'un enregistrement prospectif dans la base de données EudraCT. Provisoirement, la consultation publique des résultats de tous les essais cliniques enregistrés n'est pas encore possible, mais d'après un projet de texte de la Commission européenne du 1<sup>er</sup> juin 2010<sup>54</sup> qui a été soumis à une consultation publique, tel en est bien le but<sup>55</sup>. Pour les essais cliniques, il est proposé que les résultats soient communiqués à l'EMA au plus tard douze mois après la fin de l'essai – qu'il ait été achevé comme prévu ou qu'il ait été prématurément interrompu – en sorte que l'EMA puisse reprendre les résultats dans la base de données EudraCT. Pour les essais pédiatriques, ce délai est ramené à six mois. Les résultats devraient également être accessibles au public via le Registre des essais cliniques dans les cinq jours ouvrables après qu'un jeu de données valide ait été communiqué à l'EMA (voir plus loin, annexe 1, A.2.).

Fin 2011, le coup d'envoi du projet OPEN cofinancé par la Commission européenne (7<sup>ème</sup> programme-cadre) a été donné. Ce projet d'une durée de 24 mois court du 1<sup>er</sup> novembre 2011 au 31 octobre 2013. Il a pour objectif principal d'examiner les possibilités de parer à la sous-notification de résultats négatifs (« to Overcome the failure to Publish nEgative fiNdings »). Les partenaires, les objectifs et résultats visés et les différents lots (*work packages*) sont décrits sur le site Internet [www.open-project.eu](http://www.open-project.eu). Ainsi, dans le quatrième lot, il sera procédé à une évaluation de la politique et des procédures des comités

---

53 "US commission recommends increased protection for people in research after reviewing 1940s syphilis study", *BMJ* 2011; 343.d5577 (publié le 2 septembre 2011) - version originale:

"Greater transparency and monitoring of research are needed to hold investigator and institutions responsible and accountable for violations of rules, standards and practices. Governments should consider requiring all research involving more than minimal risk to be registered and results reported".

54 Document du 1er juin 2010 portant la référence SANCO/C/8/SF D(2010) 326416: Implementing technical guidance - List of fields for result-related information to be submitted to the 'EudraCT' clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft - submitted for public consultation. Voir page web: [http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical\\_guidance\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf)

55 Le développement de ce registre se fera progressivement.



d'éthique médicale en matière de prévention du biais de publication.<sup>56</sup>

Le Conseil de l'Europe (Convention européenne sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine)

Dans le Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, le Conseil de l'Europe consacre aussi un article à la disponibilité des résultats de la recherche. Les principes en ont été développés plus avant dans le guide publié récemment à l'intention des membres des comités d'éthique qui évaluent des protocoles. Dans ce guide, le Conseil de l'Europe aborde également le rôle de ces comités en ce qu'ils doivent veiller à ce que les résultats de la recherche soient rendus publics. Nous y reviendrons plus en détail au point 2 concernant le 'Rôle des comités d'éthique médicale'.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Au sein de l'Organisation Mondiale de la Santé, un groupe de travail est arrivé à la conclusion suivante (voir plus loin annexe 1, B.2.) (traduction):

"Les résultats de tous les essais cliniques doivent être rendus publics".<sup>57</sup>

La Déclaration d'Helsinki du *World Medical Association* (WMA)

Comme déjà mentionné, dans la sixième version de la Déclaration d'Helsinki (Séoul, octobre 2008), l'article 30 insiste sur l'intérêt de la transparence complète dans la publication des résultats de la recherche clinique et spécifie que les auteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques en ce qui concerne la publication des résultats de recherche.<sup>58</sup>

Les organisations scientifiques

Le "Code d'éthique de la recherche scientifique en Belgique"<sup>59</sup> est une initiative commune de l'Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux Arts de Belgique, l'Académie Royale de Médecine de Belgique, la Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten et la Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, soutenue par le SPP Politique scientifique. Ce code explicite les grands principes d'une pratique scientifique éthiquement justifiée.

Les organisations scientifiques européennes soulignent également la nécessité de rendre publics tous les résultats des essais cliniques et de développer à cet effet des bases de données intégrées pour la recherche clinique (voir annexe 1, B.5 et B.6).

Le groupe CONSORT est un réseau international dont font partie des chercheurs (*trialists*), méthodologistes et rédacteurs de revues médicales spécialisées. Ce groupe a élaboré une déclaration - le *CONSORT-statement* le plus récent date de 2010 - dans laquelle est formulé un ensemble minimal de recommandations fondé sur des données probantes (*evidence-based*) pour la notification d'essais cliniques randomisés (ECR) ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)). Le projet EQUATOR est également né de ce groupe en 2006. Il vise l'amélioration de la fiabilité et de la valeur de la littérature de recherche médicale en promouvant une notification transparente et précise des études. Le réseau EQUATOR a été officiellement inauguré en 2008 à Londres ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)). Cette organisation faitière regroupe des chercheurs, des rédacteurs de revues médicales spécialisées, des pairs évaluateurs, des

---

<sup>56</sup> "Work Package 4: Evaluation of policies and procedures of research ethics committees to prevent and monitor publication bias."

<sup>57</sup> Version originale : "The findings of all clinical trials must be made publicly available".

<sup>58</sup> Pour plus de détails, voir point 1.1. Sous-notification des résultats de la recherche - Quels acteurs sont concernés?

<sup>59</sup> Voir [www.belspo.be/belspo/organisation/publ/Eth\\_code\\_fr.stm](http://www.belspo.be/belspo/organisation/publ/Eth_code_fr.stm)

développeurs de lignes directrices relatives à la rédaction de rapports (*developers of reporting guidelines*), des organes de financement de la recherche (*research funding bodies*), bref toutes les personnes qui ont intérêt à promouvoir la qualité de la recherche et des publications sur la recherche.

On remarque, également, qu'en 2002, la revue en ligne en libre accès *Journal of Negative Results in Biomedicine*, a été introduite (*open access peer-reviewed online journal*).<sup>60</sup>

#### *Quelques conclusions*

De nombreuses instances perçoivent l'intérêt de rendre accessibles tous les résultats de la recherche: non seulement les résultats généralement 'positifs' qui sont publiés dans les revues scientifiques, mais aussi les résultats non significatifs ou négatifs, ou l'ensemble des résultats de la recherche 'bruts' (*raw data*). Une transparence complète des découvertes scientifiques s'avère également nécessaire si l'on veut promouvoir une médecine réellement fondée sur les faits (*evidence-based*). Face à cet intérêt, il faut aussi compter toutefois avec les intérêts commerciaux et économiques réels de l'industrie pharmaceutique, notamment. Toutefois, de plus en plus d'initiatives sont prises qui visent à réaliser une transparence complète des résultats de la recherche.

---

60 Rapport du NIHR 2010, p. 53.

Voir aussi page web: [www.jnrbm.com](http://www.jnrbm.com): "*Journal of Negative Results in BioMedicine is an open access, peer-reviewed, online journal that promotes a discussion of unexpected, controversial, provocative and/or negative results in the context of current tenets.*"

## 2. Rôle des comités d'éthique médicale

Dans le cadre de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation menée sur l'homme, un comité d'éthique médicale peut-il/doit-il vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – tant positifs, négatifs que non significatifs – seront publiés ou rendus publics? Telle est la demande d'avis reformulée par le Comité.

Le Conseil de l'Europe et la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) se sont récemment penchés sur cette question.

### 2.1. Guide du Conseil de l'Europe destiné aux *Comités d'éthique de la recherche* (CER) <sup>61</sup>

Le Conseil de l'Europe a publié le 7 février 2011 un guide destiné aux membres des comités d'éthique de la recherche (CER). L'article 28 du Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, indique déjà qu'à la fin d'une recherche il convient de dresser un rapport ou un résumé à transmettre au comité d'éthique ou aux autorités compétentes.

Le guide vise avant tout les études interventionnelles menées sur l'homme. Cependant, on peut supposer que certains points comme l'accès aux résultats de la recherche sont pertinents pour tous les projets de recherche biomédicale et scientifique où l'homme est impliqué.<sup>62</sup>

Le guide distingue trois stades de la recherche<sup>63</sup>. Ci-dessous, quelques recommandations du guide sont brièvement comparées aux dispositions de la directive européenne 2001/20/CE en matière des études interventionnelles avec des médicaments et de la loi belge du 7 mai 2004 relatif à l'expérimentation sur la personne humaine<sup>64</sup>.

#### **a. Avant le début de la recherche**

Le Guide indique que les CER doivent évaluer l'acceptabilité sur le plan éthique des projets de recherche biomédicale (« leur objectif principal »).

#### **b. Pendant la recherche**

Selon le Guide, les CER devraient assurer le suivi des projets de recherche qu'ils ont approuvés et peuvent avoir besoin de les réexaminer en raison de nouveaux et des nouvelles connaissances pertinentes acquises au cours de la recherche.

#### **c. Après la recherche**

Le Guide stipule que le rôle des CER dans ce stade est encore assez limité :

“Le rôle des CER, une fois la recherche terminée, est actuellement limité [...]. Il est généralement considéré que ce n'est pas pendant cette période que le recours à l'expertise des CER est la plus importante. En outre, les CER ont rarement la compétence légale, le temps et autres ressources pour fonctionner efficacement à cet effet.”

Cependant, il est indiqué dans le Guide que les CER devraient également vérifier si une

---

61 Voir également annexe 1, B.3. et la page web:  
[www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)\\_fr.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_fr.pdf)

62 Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche, 1. Le guide : un outil pour les membres des Comités d'éthique de la recherche (CER), 2ième alinéa.

63 Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche, 5.A.1. Rôles et activités des CER dans le processus de recherche.

64 Cette loi transpose les dispositions de la directive européenne 2001/20/CE.

notification transparente a été dressée à propos des résultats des projets de recherche qu'ils ont examinés:

“Une autre obligation éthique des chercheurs ou des promoteurs de la recherche est de rendre les conclusions de la recherche accessibles au public en les publiant de façon complète et par un moyen adéquat. Parfois, les résultats de la recherche, en particulier « les résultats négatifs » sont supprimés; de telles publications biaisées sont non seulement contraires aux exigences scientifiques et éthiques mais ont également porté préjudice à des patients, par exemple lorsque des effets indésirables ont été dissimulés. Même si plusieurs mécanismes ont été mis en place afin d'améliorer la transparence des rapports d'information sur la recherche, par exemple, l'obligation de pré-enregistrement de tout essai clinique portant sur des médicaments, dans une base de données publique avant le début des essais (voir Chapitre 6 - Examen indépendant d'un projet de recherche par un CER), les CER peuvent encore aider à être attentif à cette question importante lorsqu'il s'agit des projets de recherche qu'ils ont examinés et qui sont terminés.”

La loi belge précise que la fin d'une expérimentation doit être communiquée au comité d'éthique médicale qui avait émis un avis positif à son propos. Dans le cas d'une étude interventionnelle avec des médicaments, la fin doit également être communiquée à l'autorité compétente nationale (l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé). La fin de l'étude est, dans ce cas, également reprise dans la base de données EudraCT. Dans le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*), on indique également par protocole si l'étude est en cours ou terminée. Ni la loi belge, ni la directive européenne ne prévoient une publication obligatoire des résultats de la recherche. Comme il en a déjà été fait mention sous le point 1.3., l'intention à terme est toutefois de reprendre également dans la base de données EudraCT les résultats de la recherche d'essais cliniques enregistrés à titre prospectif dans cette même base de données et de les rendre publics partiellement via le Registre d'essais cliniques (*Clinical Trials Register*).

Le chapitre 6 du guide se penche sur le contenu d'un **examen indépendant d'un projet de recherche par un CER**. Dans le point 6.C, il s'agit des informations à fournir au CER et à examiner par ce dernier. Parmi ces informations, on y trouve e.a. les résultats de la recherche (6.C.20) pour lesquels les recommandations suivantes sont formulées :

- **mise à disposition du CER et des participants des résultats de la recherche :**

“[...] lorsque la recherche est terminée, les chercheurs doivent présenter au CER un rapport ou une synthèse des résultats obtenus. C'est aussi à ce stade que les chercheurs devraient confirmer leurs propositions initiales concernant la publication des résultats dans des journaux scientifiques ou leur communication publique par d'autres moyens.

Les conclusions générales de la recherche devraient être rendues accessibles à tout participant qui le souhaite, sous une forme compréhensible. Si la communication de ces informations doit aussi respecter les intérêts de tiers, comme le promoteur de la recherche ou les chercheurs eux-mêmes, ceci ne devrait pas constituer un argument pour priver le participant de son droit légitime de connaître le résultat de la recherche à laquelle il a participé. Toutefois, un délai raisonnable peut être acceptable.”

Ni la directive européenne ni la loi belge ne mentionnent expressément qu'à la fin de l'expérimentation (qui doit toutefois être communiquée), les résultats doivent également être mis à la disposition du comité d'éthique médicale qui a émis un avis favorable pour le projet de recherche ou de l'autorité compétente dans le cas d'une étude interventionnelle avec des médicaments (AFMPS) ou aux participants à l'essai.

Comme nous l'avons déjà mentionné, un projet de texte de la Commission européenne propose de rendre à l'avenir les résultats d'essais cliniques publics via le Registre des essais cliniques (*Clinical Trials Register*) au plus tard douze mois après la fin de l'essai – qu'il ait été achevé ou qu'il ait été prématurément interrompu. Pour les essais pédiatriques, ce délai est

ramené à six mois (voir annexe 1, A.2.).

- **publication des résultats de la recherche à des fins scientifiques et soins de santé:**  
(extrait du Guide du Conseil de l'Europe)

“Il est important de rendre publics les résultats de la recherche, que l'hypothèse de recherche ait été confirmée (résultat positif) ou infirmée (résultat négatif) ou bien encore que ces résultats ne permettent pas de parvenir à une conclusion.”  
[...]

Le Protocole additionnel à la Convention d'Oviedo relatif à la recherche biomédicale fait obligation aux chercheurs de soumettre au CER, à la fin de l'étude, un rapport ou un résumé. Dans l'hypothèse où l'étude prend fin de façon prématurée, un rapport qui inclut les raisons de cet arrêt, devrait être également soumis au CER. Le Protocole requiert, par ailleurs, une publication des résultats dans un délai raisonnable, ainsi que la communication des conclusions de la recherche aux participants qui en font la demande. Le CER doit donc disposer d'éléments lui permettant de s'assurer que les chercheurs ont défini une politique de publication, qu'ils ont discuté avec tout promoteur extérieur afin de ne pas être empêchés de publier les résultats, en raison d'obligations contractuelles. Un délai raisonnable pour la publication est acceptable, afin de ne pas porter préjudice à une demande de brevet. Toutefois, cet argument ne devrait pas constituer un prétexte à une rétention illimitée des résultats.

Des inquiétudes particulières se sont exprimées quant à la publication de résultats de recherche relatifs à de nouveaux traitements potentiels, biaisés en raison notamment de la dissimulation de résultats «défavorables». Afin de contrecarrer cette pratique et de veiller à ce que les résultats soient publiés, les chercheurs devraient enregistrer tous les projets de recherche, avant le début de la recherche, dans un registre accessible au public. Les membres des CER peuvent encourager cet effort de transparence en conditionnant leur avis positif sur l'acceptabilité du projet de recherche sur le plan éthique, à cet enregistrement. Si la législation nationale ne permet pas que l'avis soit conditionné à une telle demande, le CER devrait tout de même utiliser sa position pour demander que l'ensemble des résultats soit rendu public.”

Ni la directive européenne 2001/20/CE, ni la loi belge du 7 mai 2004 ne mentionnent expressément qu'un comité d'éthique médicale est compétent pour contrôler la politique en matière de publication concernant un projet de recherche. Aux Pays-Bas, cette disposition est toutefois prévue.

## 2.2. Directive de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*)

La Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek, CCMO*) a publié le 13 novembre 2008 la directive « Évaluation du contrat de recherche » (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) à l'intention des comités d'évaluation médico-éthique (*Medisch-ethische toetsingscommissies, METC*), qui est entrée en vigueur en 2009. En 2010, cette directive a fait l'objet d'une évaluation qui a été suivie, le 30 août 2011, de la directive « Évaluation du contrat de recherche » révisée<sup>65</sup>. L'article 3 est devenu l'article 4 dans lequel le point c a été remanié et le point d, ajouté.

---

65 Directive révisée de la CCMO « Évaluation du contrat de recherche » du 30 août 2011: [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF)

(directive initiale de la CCMO « Évaluation du contrat de recherche » du 13 novembre 2008 : [www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads\\_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf](http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf))

(traduction libre<sup>66</sup>)

**“Article 4**

Le contrat ne peut pas reprendre de limitations déraisonnables en matière de publication des résultats de la recherche. Par limitations déraisonnables, le législateur entend dans tous les cas :

- a. la condition selon laquelle la publication n’est autorisée qu’après approbation du promoteur ou de l’investigateur;
- b. un droit du promoteur ou de l’investigateur d’interdire la publication par un autre sans donner de motivation ou en donnant une motivation qui ne compense pas l’importance de la publication des données ;
- c. une interdiction de publication des données ou d’une partie d’entre elles à condition que la publication envisagée soit soumise à l’autre partie quand le délai d’application de cette interdiction excède nonante jours, sous réserve de conditions particulières qui peuvent justifier un délai plus long ;
- d. une interdiction ou des limitations en matière de publication des données ou d’une partie d’entre elles qui se prolongent au-delà de douze mois après la fin de la recherche en l’absence de publication des résultats ;
- e. un droit exclusif de publication du promoteur ou de l’investigateur à moins que cela ne soit pas considéré comme déraisonnable dans une situation donnée.”

Cet article est assorti du commentaire suivant: (traduction libre)

“La directive constate [...] que des limitations déraisonnables en matière de publication sont inacceptables [...]. Les parties au contrat sont évidemment libres de convenir des modalités de publication pour autant qu’il soit postulé, au point de départ, que les données seront rendues publiques et que l’une des parties ne voit pas ses possibilités de publier elle-même les résultats déraisonnablement limitées. Pourra ainsi être considérée comme raisonnable la limitation selon laquelle on attendra, dans le cas d’une recherche multicentrique, la publication centrale de toutes les données avant que des centres individuels de chercheurs

---

66 Version originale :

*“Artikel 4*

*In de overeenkomst mogen geen onredelijke beperkingen zijn opgenomen ten aanzien van de openbaarmaking van de resultaten van het onderzoek. Als onredelijke beperkingen worden in elk geval opgevat:*

- a. de voorwaarde dat openbaarmaking alleen is toegestaan na goedkeuring door de verrichter of uitvoerder;*
- b. een recht van de verrichter of uitvoerder om openbaarmaking door de ander te verbieden zonder opgaaf van redenen of onder opgaaf van redenen die niet opwegen tegen het belang van openbaarmaking van de gegevens;*
- c. een verbod op openbaarmaking van de gegevens of een deel daarvan onder de voorwaarde dat de voorgenomen openbaarmaking aan de andere partij moet worden voorgelegd, wanneer de termijn waarvoor dit verbod geldt meer dan negentig dagen is, behoudens bijzondere omstandigheden die een langere termijn kunnen rechtvaardigen;*
- d. een verbod op of beperkingen ten aanzien van openbaarmaking van de gegevens of delen daarvan dat voortduurt nadat twaalf maanden zijn verstreken na beëindiging van het onderzoek en publicatie van de resultaten is uitgebleven;*
- e. een alleenrecht op openbaarmaking van de verrichter of uitvoerder, tenzij dat in de gegeven omstandigheden als niet onredelijk moet worden beschouwd.”*

La distinction entre « verrichter » et « uitvoerder » est définie à l’article 1er de la loi néerlandaise du 26 février 1998 réglementant la recherche médico-scientifique sur l’homme (*Wet houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, WMO*), telle que revue le 1er mars 2006 :

(verrichter) « f. celui qui accomplit la recherche scientifique : personne, entreprise, institution ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, de la gestion ou du financement de la recherche scientifique », ce qui correspond avec la définition de ‘promoteur’ dans la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine ;

(uitvoerder) « g. celui qui exécute la recherche scientifique : médecin ou personne visée à l’article 3, e, responsable de l’exécution de la recherche scientifique sur un site donné. Si l’exécution effective est confiée à un salarié ou un autre auxiliaire, celui qui utilise cette personne est réputé être celui qui exécute la recherche scientifique », ce qui correspond avec la définition de ‘investigateur’ dans la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine .

Version originale:

*“f. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;*

*g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert.”*

ne publient leurs résultats, pour autant que la publication centrale intervienne dans un délai raisonnable. Un délai de plus de 12 mois sera à cet égard considéré comme déraisonnable. Un promoteur peut également stipuler que les publications envisagées des chercheurs soient tout d'abord soumises au promoteur de sorte qu'il puisse y réagir dans un délai raisonnable ou ait par exemple l'occasion d'introduire des demandes de brevet. Il importe que les parties parviennent à résoudre d'éventuelles divergences de vues en concertation et qu'aucune des parties concernées n'ait un droit de veto."

La CCMO néerlandaise confie ainsi expressément aux comités d'évaluation médico-éthique (METC) la tâche de vérifier si les conventions de recherche ne contiennent pas de limitations déraisonnables concernant la publication des résultats de la recherche.

En outre, il est visé dans la même directive de limiter l'interruption prématurée des projets de recherche scientifique (article 3) dans la mesure où, dans le cadre de ces projets, des sujets d'expérience ont déjà été soumis à des interventions expérimentales.

Ou, pour reprendre les termes utilisés par la CCMO dans son rapport annuel 2010 (p. 42): (traduction libre)

"La directive vise à contrôler l'intérêt de la publication des résultats de la recherche et à prévenir la cessation prématurée de la recherche pour des raisons non médico-scientifiques. En effet, dans cette éventualité, les sujets d'expérience inclus jusque-là pourraient avoir participé à une recherche clinique pour rien."<sup>67</sup>

On peut conclure que les Pays-Bas sont des pionniers qui sont à l'avance des initiatives et développements européens. Alors que les données essentielles des protocoles de recherche relevant de la loi médico-scientifique (loi 'WMO'- *medisch-wetenschappelijk onderzoek*) pouvaient déjà être consultées par le public dès 2009 (<https://ToetsingOnline.ccmo.nl>), cette possibilité n'existe pour les protocoles de recherche repris dans la base de données EudraCT que depuis le 22 mars 2011. Il convient aussi de remarquer dans ce cadre que le domaine d'application de la loi néerlandaise est plus vaste que celui de la directive européenne 2001/20/CE, ce qui constitue un point de confluence avec la loi belge. Jusqu'à ce jour, aucun résultat n'a été inclus dans le registre public ToetsingOnline, mais à l'avenir, la CCMO entend bien en enregistrer un résumé. (voir annexe 1, C.).

La CCMO vise de la sorte la transparence tant de la recherche médico-scientifique que de son évaluation (éthique).<sup>68</sup>

### *Quelques conclusions*

Les initiatives prises tant par le Conseil de l'Europe que par la CCMO néerlandaise révèlent une tendance à conférer aux comités d'éthique médicale le pouvoir d'évaluer, lors de l'approbation de protocoles, le caractère raisonnable de la politique de publication concernant les résultats de la recherche. Les CEM devraient également pouvoir assurer le suivi de la publication des résultats de la recherche.

---

67 Version originale:

"De richtlijn beoogt het bewaken van het belang van openbaarmaking van de onderzoeksresultaten en het voorkomen van voortijdige beëindiging van onderzoek om niet-medisch-wetenschappelijke redenen. Dit kan immers tot gevolg hebben dat tot dan toe geïncludeerde proefpersonen voor niets hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek."

68 CCMO Jaarverslag 2010 : résumé p. 6.

## 3. Point de vue général et recommandations

### 3.1. Contexte

Le biais de publication ou la sous-notification de résultats de la recherche – en particulier, de ceux qui sont négatifs – constitue une problématique complexe dans laquelle interviennent différents acteurs.

Cette dernière décennie a vu se développer plusieurs initiatives visant à promouvoir la transparence et, partant, l'intégrité, de la recherche scientifique.

Les registres publics dans lesquels les protocoles font l'objet d'un enregistrement prospectif offrent la possibilité de suivre l'exécution d'essais cliniques et d'en observer/rechercher les résultats. On constate certes une réticence de la part de l'industrie pharmaceutique à communiquer des informations issues de protocoles concernant les phases précoces de la recherche. Il peut en effet s'agir d'informations sensibles sous l'angle de la concurrence.

Un enregistrement prospectif adéquat dans des registres publics ne suffit pas à lui seul à garantir la transparence de la recherche scientifique. Les résultats de la recherche doivent eux aussi être rendus accessibles. L'industrie pharmaceutique est également partisane de transparence tout en insistant sur l'indispensable protection du droit de propriété intellectuelle, du droit des contrats, etc.

Dans notre pays, il n'existe pas à ce jour de registres publics dans lesquels les protocoles font l'objet d'un enregistrement prospectif. Soulignons cependant que toutes les études cliniques interventionnelles avec médicaments doivent être enregistrées dans la banque de données européenne EudraCT avant leur commencement. Depuis début 2011, une partie des informations de cette banque de données est ouverte à la consultation publique via le Registre des essais cliniques ou <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Les résultats de la recherche proprement dits ne figurent pas encore dans la banque de données européenne mais comme le révèle un projet de texte de la Commission européenne, le but est effectivement d'y enregistrer également les résultats à l'avenir. L'Agence européenne des Médicaments (EMA) suit en cela, avec quelque retard, les initiatives de la FDA américaine qui, depuis 2007, enregistre tous les résultats dans le registre public [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

En ce qui concerne les comités d'éthique médicale, le Guide du Conseil de l'Europe (2010) à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche, formule les recommandations suivantes : une fois leur recherche terminée, les chercheurs doivent (1) transmettre un rapport ou une synthèse de leurs conclusions au comité d'éthique qui a initialement évalué la recherche, et (2) confirmer leurs propositions initiales concernant la publication des résultats dans des journaux scientifiques ou leur communication publique par d'autres moyens. Afin de contrecarrer la publication de résultats de recherche biaisés, il est recommandé de subordonner l'approbation éthique par les comités d'éthique à un enregistrement prospectif du protocole dans un registre public. Ces comités devraient en outre toujours demander que l'ensemble des résultats de la recherche soit rendu public.

Aux Pays-Bas, la directive « Évaluation du contrat de recherche » (*Richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'*) est en vigueur depuis 2009. Selon cette directive, la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) charge les comités d'évaluation médico-éthique (METC) de vérifier si les protocoles ne contiennent pas de restrictions déraisonnables à l'égard de la publication des résultats de la recherche.

Dans ce contexte, le Comité consultatif de Bioéthique formule ci-après tout d'abord son point de vue général concernant la publication des résultats des recherches. Suivent quelques recommandations en réponse à la demande concrète d'avis qui a été reformulée comme suit :

Un comité d'éthique médicale (CEM) peut-il/doit-il, lors de l'examen éthique d'un protocole relatif à une expérimentation sur l'homme, vérifier de quelle manière les résultats de la recherche – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – seront publiés ou rendus publics?



### 3.2. Point de vue général concernant la publication des résultats des recherches

Le Comité consultatif de Bioéthique estime que la publication dans la mesure du possible de tous les résultats des recherches scientifiques menées sur l'homme – qu'ils soient positifs, négatifs ou non significatifs – relève du devoir éthique.

Par leur participation volontaire à une expérimentation, les sujets qui se soumettent à l'expérience – tant les volontaires sains que les patients – contribuent en effet au développement des connaissances scientifiques, ce qui doit bénéficier à l'ensemble de la communauté. Quelle que soit l'origine (communauté et/ou autres promoteurs) des moyens mis en œuvre pour la recherche scientifique sur l'homme, les résultats des expérimentations sur l'homme doivent être rendus publics, ne serait-ce qu'en raison du fait que les expérimentations sont pratiquées sur l'homme. Par ailleurs, lorsque la communauté met à disposition des moyens de recherche, il va sans dire qu'elle a aussi droit à la publication des résultats de la recherche. Les choix et les décisions en termes d'économie de la santé s'appuient également sur des résultats scientifiques. Une déformation de ces résultats peut conduire à des décisions stratégiques moins opportunes et donc avoir des conséquences, notamment économiques (financement inadéquat, gaspillage, etc.), pour l'ensemble de la société.

Il y a lieu d'observer ici que le terme 'rendre public' ('openbaar maken'/'to make publicly available') a un sens plus large que 'publier' ('publiceren'/'to publish').

### 3.3. Recommandations

#### a. Recommandation relative aux moyens des comités d'éthique médicale : une condition préalable

Dans ce cadre, le Comité renvoie à la remarque qu'il a formulée dans le rapport introductif à l'avis n° 13 du 9 juillet 2001 relatif aux expérimentations sur l'homme, point E, 4, c, fin du deuxième paragraphe: « des moyens réels (secrétariat, personnel) doivent être attribués aux comités d'éthique existants et un programme de formation doit être développé progressivement ».

Le Comité rappelle ici son plaidoyer. Un développement éventuel des missions des comités d'éthique médicale doit s'accompagner d'un appui professionnel accentué de ces comités afin qu'ils puissent s'acquitter correctement de leurs tâches. C'est également une condition préalable à la recommandation suivante.

#### b. Recommandation relative à l'évaluation éthique et au suivi des protocoles par les comités d'éthique médicale

Le Comité consultatif de Bioéthique recommande aux autorités belges, à l'exemple de la Commission centrale néerlandaise pour la recherche avec intervention sur les êtres humains (*Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek*, CCMO), de confier aux comités d'éthique médicale la mission de contrôler les protocoles au regard de la politique prévue pour la publication des résultats de la recherche. Cela implique :

- qu'un protocole devrait contenir des informations claires quant aux modalités selon lesquelles les résultats de la recherche seront publiés ou rendus publics;
- que le promoteur ne devrait pas être en mesure d'imposer des restrictions non raisonnables en matière de publication : les promoteurs ne peuvent pas interdire ou empêcher les publications de résultats négatifs; ils ne peuvent pas rendre leur autorisation obligatoire pour les publications, etc.

Afin de préserver les intérêts du promoteur, le Comité estime acceptable que celui-ci puisse demander le respect d'un délai raisonnable – de l'ordre d'un an – entre le moment où les

résultats de la recherche sont disponibles et celui de leur publication.

Le Comité consultatif de Bioéthique recommande de confier expressément aux comités d'éthique médicale la mission de suivre les protocoles pour lesquels ils ont rendu un avis positif jusqu'à la publication des résultats.

c. **Recommandation dans le cadre de la révision éventuelle de la directive européenne 2001/20/CE**

La problématique de la publication de **tous** les résultats de la recherche est complexe et requiert une approche qui dépasse les limites du territoire de la Belgique. Le Comité recommande ainsi aux autorités belges d'aborder cette problématique au niveau européen. Dans le cadre de l'évaluation/révision actuelle de la Directive européenne 2001/20/CE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, le Comité consultatif de Bioéthique estime qu'il est opportun d'inscrire le débat sur cette problématique à l'ordre du jour.

\*\*\*

**Les annexes 1 à 4 à l'avis font l'objet d'un document séparé**

L'avis a été préparé en commission restreinte 2010/1 composée de :

Coprésidents	Rapporteur	Membres	Membre du Bureau
Marc Bogaert	Marc Bogaert	Mylène Baum	Paul Schotsmans
André Herchuelz		Paul Cosyns	
		Patrick Cras	
		Yvonne Denier	
		Martin Hiele	
		Guy Lebeer	
		Jean-Marie Maloteaux	
		Marie-Geneviève Pinsart	
		Robert Rubens	

#### Membre du secrétariat

Veerle Weltens

**Les documents de travail de la commission restreinte 2010/1** - question, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés - sont conservés sous formes d'Annexes 2010/1 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

\*\*\*

Cet avis est disponible sur [www.health.belgium.be/bioeth](http://www.health.belgium.be/bioeth), sous la rubrique « Avis ».