Faculté de droit et de criminologie (DRT)

Le droit de l'assurance des essais cliniques pose-t-il problème en Europe ?

Aperçu global et focalisation sur la Belgique et le Royaume-Uni.

Mémoire réalisé par
Anne-Christine Harpigny

Promoteur
Vincent Callewaert

Année académique 2014-2015
Master en droit

Plagiat et erreur méthodologique grave

Le plagiat entraîne l'application des articles 87 à 90 du règlement général des études et des examens de l'UCL.

Il y a lieu d'entendre par « plagiat », l'utilisation des idées et énonciations d'un tiers, fussent-elles paraphrasées et quelle qu'en soit l'ampleur, sans que leur source ne soit mentionnée explicitement et distinctement à l'endroit exact de l'utilisation.

La reproduction littérale du passage d'une oeuvre, même non soumise à droit d'auteur, requiert que l'extrait soit placé entre guillemets et que la citation soit immédiatement suivie de la référence exacte à la source consultée.*.

En outre, la reproduction littérale de passages d'une œuvre sans les placer entre guillemets, quand bien même l'auteur et la source de cette œuvre seraient mentionnés, constitue une erreur méthodologique grave pouvant entraîner l'échec.

* A ce sujet, voy. notamment **http://www.uclouvain.be/plagiat**.

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement mon promoteur, le professeur Vincent Callewaert, tout d'abord pour m'avoir encouragée dans la rédaction de ce mémoire, mais également pour ses précieux conseils, sa disponibilité et sa gentillesse.

Une gentillesse partagée par le professeur Bernard Dubuisson que je remercie pour m'avoir éclairée sur la problématique des sinistres sériels.

Mes remerciements s'adressent également à ma famille et à mes amis pour leur support, leurs encouragements et leur aide à la relecture.

Enfin, dans un monde de l'assurance des essais cliniques très secret, je tiens tout particulièrement à remercier toutes les personnes qui, anonymement, m'ont accordé, parfois quelques minutes, parfois quelques heures de leur temps et sans qui ce mémoire n'aurait pas été réalisable.

Table des matières

Introduction.....1

Chapitre 1 : L'évolution de la réglementation des essais cliniques au cours du temps 2

Section 1 : Du serment d'Hippocrate au règlement (CE) n° 536/2014.....2

Section 2 : Le cadre légal belge.....4

Chapitre 2 : Déroulement d'un essai clinique.....6

Section 1 : Définition de l'essai clinique.....6

Sous-section 1 : Le champ d'application matériel de la directive et du règlement européen.....7

Sous-section 2 : Le champ d'application matériel de la loi du 7 mai 2004 : l'expérimentation et non l'essai.....9

1) La définition de l'expérimentation.....9

2) Quelques exclusions.....12

Section 2 : Les différentes phases des essais cliniques.....14

- La phase I.....14
- La phase II.....14
- La phase III.....14
- La phase IV.....15

Section 3 : Le protocole et le formulaire de consentement éclairé, deux documents fondamentaux de l'essai.....15

Sous-section 1 : Le protocole.....15

Sous-section 2: La déclaration de consentement éclairé.....16

Section 4 : Les différentes réactions indésirables de l'essai.....16

Section 5 : Les acteurs des essais cliniques 17

Sous-section 1 : Le participant.....17

Sous-section 2 : Le promoteur (Sponsor).....17

→ Le rôle du promoteur.....18

Sous-section 3 : L'investigateur.....18

→ Le rôle de l'investigateur.....19

Sous-section 4 : Le Moniteur.....20

→ Le rôle du moniteur.....21

Sous-section 5 : La CRO (Contract Research Organisation).....21

→ Le rôle d'une CRO.....21

Sous-section 6 : L'autorité compétente.....22

→ Le rôle de l'AFMPS.....22

→ Evolution future....23
Sous-section 7 : Les comités d'éthique locaux....23
→ Le rôle des comités d'éthique....25
Chapitre 3 : Responsabilités et assurance des essais cliniques....29
Section 1 : Responsabilités pénale et civile....29
Section 2 : Assurance....30
Section 3 : Les acteurs de l'assurance des essais cliniques....32
Sous-section 1 : Les preneurs d'assurance....32
Sous-section 2 : Les assureurs....33
1) La réticence à assurer....34
2) Un manque d'assureurs sur le marché ?....35
Sous-section 3 : Les courtiers....36
Chapitre 4 : Les différentes polices d'assurance d'essais cliniques : l'utilisation de programmes internationaux d'assurance....37
Section 1 : La police master....37
Section 2 : L'utilité des polices locales....38
Section 3 : The frame policy....39
Section 4 : Les certificats d'assurance....39
Section 5 : Analyse d'une police belge : la police de l'EORTC....39
Sous-section 1 : Le risque couvert....40
Sous-section 2 : Les personnes assurées....40
Sous-section 3 : Le sinistre....41
Sous-section 4 : L'étendue de la garantie....42
1) Dans le temps (utilisation des clauses « claims made »)....42
2) Dans l'espace....44
3) L'utilisation de plafonds....44
4) La limitation des frais de sauvetage, de défense et des intérêts....45
5) La clause de globalisation des sinistres....45
Sous-section 5 : L'indemnisation du participant....47
Sous-section 6 : Les exclusions de garantie....47
Section 6 : Analyse d'une police anonymisée fournie par l'assureur Zurich....51
Sous-section 1 : Le risque couvert....51
Sous-section 2 : Les personnes assurées....52
Sous-section 3 : Le sinistre....52
Sous-section 4 : étendue de la garantie....52
1) Dans le temps....52
2) Dans l'espace....53

3) L'utilisation de plafonds, limitation des frais de sauvetage, de défense et des intérêts et sinistres sériels....53
4) La franchise....53
Sous-section 5 : L'indemnisation du participant....53
Sous-section 6 : Les exclusions de garantie....55
Chapitre 5 : Transpositions de la directive européenne, un manque d'harmonisation....58
Section 1 : Illustration de la problématique....58
Section 2 : Le Royaume-Uni....60
Sous-section 1 : Le drame de TeGenero....60
Sous-section 2 : La nouvelle réglementation....63
Sous-section 3 : L'indemnité du NHS....66
Chapitre 6 : Le nouveau règlement européen....68
Section 1 : Un nouvel article 76....68
Section 2 : Aurait-il pu en être autrement ?....69
Conclusion....72
Annexe 1 : Police d'assurance responsabilité civile objective « expérimentations » type abonnement fournie par l'EORTC....74
Annexe 2 : Police d'assurance responsabilité civile essais cliniques fournie par l'assureur Zurich...75
Annexe 3 : lettre du comité d'éthique Saint-Luc (UCL) concernant l'évaluation du risque médical lié aux études scientifiques (non-commerciales) du 1er janvier 2003 au 30 juin 2003....76
Bibliographie....77

Introduction

Nous le savons tous, nous sommes appelés à vivre de plus en plus longtemps. En effet, au cours de ces derniers siècles, les connaissances médicales et technologiques se sont développées à grands pas et, si les mystères de la vie ne sont pas encore (et ne seront peut-être jamais) complètement résolus, toutes les avancées réalisées en médecine n'auraient pas été possibles sans une première étape. Une étape cruciale et pourtant dangereuse : les essais cliniques.

Mal connus du grand public, des essais s'effectuent quotidiennement et impliquent des millions de participants. Et pourtant, prendre part à un essai clinique n'est pas une décision facile à prendre. Certains sont motivés par l'appât du gain, d'autres par l'espoir d'une guérison, … Mais quelles que soient leurs motivations, tous ces hommes et ces femmes qui font avancer l'état de nos connaissances scientifiques s'exposent à un risque. Car le corps humain reste imprévisible et malgré toutes les précautions qui peuvent être prises pour garantir la sécurité des participants, ceux-ci peuvent parfois subir un dommage, plus ou moins grave, et ce même si aucune faute ne peut être reprochée à quiconque.

Que faire dans une telle situation ? Quelqu'un doit-il tout de même réparer le dommage subi ? A travers ce mémoire, nous verrons qu'il s'agit en effet de la position retenue par certains Etats membres de l'Union Européenne, dont la Belgique. Mais tous ne s'accordent pas sur la manière de garantir cette réparation. Ainsi l'assurance des essais cliniques, que nous avons choisi d'analyser, n'est qu'un des différents systèmes qui existent aujourd'hui en Europe.

Tout d'abord, nous commencerons par un bref rappel historique de la réglementation des expérimentations sur l'humain (chapitre 1) qui présentera les principaux textes applicables en la matière. Ensuite, il sera important de comprendre ce qu'est un essai clinique, comment il se déroule concrètement et quels acteurs il implique (chapitre 2). Ceci nous permettra d'expliquer plus aisément quelles responsabilités découlent de l'organisation d'un essai, l'assurance obligatoire imposée par le législateur belge et les différents acteurs de l'assurance des essais cliniques (chapitre 3). Puis, nous examinerons le fonctionnement des programmes internationaux d'assurance, indispensables en essais cliniques, avant d'analyser en détails deux polices très différentes (chapitre 4). Il sera alors temps de prendre un peu de hauteur et d'expliquer pourquoi le manquement d'harmonisation européen pose problème et à qui. Le régime applicable en Angleterre fournira une parfaite illustration d'un système complètement différent de la réglementation belge (chapitre 5). Enfin, nous terminerons par une perspective d'avenir en analysant l'impact qu'aurait pu avoir et qu'aura le nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques (chapitre 6).

Chapitre 1 : L'évolution de la réglementation des essais cliniques au cours du temps

Section 1 : Du serment d'Hippocrate au règlement (CE) n° 536/2014

Historiquement, les expériences réalisées sur les humains ne furent pas toujours réglementées. En effet, si l'éthique médicale existe depuis déjà bien longtemps, (notamment à travers le serment d'Hippocrate), il fallut attendre la révélation de différents scandales ce siècle dernier pour ressentir le besoin d'affirmer clairement la nécessité de respecter certaines règles éthiques lors des expérimentations sur l'humain[1].

Le premier événement qui incarna cette prise de conscience fut la révélation des expériences réalisées par les Nazis durant la seconde guerre mondiale. Des expériences qui n'avaient pour seul but que de torturer de manière cruelle les prisonniers de camps de concentration sans aucune intention de trouver ou d'expérimenter de potentiels remèdes[2].

Rapidement après la fin de la guerre, le procès des responsables de ces expérimentations commença. On l'appela « le procès Nuremberg ». Et lors de ce procès, les juges édictèrent un code qui constitua la motivation de leur jugement : le code Nuremberg de 1947[3]. Ce dernier est devenu fort célèbre pour avoir « condamné les comportements non éthiques des expérimentateurs allemands en listant les règles éthiques minimales »[4].

Mais il ne faut cependant pas accorder à ce code plus d'importance qu'il n'en a puisque, dès son édition, il ne fut que peu respecté ; les chercheurs de l'époque estimant que ce code ne s'appliquait pas à eux . « C'était en effet un bon code pour les barbares mais pas pour les médecins scientifiques ordinaires »[5]. Ainsi, « malgré le code, médecins et chercheurs continuèrent longtemps à croire qu'ils étaient les seuls à décider de la conduite d'un essai clinique »[6]. Toutefois il faut noter que ce code eut le mérite d'inspirer par la suite de nombreuses déclarations éthiques internationales, comme

1 Bien qu'il existait déjà , depuis les années 30, des lois d'éthiques nationales sur l'expérimentation humaine, notamment (et paradoxalement) en Allemagne, ces dernières n'étaient que peu connues : voy. G. V. GRIGORIEFF, « L'OPA de la médecine sur le droit contrée par l'éthique à propos des expérimentations médicales », *in Médecine et droit : questions d'actualité en droit médical et en bioéthique*, Louvain-la-Neuve, Anthémis, 2007, spéc. p. 133 et 137.

2 V. JUNOD, *Clinical drug trials, studying the safety and efficacy of new pharmaceuticals*, Bruxelles, Bruylant, 2005, p. 11.

3 G. V. GRIGORIEFF, « L'OPA de la médecine sur le droit contrée par l'éthique à propos des expérimentations médicales », *op. cit*., p. 139.

4 *Ibidem*, p. 133.

5 J. KATZ, « The Consent Principle of the Nuremberg Code : It's Significance Then and Now » *in The Nazis doctors and the Nuremberg Code*, New York, Oxford University Press, 1992, p. 228.

6 V. JUNOD, *Clinical drug trials, studying the safety and efficacy of new pharmaceuticals*, *op. cit*., p. 13.

par exemple la Déclaration universelle des droits de l'homme[7], le rapport Belmont[8], etc.

Après le code Nuremberg, le second texte réglementant l'expérimentation sur l'humain qui marqua particulièrement les esprits fut la déclaration d'Helsinki adoptée par l'Association médicale mondiale en 1964 . Amendée à plusieurs reprises, cette dernière se présente elle-même comme « un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains »[9].

Mais à partir de 1970 de nombreux pays développèrent leurs propres recommandations nationales, ce qui conduisit la communauté européenne à harmoniser ces textes à travers des lignes directrices pour de bonnes pratiques cliniques (GCP guidelines = Good Clinical Practice guidelines) en 1990[10].

C'est ensuite une réflexion sur l'harmonisation de l'enregistrement des médicaments entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis qui inspira l'adoption de nouvelles ICH-GCP Guidelines (adoptées lors de la conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain) dont le cadre légal fut réglé par la directive sur les essais cliniques 2001/20/CE du 4 avril 2001[11], afin « d'établir une procédure claire qui évite les retards et les complications liés au caractère multinational de beaucoup d'essais cliniques »[12] .

Cette directive fut transposée en droit belge dans une loi du 7 mai 2004[13]. Mais elle sera prochaînement abrogée et remplacée par un règlement européen 536/2014 du 16 avril 2014[14] dont le

---

7 « L'émergence, dans le sillage des procès de Nuremberg, du concept de 'crime contre l'humanité' a pour fondement la notion d'égalité entre les hommes, inhérente à la notion d'humanité, telle que formulée dans la Déclaration des Droits de l'Homme et du citoyen (article 1er) : Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits. » , *CIDEM, Le respect des Droits de l'Homme comme objectif universel,* coll. Les itinéraires de la citoyenneté (http://itinerairesdecitoyennete.org/journees/27_jan/pj/fiche%20ressouce%20genocide%20et%20CCH7.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

8 Le rapport Belmont est un rapport rendu par la Commission Nationale (des Etats-Unis) pour la Protection des Sujets Humains dans le cadre de la Recherche Biomédicale et Béhavioriste qui établit trois principes éthiques fondamentaux : le respect de la personne, la bienfaisance et la justice. Rapport de la Commission Nationale pour la Protection des Sujets Humains dans le cadre de la Recherche Biomédicale et Béhavioriste du 18 avril 1979 (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9570&title=Rapport%20Belmont, consulté le 24 juillet 2015).

9 Déclaration d'Helsinki –Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, adoptée par la 18e Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et dernièrement amendée par la 64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013, art. 1 (http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c_fr.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

10 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, Anvers, Intersentia, 2007, p. 3.

11 Dir. (CE) n° 2001/20 du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *J.O.U.E.*, L 121, du 1er mai 2001, p. 34 (ci-après citée 'Dir. (CE) n° 2001/20 ').

12 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 4.

13 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, *M.B.*, 18 mai 2004, p. 39516 (ci-après citée 'L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine').

14 Règl. (CE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques des

but est de palier aux reproches émis à l'encontre de la précédente directive (qui sont principalement « les coûts élevés qu'elle induisait et l'absence d'harmonisation des règles applicables nécessaires dans le cas d'essais cliniques multinationaux »[15]).

La raison pour laquelle ce règlement n'est pas applicable immédiatement subsiste dans son article 82. Ce dernier charge en effet l'Agence Européenne des Médicaments d'informer la Commission européenne de la mise sur pied et du correct fonctionnement d'un portail et d'une base de données de l'Union et ce n'est que 6 mois après cette notification que le règlement sera applicable, sans que cette date ne puisse être avant le 28 mai 2016[16].

Il reste donc important d'étudier le système actuel encore en vigueur, du moins jusqu'en mai 2016, tout en s'interrogeant sur le système à venir.

Section 2 : Le cadre légal belge

Avant l'adoption de la loi du 7 mai 2004, aucune réglementation spécifique ne régissait les expérimentations humaines en Belgique. Même si en pratique la protection des droits de l'homme et le respect de la dignité humaine se développèrent au fil de l'apparition du code Nuremberg, de la déclaration d'Helsinki, …, ces textes n'ont aucune force obligatoire en droit belge.[17]

Pour autant, il n'existait pas non plus une absence totale de balises dans l'expérimentation humaine. En effet, d'autres textes trouvaient leur application en protégeant le droit à la vie, au respect de la vie privée ou en interdisant la torture, les traitements inhumains ou dégradants, les coups et blessures, l'homicide volontaire ou involontaire, l'empoisonnement, ….[18] On citera ainsi le Pacte international relatif aux droits civils et politiques[19], la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales[20], la Convention internationale des droits de

médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *J.O.U.E.*, L 158, du 27 mai 2014, p. 1(ci-après cité 'Règl. (CE) n° 536/2014').

15 COMMISSION EUROPÉENNE, *MEMO/14/254 : Questions-réponses sur les nouvelles règles pour les essais cliniques menés dans l'Union, 3 avril 2014* (http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-14-254_fr.htm?locale=FR, consulté le 24 juillet 2015).

16 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 99.

17 G. SCHAMPS, « Les réglementations belge et européenne relatives aux expérimentations sur la personne humaine et les mesures de protection des personnes vulnérables : les mineurs, les majeurs incapables et les personnes en situation d'urgence », *in La recherche clinique avec les enfants : à la croisée de l'éthique et du droit. Belgique, France, Québec*, Louvain-la-Neuve, Anthémis, 2009, p. 160.

18 *Ibidem.*

19 Pacte international relatif aux droits civils et politiques, signé à New York le 16 décembre 1966, approuvé par la loi du 15 mai 1981, *M.B.*, 6 juillet 1982, p. 8806.

20 Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, signée à Rome le 4 novembre 1950, approuvée par la loi du 13 mai 1955, *M.B.*, 19 août 1955, p. 5028.

l'enfant[21], le Code pénal[22], …

De plus, des comités d'éthique avaient déjà, depuis 1987, pour charge d'examiner les protocoles (voir *infra*) des essais cliniques[23], (bien que leurs avis n'avaient toutefois aucune valeur contraignante[24]).

Mais, consciente du fait que les essais cliniques restaient une zone de « non-droit » et devant la nécessité de transposer la directive européenne 2001/20/CE, la Belgique se décida en 2004 à adopter une réglementation globale sur les essais cliniques, d'autant plus que le pays bénéficiait d'une réputation pour son savoir-faire en la matière et que ceci générait des centaines d'emplois dans ce secteur. La Belgique étant à l'époque, juste après la Grande-Bretagne, le pays d'Europe où étaient conduits le plus d'essais cliniques de phase I (voir *infra*)[25].

Le lecteur notera cependant qu'aujourd'hui, si la loi du 7 mai 2004 a créé un cadre global de réglementation, elle ne constitue toujours pas une réglementation unique des essais cliniques. En effet, outre les sources citées précédemment, la mise en œuvre de la loi nécessita la publication de plusieurs arrêtés royaux[26]. De plus, de nombreuses circulaires apportent des clarifications sur l'interprétation de la loi ou sur sa mise en application[27].

21 Convention relative aux droits de l'enfant, signée à New York le 20 novembre 1989, approuvée par la loi du 25 novembre 1991, *M.B.*, 17 janvier 1992, p. 19382.

22 Voy. Spéc. Code pénal, art. 392-422.

23 L. coordonnée du 7 août 1987 sur les hôpitaux, art. 70*ter*, *M.B.*, 7 octobre 1987, p. 14652 : « Tout hôpital doit disposer d'un comité local d'éthique […] Le Comité exerce les missions suivantes, lorsque la demande lui est adressée: […] 3° une fonction d'avis sur tous protocoles d'expérimentations sur l'homme et le matériel reproductif humain ».

24 G. SCHAMPS, « Les réglementations belge et européenne relatives aux expérimentations sur la personne humaine et les mesures de protection des personnes vulnérables : les mineurs, les majeurs incapables et les personnes en situation d'urgence », *op. cit.,* p. 162.

25 Projet de loi relatif aux expérimentations sur la personne humaine, *Doc. Parl.*, Ch. repr., sess. Ord. 2003-2004, n° 51-798/1, p. 3.

26 Not. l'A.R. du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain, *M.B.*, 2 juillet 2004, p. 53543 ; l'A.R. du 30 juin 2004 modifiant l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, *M.B.*, 2 juillet 2004, p. 53546 et l'A.R. du 15 juillet 2004 déterminant les redevances à payer dans le cadre d'une demande d'avis ou d'autorisation pour la conduite d'un essai clinique ou d'une expérimentation, *M.B.*, 16 juillet 2004, 2ème édition, p. 55885.

27 Voy. http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9516&langue=FR

Chapitre 2 : Déroulement d'un essai clinique

Afin de bien comprendre la législation relative aux essais cliniques, notamment en matière d'assurance, il est indispensable de comprendre ce qu'est un essai clinique et quels acteurs il implique.

Section 1 : Définition de l'essai clinique

Qu'est-ce qu'un essai clinique ? Pour répondre à cette question, il est tout d'abord bien important de comprendre que les essais cliniques ne sont pas toujours réalisés dans le but de développer un nouveau médicament en vue de sa commercialisation. En effet, il est fréquent d'effectuer des essais par exemple dans le but de comparer l'efficacité thérapeutique de deux médicaments déjà présents sur le marché par rapport à la maladie qu'ils soignent. Ou encore, un essai peut-être réalisé sur un médicament déjà disponible sur le marché, mais pour un usage qui ne lui est pas indiqué.

On comprend ainsi mieux que la directive européenne 2001/20/CE définisse l'essai clinique comme « toute investigation menée chez l'homme, afin de **déterminer ou de confirmer** les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de **mettre en évidence tout effet indésirable** d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'**étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination** d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs Etats membres »[28].

Toutefois cette définition (qui peut paraître déjà bien précise pour un observateur extérieur au monde médical) a été clarifiée par le nouveau règlement européen qui nous explique dans son considérant 3 que « la définition de l'essai clinique devrait faire l'objet d'une définition plus précise comportant la notion plus large d'étude clinique, dont l'essai clinique constitue une catégorie ». C'est ainsi que le nouveau règlement nous enseigne qu'un essai clinique est une étude clinique.

L'étude clinique étant définie comme « toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

a) à **mettre en évidence** ou à **vérifier** les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments;

b) à **identifier tout effet indésirable** d'un ou de plusieurs médicaments; ou

28 Dir. (CE) n° 2001/20 art. 2, a).

c) à é**tudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion** d'un ou de plusieurs médicaments;

dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments »[29].

On constate donc que le règlement européen reprend l'ancienne définition de l'essai clinique de la directive comme base de sa définition de l'étude clinique. Et pour définir l'essai clinique, il rajoute de nouvelles conditions (qui proviennent en fait de la définition de l'essai non-interventionnel de la directive, voir *infra*). Ainsi l'essai clinique devient : « une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

a) l'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;

b) la décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique; ou

c) outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants »[30].

Sous-section 1 : Le champ d'application matériel de la directive et du règlement européen

Après avoir défini l'essai clinique, faut-il conclure que tout essai qui répond aux définitions données ci-dessus tombe *ipso facto* sous le champ d'application de la directive ou du règlement (et donc doit répondre à leurs prescrits en matière d'assurance, voir *infra)* ?

Concernant la directive européenne, son article 1er nous apprend qu'elle s'applique à tous les essais cliniques effectués sur les êtres humains et portant sur des médicaments définis à l'article 1er de la directive 65/65/CEE[31] (c'est à dire portant sur « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament »[32]).

Le règlement européen quant à lui, insiste plus sur un critère géographique puisqu'il précise, en son

29 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 2, §2, 1).
30 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 2, §2, 2).
31 Dir. 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, J.O.C.E., L 65, du 9 février 1965, p. 369.
32 Art. 1 de la directive précitée.

article 1er, qu'il s'applique à « tous les essais cliniques conduits dans l'Union ».

Mais attention, dans les deux cas, la directive[33] comme le règlement[34] spécifient bien qu'ils ne s'appliquent d'aucune façon aux essais/études non-interventionnelles. Qu'est-ce donc ? Le règlement se contente d'un raisonnement à contrario en nous indiquant qu'il s'agit « d'une étude clinique autre qu'un essai clinique ». Il suffit donc de se référer aux conditions de l'essai clinique mentionnées ci-avant et de les transformer en contre-indications[35].

- On peut donc déduire pour le règlement européen que, dès que la définition de l'essai clinique est rencontrée, le règlement s'applique.

La directive, elle, ayant une définition de l'essai clinique moins détaillée, s'est vue contrainte d'expliquer de façon plus prolixe l'essai non-interventionnel. Mais on remarque en fait qu'elle reprend dans sa définition toutes les conditions de l'essai clinique défini par le règlement européen, tournées en contre-indication. Ainsi, un essai non-interventionnel est « une étude dans le cadre de laquelle le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. **L'affection du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai**, elle relève de la pratique courante et **la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude**. **Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients** et des méthodes épidémiologiques[36] sont utilisées pour analyser les données recueillies »[37].

Attention, concernant cette dernière phrase de la définition de la directive, en Belgique, la Direction Générale des Médicaments considère qu'il ne faut pas interpréter l'absence de surveillance ou de procédure supplémentaire de diagnostic trop durement, de sorte que « le fait que les patients tiennent des journaux ou remplissent des questionnaires ne rend pas un essai interventionnel »[38].

- On peut déduire que pour la directive, la définition de l'essai clinique doit non seulement

33 Dir. (CE) n° 2001/20, art. 1, §1er.
34 Règl. (CE) n° 536/2014, cit., art. 1, al 2.
35 Art. 2, §2, 4) du règlement précité.
36 L'épidémiologie est une « discipline qui étudie les différents facteurs intervenant dans l'apparition des maladies (infectieuses ou non) [...], ainsi que leur fréquence, leur mode de distribution, leur évolution et la mise en œuvre des moyens nécessaires à leur éradication ou à leur prévention » : *Grand usuel Larousse, dictionnaire encyclopédique*, vol. 2, Paris, Larousse, 1997, p. 2680.
37 Dir. (CE) n° 2001/20, art 2, c).
38 Circulaire 455 du 28 décembre 2004 édictée par la Direction Générale Médicaments, relative aux expérimentations sur la personne humaine (Annexe 1: FAQs) (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9522&langue=FR, consulté le 24 juillet 2015).

être rencontrée, mais, en plus, il faut encore que l'essai ne soit pas un essai non-interventionnel.

Pour conclure, on remarque donc que, tant dans la directive que dans le règlement, « les recherches qui n'impliquent pas de médicaments, comme l'essai d'une nouvelle technique chirurgicale ou d'un nouveau dispositif médical, et les recherches qui impliquent des médicaments mais qui n'ont pas d'effet interventionnel »[39] (au sens défini ci-avant) ne rentrent pas sous le champ d'application de la directive ou du règlement.

Sous-section 2 : Le champ d'application matériel de la loi du 7 mai 2004 : l'expérimentation et non l'essai.

La loi belge couvre beaucoup plus de situations que la directive (ou le règlement) puisqu'elle fait non seulement référence aux essais cliniques mais aussi aux « expérimentations ». En effet, la volonté du législateur était, tout en transposant la directive européenne, d'étendre le champ de la loi à « l'expérimentation humaine hors médicament »[40], de sorte que la loi s'applique à la recherche scientifique au sens large, comprenant les essais cliniques mais aussi toute expérimentation humaine[41] et même les essais non-interventionnels lorsque les articles de la loi ne sont pas spécifiques aux essais interventionnels[42].

1) La définition de l'expérimentation

Il faut savoir que la définition de l'expérimentation, telle que contenue à ce jour dans la loi du 7 mai 2004, n'a pas toujours été libellée dans les mêmes termes.

En effet, lors de l'adoption de la loi, le législateur fédéral avait fait le choix de retenir la définition suivante : l'expérimentation était « tout essai, **étude ou investigation** menée chez la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Mais rapidement, le 17 novembre 2004, le Gouvernement flamand introduisit un recours en annulation partielle de la loi, lui reprochant « d'avoir trait à la recherche scientifique dans les matières relevant de la compétence des communautés ou des régions »[43]. Le Gouvernement fondait

39 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 13.

40 Projet de loi relatif aux expérimentations sur la personne humaine, *Doc. Parl.*, Ch. repr., sess. Ord. 2003-2004, n° 51-798/1, p. 12.

41 Par exemple une étude non liée à un médicament.

42 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 13 ; L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 3, §1, al 2.

43 C.A., 16 novembre 2005, n° 164/2005, *M.B.*, 24 décembre 2005, p. 50651.

son recours sur deux moyens donc le principal était la violation de l'article 6bis de la loi spéciale du 8 août 1980 de réformes institutionnelles qui énonce que « les Communautés et les Régions sont compétentes pour la recherche scientifique, dans le cadre de leurs compétences respectives, en ce compris la recherche en exécution d'accords ou d'actes internationaux ou supranationaux »[44].

Le raisonnement tenu était le suivant : « Du fait que la loi du 7 mai 2004 concerne les expérimentations axées sur le développement des connaissances biologiques ou médicales, elle organise la recherche scientifique, pour laquelle chaque législateur peut en principe intervenir dans son domaine de compétence. Bien que de nombreuses matières de cette recherche scientifique relèvent de la compétence du législateur fédéral, la loi attaquée concerne également la recherche scientifique dans un grand nombre de matières relevant de la compétence des communautés ou des régions, et cela d'autant plus qu'elle vise aussi les expérimentations réalisées sur la personne humaine, sans médicaments. C'est notamment le cas des compétences communautaires que sont celle de '**l'éducation physique, les sports et la vie en plein air**' au sens de l'article 4, 9°, et la '**médecine préventive**' au sens de l'article 5, § 1er, I, 2°[45], de la loi spéciale du 8 août 1980 de réformes institutionnelles, d'une part, et de la compétence régionale qu'est '**la protection de l'environnement**' au sens de l'article 6, §2, 1°[46], de cette même loi spéciale, d'autre part. Dans la mesure où la loi attaquée règle la recherche scientifique dans ces matières, elle excède la compétence du législateur fédéral »[47].

Le Gouvernement reprochait donc à la loi d'avoir donné une définition trop extensive à la notion d'expérimentation. Et la Cour d'Arbitrage lui donna raison en considérant qu'en effet « le législateur fédéral avait excédé sa compétence en édictant une réglementation relative à des expérimentations sur la personne humaine qui allait au-delà des essais cliniques »[48].

Et non seulement la Cour repris l'argumentation du Gouvernement Flamand en considérant qu' « il ressort des pièces déposées par le Gouvernement flamand que la loi est censée s'appliquer, entre autres, soit à des études et investigations menées dans le cadre des soins de santé préventifs ou de la pratique sportive dans le respect des impératifs de santé, lesquelles relèvent […] de la compétence des communautés, soit à des études et investigations réalisées dans le cadre de la protection de l'environnement, ce qui constitue une compétence régionale […] »[49]. Mais elle ajouta que « de

44 L. spéc. du 8 août 1980 de réformes institutionnelles, art. 6*bis*, §1er, *M.B.*, 15 août 1980, p. 9434.
45 Art. 5, §1er, I, 8° depuis le 1er juillet 2014.
46 En réalité l'art. 6, §1, II, 1°, comme le corrigera la Cour d'arbitrage.
47 C.A., 16 novembre 2005, n° 164/2005, *M.B.*, 24 décembre 2005, p. 50651, A.1.3.
48 Point B.6. de l'arrêt précité.
49 Point B.4.5 de l'arrêt précité.

surcroît, il ne saurait être exclu que la loi puisse s'appliquer dans d'autres domaines relevant de la compétence des communautés ou des régions »[50].

La Cour, n'ayant pas le pouvoir de réécrire la loi, se contenta d'annuler les termes « étude ou investigation ». Et la nouvelle définition de l'expérimentation comme « tout essai mené chez la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » eût pour conséquence de réduire le champ d'application de la loi qui ne concernait désormais plus que les essais cliniques ; ceci avec effet rétroactif, c'est-à-dire comme si les mots « étude ou investigation » n'avaient jamais existé[51].

Mais le législateur fédéral n'en resta pas là. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, sa volonté était de couvrir bien plus que la recherche basée sur les médicaments. C'est pourquoi il s'appuya sur le motif B.4.4. de l'arrêt de la Cour d'arbitrage pour publier une loi modificatrice du 27 décembre 2005[52].

En effet, dans son arrêt, la Cour d'arbitrage avait clairement précisé dans ce motif que certaines matières sur lesquelles peut porter la recherche scientifique sont incontestablement de la compétence du législateur fédéral et que, parmi celles-ci, se trouvent les thérapies expérimentales propres à l'exercice de l'art de guérir visé à l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967[53].

Le législateur en a donc profité pour corriger la définition de l'expérimentation en l'exprimant comme « tout 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 »[54].

Par ce fait, le législateur a donc voulu faire retrouver à la loi le champ d'application initial qu'offrait la première définition de l'expérimentation mais, cette fois, tout en respectant les règles répartitrices de compétence.

Toutefois, il faut remarquer que cette nouvelle formulation de la définition entraîne pour la loi un champ d'application fort large (basé sur la notion d'art de guérir et sur le développement des

50 Point B.4.5 de l'arrêt précité.

51 M. GOBERT, « La loi sur l'expérimentation humaine – L'impact de l'arrêt de la Cour d'arbitrage du 16/11/2005 supprimant une partie de la loi du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine et les conséquences de la modification législative du 27 décembre 2005 » *in Rev. dr. Santé*, 2006-2007, p. 79.

52 L. du 27 décembre 2005 portant des dispositions diverses, *M.B.*, 30 décembre 2005, p. 57359.

53 A. R. n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, art 1, *M.B.*, 14 décembre 1967, p. 11881 : « L'art de guérir couvre l'art médical, en ce compris l'art dentaire, exercé à l'égard d'êtres humains, et l'art pharmaceutique, sous leurs aspects préventifs ou expérimentaux, curatifs, continus et palliatifs ».

54 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 11°.

connaissances propres à l'exercice des professions de soin de santé) et peut être critiquée car il n'est pas certain qu'elle garantisse au législateur fédéral la certitude de ne pas sortir de la limite de ses compétences. En effet, comme l'explique Marjorie Gobert[55], on peut douter que « le seul fait que, seuls les essais, études ou investigations menées sur la personne humaine et ayant pour objectif le développement des connaissances propres à l'exercice des professions de soins de santé visé par l'arrêté royal sur l'art de guérir seront désormais visés par la loi, empêche réellement que des études ou investigations menées dans le cadre des soins de santé préventifs, par exemple, soient visés par la loi»[56]. Ces soins de santé préventifs étant, pour rappel, de la compétence des communautés[57].

Madame Gobert donne ainsi un exemple parlant, illustrant très bien cette problématique[58] : prenons le cas d'une campagne de prévention médicale impliquant la collecte de données, il s'agit d'une étude observationnelle prospective. Elle tombe donc sous le champ d'application de la loi. Mais on ne peut pas non plus nier qu'il s'agisse bien de prévention. Du coup, qui est compétent ? Ni le législateur, ni la Cour d'arbitrage ne permet de répondre à cette question.

De plus, on peut formuler une deuxième critique sur les conséquences de cette bataille juridique de compétences. A savoir que la loi modificatrice du 27 décembre 2005 prévoit, en son article 119, que la modification de la définition de l'expérimentation produit ses effets de manière rétroactive au 1er mai 2004. Or, entre l'arrêt de la Cour d'arbitrage (16 novembre 2005) et la loi modificatrice (27 décembre 2005), de nouvelles expérimentations ont été entamées et certaines ne devaient plus respecter la loi (et ses prescrits en matière d'assurance). Ce qui entraina pour conséquence, suite à la publication de la loi modificatrice, que de nombreuses études ou investigations durent régulariser leur situation en respectant l'article 5 de la loi du 7 mai 2004 (qui impose notamment l'obtention d'un avis favorable d'un comité d'éthique), sous peine de ne pas pouvoir être poursuivies[59].

2) Quelques exclusions

Tout expérimentation tombe-t-elle pour autant *ipso facto* sous le champ d'application de la loi (et donc de ses prescrits en matière d'assurance, voir *infra*) ? Non.

55 Ancienne conseillère juridique chez Pharma.be

56 M. GOBERT, « La loi sur l'expérimentation humaine – L'impact de l'arrêt de la Cour d'arbitrage du 16/11/2005 supprimant une partie de la loi du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine et les conséquences de la modification législative du 27 décembre 2005 », *op. cit.*, p. 80.

57 L. spéc. du 8 août 1980 de réformes institutionnelles, art. 5, §1er, I, 8°, *M.B.,* 15 août 1980, p. 9434.

58 M. GOBERT, « La loi sur l'expérimentation humaine – L'impact de l'arrêt de la Cour d'arbitrage du 16/11/2005 supprimant une partie de la loi du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine et les conséquences de la modification législative du 27 décembre 2005 », *op. cit.*, pp. 80-81.

59 *Ibidem*, p. 82.

Premièrement car la loi, comme son nom l'indique, s'applique aux expérimentations sur la personne humaine[60]. La loi a donc tenu à préciser ce qu'elle n'entend pas être une personne humaine[61], c'est-à-dire :

- les embryons *in vitro*
- les cadavres
- le matériel biologique humain[62]

Toute recherche sur un de ces éléments ne tombera donc pas sous le champ de la loi sur les expérimentations humaines.

Cependant, on notera que « ceci ne veut pas dire pas que ces études ne doivent pas être évaluées par un comité d'éthique, par exemple en ce qui concerne la protection de la vie privée »[63]. De plus « les expérimentations sur les embryons *in vitro* ne tombent pas sous l'application de cette loi, mais sous l'application spécifique de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons *in vitro* »[64].

Deuxièmement, la loi précise qu'elle ne s'applique pas aux études rétrospectives[65]. C'est-à-dire à un type d'études non-interventionnelles qui consiste à collecter et analyser des données de patients déjà existantes, sans inclure ces patients dans un essai[66].

Cette exclusion s'applique, selon la loi, pour « des données du passé qui se trouvent dans les dossiers des patients, dans des dossiers médicaux ou encore 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 »[67].

Troisièmement, et enfin, depuis que la définition de l'expérimentation se réfère explicitement à l'exercice de l'art de guérir visé à l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967, on notera que la

60 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 3, §1.
61 Art. 2, 23° de la loi précitée.
62 Cette exception ne s'appliquant que lorsque que le matériel biologique humain n'est pas extrait lors d'une expérimentation, mais lors d'un autre événement (comme un diagnotique ou une thérapie) et n'est utilisé que postérieurement à des fins de recherches : C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 17.
63 Circulaire 455 du 28 décembre 2004 édictée par la Direction Générale Médicaments, relative aux expérimentations sur la personne humaine (Annexe 1: FAQs) (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9522&langue=FR, consulté le 24 juillet 2015).
64 Circulaire 455 précitée.
65 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 3, §2.
66 C. TROUET , M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, xxxiiii.
67 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 3, §2.

définition de l'art de guérir[68] contenue dans cet arrêté royal ne fait aucune référence aux psychologues et que, par conséquent, toute étude menée par un psychologue est désormais exclue du champ d'application de la loi[69].

Section 2 : Les différentes phases des essais cliniques

On distingue quatre phases dans les essais cliniques, c'est-à-dire en quatre étapes consistant en des interventions différentes, sur un nombre de participants différent :

- La phase I

La première phase consiste dans l'administration de nouvelles molécules (qui n'ont donc jamais été testées auparavant sur l'homme mais uniquement sur des animaux ou testées en laboratoire) sur quelques volontaires sains (environ une dizaine de personnes).

Le but de cette étape est d' « étudier la tolérance du médicament, sa pharmacocinétique, sa pharmacologie et de déterminer la dose maximale tolérée »[70]. C'est pourquoi cette intervention se réalise le plus souvent en milieu hospitalier pour pouvoir palier aux éventuelles réactions ou complications inattendues dues à la substance administrée.

- La phase II

Lorsque la tolérance du médicament est révélée lors de la phase 1, on peut alors passer à la deuxième phase qui consiste à mettre en évidence l'efficacité du produit[71]. Cette phase se déroule sur un plus grand groupe de personnes (50 à 200) qui sont, cette fois, des patients, c'est-à-dire des volontaires malades. Elle dure de quelques semaines à deux ou trois ans (dans le cas où est évaluée la modification de l'état clinique des malades)[72].

- La phase III

Le but de la phase III est ensuite de « recueillir un maximum d'information concernant à la fois l'efficacité et la tolérance dans le but de pouvoir enregistrer un médicament. Ces recherches se font

68 Voy. s*upra* note 54.

69 M. GOBERT, « La loi sur l'expérimentation humaine – L'impact de l'arrêt de la Cour d'arbitrage du 16/11/2005 supprimant une partie de la loi du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine et les conséquences de la modification législative du 27 décembre 2005 », *op. cit.*, p. 81.

70 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *in Médecine et droit : questions d'actualité en droit médical et en bioéthique*, Louvain-la-Neuve, Anthémis, 2007, p. 181.

71 H. DOUCET, *L'éthique de la recherche : guide pour le chercheur en sciences de la santé,* Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 2002, p. 152.

72 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *op. cit.*, p. 181.

le plus souvent sur le plan international, à l'initiative de firmes pharmaceutiques et concernent un nombre considérable de patients (500 à 2000) »[73]. Pourront ainsi être déterminés la longueur du traitement, l'interaction avec d'autres médicaments, le moyen d'administration optimale du produit, etc.[74].

- La phase IV

La phase IV, dernière phase, est également menée par l'industrie pharmaceutique. On la qualifie de phase « post-marketing » ou de « pharmacovigilance » puisque le but de cette phase est de recueillir des informations sur « les incidents pouvant survenir après que le médicament ait été mis sur le marché et donc utilisé à grande échelle. Cette phase porte sur des périodes de 10 à 15 ans »[75].

Section 3 : Le protocole et le formulaire de consentement éclairé, deux documents fondamentaux de l'essai.

Sous-section 1 : Le protocole

Le protocole est une sorte de « feuille de route » de l'essai. Il en décrit « l'objectif, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques, la finalité et l'organisation »[76]. Il s'agit donc d'un document très important puisqu'il « établit les droits et les devoirs de tous les participants, depuis le promoteur jusqu'au patient. Il précise ainsi :

- ✔ le pourquoi de l'étude et notamment le bénéfice espéré (meilleure efficacité et/ou meilleure tolérance)
- ✔ la phase d'expérimentation (I – II – III – IV) et la méthodologie utilisée (utilisation d'un placebo ou non, étude en simple aveugle ou en double aveugle)
- ✔ les critères d'inclusion et d'exclusion des patients (âge, maladies antérieures, traitement actuel, etc.)
- ✔ la façon de prendre le médicament et ses effets secondaires possibles
- ✔ les critères sur base desquels sont analysés l'efficacité et la tolérance »[77]

73 *Ibidem.*
74 S. CALLENS, F. DE VISSCHER et L. HOMBROECKX, *Chapters on pharmaceutical law*, Anvers, Intersentia, 2000, p. 20.
75 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *op. cit.*, p. 181.
76 Règl. (CE) n° 536/2014, annexe 1, point D.14.
77 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *op. cit.*, p. 182.

Sous-section 2: La déclaration de consentement éclairé

Conformément au droit fondamental à la libre disposition de son corps et du droit au respect de son intégrité physique, il est obligatoire d'obtenir de la part du participant, préalablement à toute expérimentation, un consentement libre, éclairé et exprès[78].

Si ni la directive européenne, ni la loi belge n'y font mention, le règlement européen quant à lui impose que l'information donnée au participant lui permette de comprendre les droits et garanties concernant sa protection[79]. Ce qui impliquera donc à tout le moins la connaissance de l'existence d'un contrat d'assurance.

En Belgique, on notera que l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), en publiant des modèles de formulaire de consentement éclairé, recommande d'ores-et-déjà depuis 2013 une « présentation brève et explicite des droits du participant (participation volontaire ; confidentialité ; assurance, etc.) »[80].

Section 4 : Les différentes réactions indésirables de l'essai

Lors d'un essai plusieurs réactions indésirables peuvent survenir et doivent être rapportées par différents acteurs à d'autres. Ces réactions font l'objet d'une terminologie bien spécifique :

- « les événements sont des réactions qui ne sont pas liées au médicament
- les effets sont des réactions qui correspondent à une toxicité du produit actif
- les réactions graves sont des réactions qui nécessitent une hospitalisation
- les réactions inattendues sont des réactions qui ne concordent pas avec ce qu'on connaît de la toxicité du produit
- Et les SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions) sont des réactions à la fois graves et inattendues »[81]

On comprend que les SUSARS représentent ainsi le risque le plus important pour un assureur.

---

78 E. LANGENAKEN, « Commentaires et réflexions à propos de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation sur la personne humaine », *J.T.*, 2005, p. 470.

79 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 29, §2, a), ii).

80 Circulaire 604 du 20 juin 2013 édictée par la Direction Générale Médicaments, recommandant l'utilisation des modèles ou canevas de document d'information et consentement validés par l'ensemble des comités d'éthique de Belgique universitaires (http://www.erasme.ulb.ac.be/pubs.asp?idLayout=69&cid=4169&lcid=62, consulté le 24 juillet 2015).

81 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *op. cit.*, p. 182.

Section 5 : Les acteurs des essais cliniques

Sous-section 1 : Le participant

Il n'y a évidemment pas d'essai clinique sans participants. Leur rôle est fondamental puisqu'ils permettent d'attester de la réaction du corps humain au cours des différentes phases. Il s'agit de volontaires (c'est-à-dire de personnes ayant donné leur consentement éclairé) sains ou malades qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion du protocole.

Sous-section 2 : Le promoteur (Sponsor)

La directive définit le promoteur (« the sponsor » en anglais) comme « une personne, une entreprise, un institut ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique »[82]. Cette définition reste inchangée dans le nouveau règlement et est reprise dans la loi du 7 mai 2004[83].

A nouveau, il est important de bien réaliser que le promoteur d'un essai clinique ne sera pas forcément une entreprise pharmaceutique désirant mettre au point la commercialisation d'un nouveau médicament. Ainsi, de nombreuses fondations et organismes non-commerciaux actifs dans la recherche sont également souvent promoteurs. La directive leur fait d'ailleurs une référence explicite en parlant « d'essais cliniques non-commerciaux conduits par des chercheurs sans la participation de l'industrie pharmaceutique »[84].

Peut-il exister plusieurs promoteurs pour un seul essai clinique ? La question mérite d'être posée car, dès lors que le promoteur est responsable du lancement, de la gestion **et/ou** du financement de l'essai, il n'est pas impensable d'imaginer que la responsabilité du lancement et de la gestion de l'essai repose sur une autre institution que celle responsable du financement[85]. De sorte qu'il pourrait y avoir deux promoteurs pour un seul essai. Cette voie ne semble pourtant par être celle à suivre. En effet, la circulaire 455 de la Direction Générale des Médicaments précise, à propos des expérimentations non-commerciales, qu'il ne peut y avoir qu'un seul promoteur par essai et que « la fourniture d'un soutien (par ex. financier) par le gouvernement, une société, une organisation, une institution ou un mécène n'implique pas que ceux-ci sont responsables du lancement, de la gestion

82 Dir. (CE) n° 2001/20, art. 2, e).

83 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 2, §2, 14) ; L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 21°.

84 Dir. (CE) n° 2001/20, considérant 14.

85 A. VIJVERMAN, « Medische experimenten op mensen. De wet van 7 mei 2004 en haar toepassing in de praktijk : de krachtlijnen en het toepassingsgebied van de wet », *T. Gez.* , 2005-2006, liv. 1, p. 14.

et/ou du financement d'une expérimentation »[86].

→ Le rôle du promoteur

Il repose sur les épaules du promoteur plusieurs responsabilités, notamment en ce qui concerne :

- la désignation du comité d'éthique auquel le protocole sera soumis lorsqu'il existe un choix entre plusieurs comités[87] (voir *infra*)
- le fait de contracter une assurance de responsabilité sans faute[88] (voir *infra*)
- les contacts avec les services compétents du SPF Santé publique[89]
- la fabrication, l'importation, la distribution et l'étiquetage des médicaments expérimentaux[90]
- la sécurité des participants à l'essai, notamment par la communication d'événements ou d'effets indésirables survenus[91] et par la prise de mesures urgentes de sécurité pour protéger les participants contre un danger immédiat[92]
- l'obtention de l'autorisation du Ministre pour réaliser l'essai[93]
- la notification des amendements au protocole au Ministre[94]
- certaines relations avec le comité d'éthique, comme la notification de la fin de l'essai[95] ou le paiement de rétributions[96].

Sous-section 3 : L'investigateur

La directive européenne définit l'investigateur comme « un médecin ou une personne exerçant une profession agrée dans l'État membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert »[97].

86 Circulaire 455 du 28 décembre 2004 édictée par la Direction Générale Médicaments, relative aux expérimentations sur la personne humaine (Annexe 1: FAQs), point 2 (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9522&langue=FR, consulté le 24 juillet 2015).
87 Point 4 de la circulaire précitée.
88 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 29.
89 Circulaire 455 du 28 décembre 2004 édictée par la Direction Générale Médicaments, relative aux expérimentations sur la personne humaine (Annexe 1: FAQs), point 4 (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9522&langue=FR, consulté le 24 juillet 2015).
90 Point 4 de la circulaire précitée.
91 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, *op. cit.*, art. 27 §4 et 28, §1er.
92 Art 20, §1er de la loi précitée.
93 Art. 12, §1er de la loi précitée.
94 Art. 19 de la loi précitée.
95 Art. 21, §1er de la loi précitée.
96 Art. 30, §5 de la loi précitée.
97 Dir. (CE) n° 2001/20, art. 2, f).

En transposant la directive, le législateur belge a voulu rester cohérent avec la nouvelle définition de l'expérimentation de la loi en continuant à faire référence à l'arrêté royal relatif à l'exercice des professions des soins de santé, de sorte que fut retenue la définition suivante : l'investigateur est « un médecin, ou toute autre personne exerçant une profession visée par l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, qualifié pour mener une expérimentation »[98]. Le lecteur en déduira donc que l'investigateur ne peut pas, en Belgique, être un psychologue.

Pour le reste, on peut ainsi dire que les investigateurs sont des docteurs qui ont assez d'expérience pour avoir leur propre patientèle. Idéalement, ils doivent avoir « d'importantes connaissances médicales, un engagement dans la recherche, de bonnes infrastructures et un accès à une large patientèle qui leur fait confiance et qui consentira à participer à l'essai clinique »[99].

Cependant, il faut noter que le nouveau règlement européen, quant à lui, ne fait plus aucune référence à une quelconque compétence médicale puisqu'il se contente de définir l'investigateur par son rôle en mentionnant qu'il est « une personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique »[100].

Lorsqu'un essai clinique est réalisé par une équipe, le responsable de l'équipe représente l'investigateur qui peut alors être nommé « investigateur principal »[101].

Enfin, on notera que le promoteur et l'investigateur peuvent être la même personne[102].

→ <u>Le rôle de l'investigateur</u>

L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur le site. Cette responsabilité transparaît à différents niveaux, notamment :

- l'investigateur apporte sa contribution lors de la conception de l'essai[103]

98 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 17°.

99 A. RAVEN, *Consider it Pure Joy ... An Introduction to Clinical Trials*, Cambridge, Raven Publication, 1991, pp. 18-19.

100 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 2, §2, 15).

101 Dir. (CE) n° 2001/20 art. 2, f) ; L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 17°.

102 A.R. du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain, art. 14, §2, *M.B.*, 2 juillet 2004, p. 53543 ; Dir. (CE), n° 2005/28 de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, art. 7, §2., *J.O.U.E.*, L. 91, du 9 avril 2005, p. 13.

103 « Le 'trial design' est une description de la façon dont les patients seront étudiés, en terme de sélection, de traitement et d'évaluation » : A. RAVEN, *Consider it Pure Joy ... An Introduction to Clinical Trials*, *op. cit*., p. 22.

- il sélectionne les patients, obtient leur consentement, les traite et les évalue durant l'essai[104].
- Il doit obtenir l'avis unique favorable d'un comité d'éthique[105].
- En cas d'amendement au protocole, il notifie au comité d'éthique le contenu et les raisons des amendements[106]
- Il prend, avec le promoteur, des mesures urgentes de sécurité pour protéger les participants contre un danger immédiat[107]
- Il communique au promoteur les événements indésirables graves

Sous-section 4 : Le Moniteur

Ni la loi belge, ni la directive, ni le règlement européen ne font référence au(x) moniteur(s). Toutefois, on retrouve notamment une trace de cet acteur dans les règles directrices de l'ICH qui consacrent un chapitre entier au « monitoring »[108].

Le moniteur est en fait une personne désignée par le promoteur. En se déplaçant sur le terrain, il permet de rassurer ce dernier quant au fait que l'investigateur suivra correctement le protocole établi et respectera les autres règles réglementaires en matière d'essai clinique[109]. Il a donc, par ce fait, un véritable rôle de « monitoring », c'est-à-dire de surveillance.

Mais c'est un également un acteur essentiel car il permet de réduire les contacts directs entre le promoteur et l'investigateur, de sorte que ce dernier conserve sa totale indépendance, sans risque de subir des pressions du premier (par exemple par l'exigence d'un rapport sur le progrès de l'essai à chaque fin de journée)[110]. Le moniteur constitue donc ainsi un intermédiaire entre ces deux acteurs.

Le moniteur n'est toutefois pas un acteur indispensable de l'essai. C'est en effet au promoteur de décider s'il est nécessaire ou non[111].

104 *Ibidem*, p. 21.
105 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 10 et 11, §1er.
106 Art. 19 de la loi précitée.
107 Art. 20, §1er de la loi précitée.
108 The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline E6 for Good Clinical Practice (R1), section 5.18 (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf consulté le 24 juillet 2015), ci-après citée 'ICH Guideline for Good Clinical Practice E6'.
109 Section 5.18.1. de l'ICH Guidelines précitée.
110 V. JUNOD, *Clinical drug trials, studying the safety and efficacy of new pharmaceuticals*, *op. cit*., p. 161.
111 *Ibidem*.

→ Le rôle du moniteur

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, « la principale responsabilité du moniteur est de contrôler le déroulement de l'essai et de s'assurer que la conduite des travaux et le traitement des données se font conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux principes éthiques et dispositions réglementaires applicables. Le moniteur doit vérifier que le protocole est respecté, que les données sont enregistrées et rapportées correctement et intégralement et que le consentement éclairé de tous les sujets a été obtenu et enregistré avant leur participation à l'essai. Tout écart non justifié par rapport au protocole ou toute transgression des bonnes pratiques cliniques doit être signalé rapidement par le moniteur au promoteur et au comité d'éthique compétent »[112].

On notera cependant que même si le moniteur vérifie les documents relatifs au consentement éclairé, il parle rarement avec les patients pour s'assurer qu'ils ont compris les objectifs et les risques de l'essai[113].

Sous-section 5 : La CRO (Contract Research Organisation)

La CRO est un acteur qui s'est développé au fil du temps pour venir épauler (contre rétribution) l'industrie pharmaceutique. En effet, comme nous le savons, le promoteur est responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement de l'essai. C'est ainsi qu'autrefois, les essais cliniques étaient souvent menés au sein même des infrastructures des industries pharmaceutiques (par exception à ceux menés dans les centres académiques). Mais les essais cliniques devinrent de plus en plus complexes au fil du temps. Leur technicité et la volonté de l'industrie de réduire ses coûts et charges administratives firent donc comprendre à certaines sociétés que « mener des études cliniques à la place des industries pharmaceutiques pouvait être une ligne de business profitable »[114].

→ Le rôle d'une CRO

Il est permis au promoteur belge de « déléguer une partie ou la totalité de ses fonctions liées à l'essai à un particulier, une société, une institution ou un organisme. Toutefois, dans de tels cas, le promoteur demeure responsable de la conformité des essais cliniques réalisés et des données finales des essais cliniques obtenues »[115].

112 COMITÉ OMS D'EXPERTS SUR LA SÉLECTION ET L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS, *Sixième rapport technique, No. 850, Annexe 3 (Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments*), point 6 (Http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/8.html, consulté le 24 juillet 2015).

113 V. JUNOD, *Clinical drug trials, studying the safety and efficacy of new pharmaceuticals*, *op. cit*., p. 162.

114 *Ibidem*, p. 165.

115 A.R. du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain, art. 14, §1, *M.B.*, 2 juillet 2004, p. 53543 ; Dir. (CE), n° 2005/28/CE, de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des

Si le promoteur choisit d'user de cette faculté, les responsabilités qu'il choisit de déléguer à une CRO doivent faire l'objet d'un accord écrit[116]. Cet accord étant très important car tout ce qui n'est pas délégué reste alors de la responsabilité du promoteur[117].

En pratique, on remarque que les activités déléguées sont souvent la préparation du protocole, les rapports d'évaluation des investigateurs et leur choix, et éventuellement l'analyse des données cliniques récoltées, la rédaction de rapports ou la préparation de documents pour l'archivage, la représentation du promoteur devant les autorités fédérales, …[118]

Sous-section 6 : L'autorité compétente

Selon la directive européenne, « avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de présenter, à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel il envisage de conduire un essai clinique, une demande d'autorisation en bonne et due forme »[119].

En Belgique, le législateur exige du promoteur qu'il obtienne cette autorisation de la part du ministre[120], mais, en pratique, ce n'est pas le ministre lui-même mais l'AFMPS qui incarne l'autorité compétente.

→ Le rôle de l'AFMPS

« L'Agence a pour mission d'assurer, de leur conception jusqu'à leur utilisation, la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain […]

En particulier, elle est chargée de :

1° en matière de recherche et développement : contrôler les risques auxquels le patient est soumis lors de la phase de développement d'un médicament ou d'un produit de santé :

a. en évaluant les demandes d'autorisation pour la réalisation d'essais cliniques, y compris la coordination des inspections Bonnes Pratiques cliniques;

b. en traitant les demandes d'essais cliniques;

---

lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, art 7, §1er, al 1er, *J.O.U.E.*, L. 91, du 9 avril 2005, p. 13 ; ICH Guideline for Good Clinical Practice E6, section 5.2.

116 ICH Guidelines for Good Clinical Practice E6, section 5.2.2.

117 Section 5.2.3 de l'ICH Guidelines précitée.

118 V. JUNOD, *Clinical drug trials, studying the safety and efficacy of new pharmaceuticals*, *op. cit*., p. 167.

119 Dir. (CE) n° 2001/20 art 9, §2.

120 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 10, al 2 et 12, §1er.

c. en assurant le suivi et le contrôle des essais cliniques

[…] »[121].

Concrètement, l'AFMPS n'évalue que les points en rapport avec la qualité du médicament expérimental et éventuellement sur les données cliniques et précliniques de celui-ci ; le comité d'éthique étant compétent pour l'analyse des autres points[122] (comme « le protocole, la brochure d'information délivrée au patient, le formulaire de consentement éclairé, le recrutement des sujets, l'assurance, etc. »[123], voir *infra*).

→ Evolution future

On notera que le rôle des autorités compétentes des différents pays devrait évoluer suite à la mise en oeuvre du nouveau règlement européen. En effet, suite aux critiques essuyées par la directive, le législateur européen a voulu simplifier les procédures de dépôt d'un dossier de demande d'autorisation (et donc éviter la communication répétée d'informations en grande partie identiques) par la mise en place d'un portail unique auquel sera soumis une seule et unique demande[124].

Ainsi, désormais, le règlement européen ne fait plus référence aux autorités compétentes que dans un but d'inspection des essais cliniques[125], en vue de contrôler le respect du règlement européen[126].

Sous-section 7 : Les comités d'éthique locaux

Il existe, à travers le monde, différentes sortes de comités d'éthique. On distingue traditionnellement les comités d'éthique nationaux (dont le rôle est de débattre de questions bioéthiques, ainsi que de rendre des avis dans le cadre de travaux législatifs) et les comités d'éthiques locaux (comités d'éthique de recherche ou comités d'éthique clinique)[127].

En Belgique, le Comité Consultatif de Bioéthique agit en tant que comité d'éthique national et il existe différents types de comités d'éthique locaux.

En effet la loi belge a toujours opéré une distinction entre divers comités locaux et, jusqu'il y a peu, le législateur avait choisi de distinguer ces comités d'éthique suivant l'institution à laquelle ils se

121 L. du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, art. 4, §1er, *M.B*., 8 septembre 2006, p. 45714.
122 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 14.
123 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 34.
124 Règl. (CE) n° 536/2014, considérant 4.
125 Art. 78 du règlement précité.
126 Considérant 64 du règlement précité.
127 M. ROELANDT, J.-A. STIENNON et P. SCHOTSMANS, *Les comités d'éthique locaux et la pratique médicale*, Herverlee-Louvain, Lannoocampus, 2006, pp. 15-17.

rattachaient. La loi faisait ainsi référence aux comités d'éthique rattachés aux hôpitaux et à ceux qui ne l'étaient pas (c'est-à-dire des comités soit liés à une faculté médicale ou à une fondation de recherche, soit liés à la wetenschappelijke vereniging voor huisartsgeneeskunde, actuelle Domus Medica ou à la Société Scientifique de Médecine Générale)[128] . Pour rappel, tout hôpital en Belgique est en effet tenu de disposer d'un comité d'éthique local[129].

Désormais, par une loi du 19 mars 2013[130], le législateur a changé la définition belge du comité d'éthique de manière à la faire coïncider avec la définition de la directive européenne[131]. De sorte que le comité se présente désormais comme « une instance indépendante, composée de professionnels de la santé et de membres n'appartenant pas au monde médical, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et qui rassure le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé »[132].

Et cette nouvelle définition de l'article 2, 4° distingue à présent les comités d'éthique avec agrément complet ou avec agrément partiel :

- Les comités avec agrément complet[133] peuvent rendre l'avis nécessaire au commencement d'une expérimentation (« l'avis unique », voir *infra*).
- Les comités avec agrément partiel quant à eux ne rendent un avis qui ne porte que sur :
    - « la compétence de l'investigateur et de ses collaborateurs
    - la qualité des installations
    - et l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement et la justification de la

128 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 59.

129 L. coordonnée du 7 août 1987 sur les hôpitaux, art. 70 bis, *M.B.*, 7 octobre 1987, p. 14652.

130 L. du 19 mars 2013 portant des dispositions diverses en matière de santé (II), art. 88 et s., *M.B.*, 29 mars 2013, p. 20213.

131 On notera cependant que cette définition n'est pas reprise par le nouveau règlement européen qui définit le comité d'éthique comme « un organisme indépendant instauré dans un État membre conformément au droit dudit État membre et habilité à émettre des avis aux fins du présent règlement, en tenant compte de l'avis de personnes profanes, notamment des patients ou des associations de patients » : Règl. (CE) n° 536/2014, art. 2, §2, 11°.

132 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 4°; Dir. (CE) n° 2001/20, art. 2, k).

133 Pour la période du 1er avril 2014 au 1er avril 2018, voy. la Circulaire 619 du 8 avril 2015 de l'AFMPS, édictée par la Direction Générale Médicaments, relative à la liste des comités d'éthique ayant obtenu l'agrément complet dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Circulaire%20609_tcm291-245739.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

recherche sur des sujets incapables de donner leur consentement ou dont le consentement ne peut être recueilli du fait de l'urgence quant à la participation à une expérimentation »[134].

Toutefois, la référence à l'ancien critère de distinction n'a pas totalement disparu puisqu'un comité d'éthique rattaché à un hôpital bénéficie de plein droit de l'agrément partiel[135]. De plus, les comités rattachés soit à une faculté de médecine, soit à la Société scientifique de Médecine générale ou à la Domus Medica peuvent également obtenir cet agrément partiel à condition de respecter certaines règles de composition[136].

A ce propos, on notera qu'en terme de composition, le législateur impose, tant pour le comité d'éthique hospitalier[137] que pour les autres comités d'éthique ayant obtenu l'agrément partiel[138], la présence d'au moins un juriste.

En ce qui concerne l'agrément complet, celui-ci peut être obtenu par les comités bénéficiant de l'agrément partiel à condition d'en introduire la demande et de respecter les conditions suivantes[139] :

1. disposer d'un système de qualité pour l'application des principes et des lignes directrices détaillées entre autres en matière de bonnes pratiques cliniques ;
2. disposer d'un système d'enregistrement et de gestion pour les conflits d'intérêts des membres;
3. être un comité dont les compétences et l'expertise de ses membres sont suffisantes pour l'examen des expérimentations soumises.

→ <u>Le rôle des comités d'éthique</u>

Le comité d'éthique qui obtient un agrément complet est habilité à rendre l'avis nécessaire au commencement de l'expérimentation, c'est-à-dire « un avis unique ». On parle alors de ce comité comme d'un ECPSO (« Ethics Committee Providing Single Opinion). Il s'oppose au comité d'éthique qui ne bénéfice que d'un agrément partiel et qui ne rendra qu'un « avis local » ne portant que sur les trois points mentionnés ci-avant. On parle dès lors d'un ECPLO (Ethics Committee

134 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 4°.
135 Art. 11/1, §1er de la loi précitée.
136 Art. 11/1, §2 de la loi précitée.
137 A.R. du 23 octobre 1964 portant fixation des normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre, Annexe, art. N1, III, 9°ter, *M.B.*, 7 novembre 1964, p. 11709.
138 A.R. du 4 avril 2014 fixant les mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, concernant le comité d'éthique, art. 4, *M.B.*, 16 avril 2014, p. 39709.
139 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 11/2, §1er.

Providing Local Opinion).

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'investigateur qui souhaite procéder à un essai clinique a pour charge d'obtenir un avis unique favorable d'un comité d'éthique (avec agrément complet). Cet avis porte sur bien plus de points que l'avis local : onze points en tout. Parmi ceux-ci on peut citer un examen de la pertinence de l'expérimentation, du protocole, des trois mêmes points que l'avis local, etc.. Surtout, il est important de noter que c'est à travers l'avis unique qu'un comité d'éthique avec agrément complet examine, d'une part, les dispositions prévues en vue de la réparation et/ou de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès du participant imputables à l'expérimentation[140] et, d'autre part, les assurances ou autres garanties couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur[141].

Ce contrôle est une exigence imposée depuis longtemps à travers les ICH guidelines qui mentionnent que « the IRB/IEC should obtain the following documents: […] information about payments and compensation available to subjects […] »[142]

Mais comment savoir quel comité doit rendre l'avis unique ? La réponse à cette question dépendra du fait que l'étude soit monocentrique ou multicentrique. Une étude monocentrique est réalisée selon un seul protocole et sur un seul site[143]. Alors qu'un étude multicentrique est également réalisée selon un seul protocole mais sur différents sites (se trouvant soit dans un seul Etat membre de l'Union européenne, soit dans des Etats membres différents, soit dans des Etats membres et des pays tiers)[144].

- **En cas d'étude monocentrique**, il faut distinguer[145] :
    - si le site de l'essai clinique est rattaché à un ECPSO, ce comité d'éthique rendra l'avis unique ;
    - si le site de l'essai clinique est rattaché à un ECPLO, le promoteur a alors la charge de désigner un comité d'éthique qui doit être un ECPSO :
        - soit rattaché à un hôpital,
        - soit rattaché à une faculté de médecine,

140 Art. 11, §4, 8° de la loi précitée.
141 Art. 11, §4, 9° de la loi précitée.
142 ICH Guideline for Good Clinical Practice E6, section 3.1.2.
143 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 13°.
144 Art. 2, 14° de la loi précitée.
145 Art. 11, §2 de la loi précitée.

- soit rattaché à une Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG).

- **En cas d'étude multicentrique**, un seul ECPSO par pays rendra l'avis unique, quel que soit le nombre de sites d'expérimentation[146] et la loi distingue différentes situations [147] :
  - si parmi les sites d'expérimentation se trouvent un (et seulement un) des hôpitaux repris ci-après, le ECPSO de cet hôpital rendra l'avis unique. Cet hôpital peut être :
    - un hôpital universitaire,
    - un hôpital bénéficiant du financement prévu en matière de développement, d'évaluation et d'application des nouvelles technologies médicales et/ou de formation des candidats spécialistes ; où sont effectuées à la fois des prestations chirurgicales et médicales exclusivement pour enfants ou en rapport avec les tumeurs,
    - un hôpital dont un service a été agréé comme centre d'excellence dans son domaine d'activité ; lorsque l'expérimentation visée porte sur le domaine pour lequel le service a été agréé comme centre d'excellence ;
  - si parmi les sites d'expérimentation se trouvent plusieurs hôpitaux de la liste énoncée ci-dessus, l'avis unique est rendu par un seul des ECPSO rattachés à ces hôpitaux, choisi par le promoteur ;
  - si aucun site ne correspond à la liste énoncée ci-avant et s'il y a un hôpital parmi les sites d'expérimentation, l'ECPSO de cet hôpital émettra l'avis unique ;
  - si aucun site ne correspond à la liste énoncée ci-avant et qu'il y plusieurs hôpitaux parmis les sites d'expérimentation, l'ECPSO d'un hôpital choisi par le promoteur émettra l'avis unique ;
  - enfin si aucun site hospitalier n'est impliqué, l'avis unique sera rendu soit par un ECPSO de la liste mentionné ci-avant, soit par un ECPSO d'une faculté de médecine ou d'une SSMG, choisi par le promoteur[148].

146 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *op. cit.*, p. 184.
147 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 11, §3.
148 C. TROUET, M. GOBERT et M. PODOOR, *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, *op. cit.*, p. 66.

On notera que, par dérogation aux principes qui viennent d'être énoncés, il est possible de substituer à l'avis unique d'un ECPSO, l'avis favorable d'un ECPLO rattaché au lieu de l'expérimentation. A condition que cet avis favorable examine les onze points de l'article 11, §4 de la loi et qu'il s'agisse d'une expérimentation monocentrique non interventionnelle dans le cadre de l'obtention du grade de bachelier[149].

149 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 10, al 2.

Chapitre 3 : Responsabilités et assurance des essais cliniques

Riches des connaissances acquises au chapitre 2, nous pouvons désormais aborder le coeur de ce mémoire : l'assurance des essais cliniques et les responsabilités connexes.

Section 1 : Responsabilités pénale et civile

La directive européenne précise qu'elle « ne préjuge pas de la responsabilité civile et pénale du promoteur ou de l'investigateur. A cette fin, le promoteur ou un représentant légal du promoteur doit être établi dans la communauté »[150].

En ce qui concerne la responsabilité pénale, en Belgique, les sanctions pénales pour non-respect de la loi relative aux expérimentations se trouvent à l'article 33 de cette même loi. Est ainsi notamment puni d'une peine d'emprisonnement d'un mois à deux ans et d'une amende de 500 EUR à 250 000 EUR, ou de l'une de ces peines, le promoteur qui faillit à son obligation de couvrir sa responsabilité civile en contractant une assurance (voir *infra*). Et si ce manquement a causé « soit une maladie paraissant incurable, soit une incapacité permanente physique ou psychique, soit la perte complète de l'usage d'un organe, la peine sera de 3 mois à 3 ans et l'amende de 1.000 EUR à 500.000 EUR »[151]. Par ailleurs, le promoteur fautif pourrait se voir interdit par le juge de participer à une nouvelle expérimentation humaine (qu'importe le rôle qu'il y jouerait) pour une période de 3 ans minimum à 10 ans maximum[152].

Mais quelle responsabilité doit couvrir le contrat d'assurance ? Il faut savoir qu'en Belgique, le législateur est assez sévère avec le promoteur puisqu'il a institué, en son chef, un régime de responsabilité civile sans faute, c'est-à-dire une responsabilité objective. Ainsi, l'article 29, §1er de la loi sur les expérimentations humaines nous précise que « le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou, en cas de décès, à ses ayants droit), dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation; toute stipulation contractuelle visant à restreindre cette responsabilité est réputée nulle ».

Ce régime peut étonner mais il traduit simplement une volonté du législateur de permettre une indemnisation plus aisée du participant qui subirait un dommage lié à l'essai clinique. En effet, en droit belge, avant la loi de 2004, la responsabilité civile classique s'appliquait au promoteur. Pour que ce dernier soit responsable, il fallait donc démontrer une faute, un dommage et un lien causal

150 Dir. (CE) n° 2001/20, art. 19.
151 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 33, §1er.
152 Art. 33 §5 de la loi précitée.

entre cette faute et le préjudice subi. Or la démonstration de la faute pour la victime était particulièrement difficile puisque généralement les essais cliniques sont menés de façon prudente et diligente[153].

Mais attention, il faut bien noter que le législateur n'a accordé cette responsabilité objective qu'au promoteur. C'est pourquoi, pour l'investigateur, la responsabilité civile classique basée sur la faute reste d'application (bien qu'il ne puisse être exclu qu'une présomption de responsabilité ne puisse s'appliquer en vertu de la présomption du fait des choses ou de la présomption du commettant, article 1384, al 1er et 1384, al 3 du code civil)[154].

Section 2 : Assurance

Pour qu'un essai clinique puisse être entrepris, la directive impose, notamment, l'existence de « **dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité** de l'investigateur et du promoteur »[155].

Comme nous l'avons déjà mentionné, en 2004, le législateur belge choisit de transposer cette disposition en rendant, en droit belge, l'assurance obligatoire (ce qui n'est pas le cas de tous les pays européens, voir *infra*). En effet, l'article 5 de la loi du 7 mai 2004 nous enseigne qu'une expérimentation ne peut être entreprise ou poursuivie que si « l'**assurance et la couverture de la responsabilité** de l'investigateur et du promoteur **sont organisées** conformément aux dispositions de l'article 29 »[156].

Cet article 29 se situe sans surprise dans le chapitre XVII « Responsabilité et assurances » (et en constitue par ailleurs le seul article). Il oblige le promoteur à contracter, préalablement à toute expérimentation, une assurance couvrant sa responsabilité objective, ainsi que la responsabilité « de tout intervenant à l'expérimentation indépendamment de la nature des liens existants entre l'intervenant, le promoteur et le participant »[157].

Le participant peut donc, à priori, se sentir fort soulagé de savoir qu'un assureur interviendra en cas de dommage. Et il peut d'autant plus être rassuré car dans le §3 de l'article 29, le législateur belge a également institué une action directe en faveur de la personne lésée. Ainsi, en cas de dommage, le

153 R. E. GONSETTE, « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *op. cit.*, p. 185.

154 G. SCHAMPS, « Les réglementations belge et européenne relatives aux expérimentations sur la personne humaine et les mesures de protection des personnes vulnérables : les mineurs, les majeurs incapables et les personnes en situation d'urgence », *op. cit.,* p. 208.

155 Dir. (CE) n° 2001/20, art. 3, f).

156 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 5, 9°.

157 Art. 29, §2 de la loi précitée.

participant (ou ses ayants droit) pourra citer directement l'assureur, « soit devant le juge du lieu ou s'est produit le fait générateur du dommage, soit devant le juge de son propre domicile, soit devant le juge du siège de l'assureur ».

On remarquera cependant qu'en fait cette disposition ne fait que préciser les modalités de mise en application de ce droit (et non de l'existence de celui-ci) puisqu'en droit belge, dans tout contrat d'assurance de responsabilité, une personne lésée bénéficie d'une action directe en vertu de la loi sur les assurances[158] (ce qui lui permet d'éviter que l'indemnité ne transite par le patrimoine de l'assuré et donc échappe au concours des autres créanciers[159]).

Une inquiétude légitime du participant pourrait cependant être l'existence d'exceptions, de clauses de déchéance ou encore de nullité du contrat d'assurance qui viendraient constituer un obstacle à son indemnisation. Il n'en est toutefois rien. En effet, le législateur, soucieux de protéger au maximum les participants des essais cliniques, précise qu' « aucune nullité, aucune exception ou déchéance dérivant de la loi ou du contrat d'assurance ne peut être opposée par l'assureur au participant ou à ses ayants droit, sauf dans les cas prévus par le Roi »[160]. Or, jusqu'à présent, le Roi n'a jamais précisé aucune hypothèse de cette sorte.

Le participant est-il donc certain d'obtenir une indemnisation complète de son préjudice ? Non. Tout d'abord car l'assurance ne jouera que si la responsabilité de l'intervenant est reconnue. Comme nous le savons, dans le chef du promoteur, il s'agit d'une responsabilité objective. Ce qui implique que, si la personne lésée n'aura pas à démontrer l'existence d'une faute, il lui restera toujours à démontrer l'existence (et l'étendue) de son dommage ainsi que la relation de causalité entre ce dernier et l'expérimentation. Or la causalité pourrait s'avérer difficile à établir car il faudra prouver que le dommage n'est pas lié à une autre cause que l'expérimentation. Par exemple, certains essais cliniques impliquent la participation de patients, c'est-à-dire de malades qui, souvent, suivent déjà d'autres traitements. Il faudra donc prouver que ces traitements ne sont pas la cause du dommage.

Ensuite, car il faut savoir que le législateur a expressément tenu à préciser qu'il n'interdisait pas le promoteur et l'assureur de fixer des montants maximums d'indemnisation (des plafonds). Et il se pourrait dès lors que le promoteur ne soit pas capable d'indemniser à hauteur des montants non-couverts. De plus, le législateur n'interdit pas non plus la possibilité de fixer une durée maximale de

158 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 150, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.
159 M. FONTAINE, *Droit des assurances*, Bruxelles, Larcier, 2010, p. 468.
160 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 29, §3, al. 2.

couverture du risque[161].

Enfin, comme nous le verrons, les exclusions du contrat d'assurance seront toujours opposables au tiers-lésé (voir *infra*).

Section 3 : Les acteurs de l'assurance des essais cliniques

Comme dans toute assurance, on retrouve un assureur, un preneur et un courtier.

Sous-section 1 : Les preneurs d'assurance

Comme nous l'avons vu, les différents acteurs des essais cliniques se voient attribuer différentes responsabilités et ont donc tout intérêt à contracter une assurance pour couvrir ces dernières.

Les CRO, les moniteurs et les comités d'éthique seront donc ainsi particulièrement intéressés à contracter une assurance couvrant d'une part leur responsabilité professionnelle (par exemple, une CRO pourrait ainsi couvrir ses erreurs ou omissions dans l'élaboration du protocole) et d'autre part parfois leur responsabilité civile (dans les pays qui n'impose pas comme la Belgique à un autre acteur de le faire).

De la même façon, les investigateurs peuvent également voir un intérêt à contracter une assurance pour couvrir leur responsabilité en cas d'erreurs médicales ou/et de fautes professionnelles. Car à nouveau, si en Belgique le promoteur doit couvrir la responsabilité de tout intervenant à l'expérimentation, dans d'autres pays, la loi exige de l'investigateur qu'il puisse indemniser le participant, or de nombreux contrats d'assurance de promoteur excluent les erreurs médicales commises par l'investigateur. Par conséquent, une seconde police sera alors nécessaire. Elle sera communément fournie par l'employeur de l'investigateur (par exemple un hôpital)[162].

Enfin, ce sont évidemment les promoteurs, responsables de la conduite des essais cliniques, qui seront particulièrement enclins à couvrir leur responsabilité. Particulièrement dans le cas où, comme en Belgique, cette responsabilité est objective. Et de surcroit, lorsque contracter cette assurance est obligatoire. Nous focaliserons donc notre propos sur cet acteur.

A cet égard, on distingue deux types de promoteurs (et donc de preneur) suivant que l'essai clinique entrepris soit commercial ou non-commercial. Un essai clinique non-commercial ne peut avoir pour promoteur que[163] :

161 Art. 29, §3, al. 2 de la loi précitée.
162 J. HEDGECOCK, *Insurance in clinical trials*, The institute of clinical research publishing, Buckinghamshire, 2005, p. 6.
163 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 2, 15°, a) et 31, §1er. .

- soit une université
- soit un hôpital universitaire
- soit le Fonds national de recherche scientifique
- soit le Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek
- soit un fonds de recherche qui dépend d'un de ces deux derniers organismes
- soit un service d'un hôpital qui est agréé à cette fin selon les modalités fixées par le Roi lorsque ce service est un centre d'excellence dans son domaine d'activité
- soit un autre organisme agréé à cette fin, organisme qui doit être une association sans but lucratif dont l'objet social est principalement la recherche

L'essai clinique commercial n'est pas défini en tant que tel par la loi mais puisque la directive parle d'essais cliniques non-commerciaux « conduits par des chercheurs sans la participation de l'industrie pharmaceutique », on peut en déduire qu'un essai commercial doit avoir un promoteur actif dans l'industrie pharmaceutique.

Pour conclure, il ressort de toutes ces constatations qu'il existe deux grands types de preneurs-promoteurs :

- les entreprises pharmaceutiques, les sociétés biotechnologiques, ….
- les preneurs académiques ou les chercheurs

Sous-section 2 : Les assureurs

L'assureur fournit la police d'assurance et couvre le risque selon le contenu de celle-ci (ce qu'on appelle « le wording » de la police).

Chaque assureur compte généralement au sein de sa compagnie une ou plusieurs personnes qui seront responsables de prendre les décisions de couverture ou de non-couverture des risques qu'on leur présente[164].

Il peut exister plusieurs sortes d'assureurs. La forme la plus classique consiste en une entreprise détenue par ses actionnaires. Toutefois une première exception à structure conventionnelle peut être

164 J. HEDGECOCK, *Insurance in clinical trials*, *op. cit*., p. 9.

trouvée en Angleterre à travers les Lloyds of London [165]: « un groupe de syndicats appartenant à des compagnies ou des individus possédant des réserves d'argent significatives »[166] . Et une deuxième exception peut également se dessiner lorsqu'une compagnie de grande taille décide de s'auto-assurer. Cependant il faut noter que cette dernière forme d'assurance n'est pas autorisée dans tous les pays et qu'il faudra alors éventuellement s'adresser à un autre assureur pour obtenir une couverture dans les pays qui n'autorisent pas l'auto-assurance[167].

1) La réticence à assurer

Lorsque la loi belge sur les expérimentations sortit, elle entraîna un vent de panique dans le monde de l'assurance. En effet, il fallut organiser plusieurs négociations entre assureurs et promoteurs académiques/non-commerciaux (universités/hôpitaux universitaires) pour trouver une solution en matière de couverture et de coût. Notamment, les assureurs bloquèrent ainsi la recherche académique pendant près d'un an auprès du Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire de l'UCL (Comité d'Ethique Saint-Luc) puisque, respectant la nouvelle loi, ce dernier exigeait une couverture sans faute que les assureurs n'étaient pas enclins à accorder[168]. Pour débloquer la situation, le comité dû, en définitive, établir une échelle de risques et l'appliquer à une série d'études pour démontrer que sur 42 études, une seule étude représentait un risque de catégorie 4 (risque fort ou inconnu) et aucune n'atteignait la catégorie 5 (risque dangereux). Toutes les autres études comportant un risque de catégorie 1, 2 ou 3 ; c'est-à-dire un risque inoffensif, négligeable ou moyen/de routine[169].

Mais si, dans ce cas précis, une solution finit par être trouvée, il n'en est pas de même pour tous les essais éprouvant des difficultés à obtenir une assurance. Par exemple, en 2005, la London School of Hygiene and Tropical Medicine sponsorisa un essai multinational « CRASH2 » (dont le but était de déterminer les effets d'un antifibrinolytique sur la moralité et les besoins en transfusion des patients traumatisés avec, ou à risque de subir, une hémorragie sévère). Cet essai fut mené dans plus de 30 pays mais il rencontra des problèmes d'organisation en Allemagne. En effet, ce pays exige un couverture d'assurance d'au minimum 500 000 euros par participant (et jusque 30 000 000 euros par

165 Bien que ces derniers se présentent pas comme une compagnie d'assurance mais comme « un marché unique, où les courtiers du monde entier présentent les risques de leurs clients et négocient face à face avec des souscripteurs qui les assurent»: Brochure «Lloyd's, l'assurance d'être assuré» (https://www.lloyds.com/~/media/files/lloyds/offices/french/2013%20brochure%20lloyds.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

166 J. HEDGECOCK, *Insurance in clinical trials*, *op. cit*., p. 9.

167 *Ibidem*.

168 J. MASSION, présentation *« Application de la loi belge sur l'expérimentation humaine : points forts, incertitudes et difficultés. L'expérience d'un comité d'éthique »*, (http://www.comite-ethique-ucl-saintluc.be/legislation-bioethique?PHPSESSID=cs9efvkplhmdvquhab7paibe56, consulté le 5 décembre 2014).

169 Annexe 3.

essai). Or beaucoup d'assureurs ne veulent pas s'exposer à un tel risque pour un seul essai, « ce qui a amené peu d'assureurs à accepter d'assurer les essais cliniques en Allemagne. Ceci pouvant produire une situation non-éthique où les essais cliniques non-commerciaux allemands ne peuvent être organisés »[170]. Ainsi pendant plus de 9 mois, il ne fut pas possible d'obtenir une assurance, si ce n'est d'un assureur allemand qui proposait une prime de plus de 22 000 euros qui n'aurait couvert que les 50 premiers patients[171].

Plus récemment, en 2011, l'Agence Nationale (française) de Recherche sur le Sida et les hépatites (ANRS) voulu effectuer un essai clinique consistant en la comparaison de deux traitements contre le sida en Zambie et en Côte d'Ivoire. Malheureusement, elle ne trouva aucun assureur pour couvrir son projet puisqu'en tout neuf assureurs lui refusèrent leur couverture. On pourra noter cependant que dans ces pays, l'assurance des essais cliniques n'est pas obligatoire mais, pour le directeur de l'ANRS, il n'était pas concevable de ne pas accorder les mêmes garanties de protection au nord et au sud de la planète[172].

2) Un manque d'assureurs sur le marché ?

Les essais cliniques constituent une branche d'activité très précise. Une branche complexe également, impliquant des montants importants (des couvertures de plusieurs millions d'euros) ; raison pour laquelle toutes les entreprises d'assurance ne peuvent assurer une couverture des essais cliniques.

Existe-t-il dès lors vraiment une concurrence entre assureurs ? Il n'est pas aisé de répondre à cette question car le problème ne se pose en effet que si l'assureur avec lequel le promoteur a l'habitude de travailler n'accepte pas de couvrir le risque d'un essai. En effet, parfois, les promoteurs ne travaillent qu'avec un seul assureur avec lequel ils établissent une relation de confiance. Il n'y a donc à priori pas beaucoup de prospection du marché.

Toutefois, la question n'est pas totalement dénuée d'intérêt puisque, comme nous l'avons illustré dans la section ci-dessus, il se peut que l'assureur habituel refuse de couvrir un risque déterminé et qu'une dizaine d'autres assureurs, consultés par la suite, suivent la même politique.

A ce propos, Jean-Paul Deslypere témoigne du fait qu'il n'existait, en 2013, à Singapour que deux

170 C.-H. CHUNG, A. FREIBERGER, M. KALKUM, SP. LUNTZ, H. SHAKUR et C.-M. SEILER, « CRASH2 in Germany [ISRCTN86750102] », *Trials journal*, 21 juin 2006, doi:10.1186/1745-6215-7-22 .

171 *Ibidem*.

172 P. BIENVAULT et V. FÉLIGONDE, « Un essai clinique antisida est bloqué en Afrique faute d'assurance », *La croix,* 23 décembre 2011 *(* http://www.la-croix.com/Actualite/Monde/Un-essai-clinique-antisida-en-Afrique-est-bloque-faute-d-assurance-_EP_-2011-11-23-739501, consulté le 24 juillet 2015).

assureurs sur le marché. Ce qui permettait à ces entreprises de détenir une position de monopole. Et ce n'est que suite aux augmentations successives de leurs taux, rendant l'assurance inabordable, que les autorités du pays décidèrent de mettre sur pied un fond de compensation. Ce qui rendit alors, selon lui, les assureurs plus raisonnables[173].

Mais en réalité, selon Burkhardt Swik, General Manager chez Munich RE, le problème se pose plus particulièrement en cas d'essais multicentriques internationaux. Peu de compagnies seraient habilitées à couvrir un tel risque. De plus, il reconnaît qu'il n'existe en Allemagne que 10 à 15 compagnies intéressées dans l'assurance des essais cliniques[174].

Sous-section 3 : Les courtiers

Afin de conclure une assurance d'essai clinique, le preneur d'assurance peut s'adresser à un courtier. Le rôle de ce dernier est de fournir un service qui consiste à obtenir une série de devis de polices et à trouver parmi ceux-ci quel assureur offre la police qui rencontre au mieux les exigences de son client[175].

173 P. WROBEL, « Final report : EFGCP Workshop on Indemnity Schemes for Clinical Trials : A Societal Obligation ? », 5 décembre 2013, p. 8 (http://www.efgcp.eu/Downloads/confDocuments/Final%20Report%20-%20EFGCP%20Workshop%20on%20Indemnity%20Schemes%20for%20Clinical%20Trials%20-%20A%20Societal%20Obligation%2005-12-2013.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

174 *Ibidem*, p. 8.

175 J. HEDGECOCK, *Insurance in clinical trials*, *op. cit.*, p. 9.

Chapitre 4 : Les différentes polices d'assurance d'essais cliniques : l'utilisation de programmes internationaux d'assurance

La plupart des essais cliniques sont multicentriques et impliquent une couverture de leur risque sur le territoire de différents pays. A cette fin, les assureurs utilisent des programmes internationaux d'assurance.

Tout d'abord, il est nécessaire, pour bien comprendre ces programmes, de savoir qu'il existe une terminologie spécifique caractérisant différents types d'assurance. En effet, de pays en pays, les assurances peuvent être soit « admitted », soit « non-admitted » :

- Admitted signifie que l'assurance est fournie par un assureur qui est autorisé à exercer son activité dans le pays où se situe le risque.
- Non-admitted signifie que l'assurance est fournie par un assureur qui n'y est pas autorisé[176].

Un promoteur qui conduit des essais cliniques internationaux va en principe contracter une « police master » pour couvrir ses activités sur un ensemble de pays. Car contracter une assurance différente dans chaque pays serait prohibitif en terme de coût. Mais comme tous les pays n'autorisent pas les assurances « non-admitted » (ou comme certains pays imposent de contracter un assurance « admitted »), il devra parfois également contracter des « polices locales ».

Le rôle d'un programme international d'assurance est de faire fonctionner ces différentes polices harmonieusement, afin d'accorder la meilleure protection aux assurés tout en répondant aux législations des différents pays.

Section 1 : La police master

La police master est généralement issue par un assureur du pays où se situe la maison-mère de la société / de l'organisation. Elle peut remplir deux fonctions : elle peut accorder une couverture complète dans un pays ou plusieurs pays déterminés et/ou elle peut fournir des garanties en différence de limites et en différence de conditions par rapport à une/des police(s) locale(s).

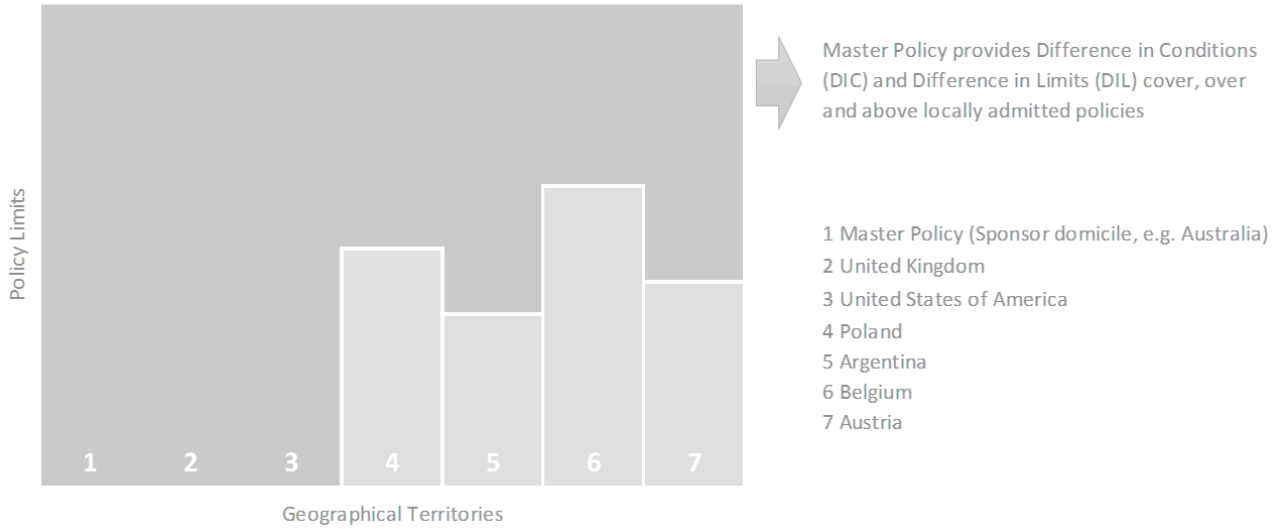
- La garantie en différence de conditions permet d'assurer par la police master un dommage qui est exclu de la police locale (par exemple des dommages immatériels purs ou des dommages définis de manière plus large[177]).

176 S. THAW, « Arranging Insurance for a global clinical trial » (http://www.intuitiveinsurance.com.au/global-clinical-trial-insurance/, consulté le 24 juillet 2015).

177 H. ROBERTS, *Riley on Business Interruption Insurance*, London, Sweet and Maxwell, 2011, p. 287.

- La garantie en différence de limites permet quant à elle d'augmenter le plafond de la couverture octroyée. Par exemple, si un pays X est couvert localement à hauteur de 2 millions d'euros, une fois cette réserve épuisée, la couverture de la police master de 10 millions d'euros pourra prendre en charge tout excédent (c'est-à-dire 8 millions d'euros maximum)[178].

Figure 1: Sample Program Structure



http://www.intuitiveinsurance.com.au/global-clinical-trial-insurance/

Section 2 : L'utilité des polices locales

Même si elles ne sont pas requises légalement, quelques éléments peuvent inciter un promoteur à contracter une ou plusieurs polices locales. Tout d'abord, car il peut y avoir une pression de la part des assurés pour compte, par exemple d'une CRO, à bénéficier d'une assurance dans leur propre pays et de ne pas avoir affaire à un assureur étranger[179]. D'autre part, car certains pays présentent des spécificités locales que le promoteur peut vouloir couvrir (par exemple, classiquement les troubles de voisinages belges ne seront pas couverts par une police master allemande). Enfin, d'un point de vue pécuniaire, il peut être plus intéressant pour l'assuré que le paiement de l'assureur s'effectue dans la monnaire locale (par exemple l'euro) et non dans celle du pays de la police master (par exemple en cas de police master canadienne, le paiement se ferait en dollars canadiens, or le taux de conversion pourraît être désavantageux)[180].

178 *Ibidem*, p. 288.
179 S. THAW, « Arranging Insurance for a global clinical trial », *op. cit.*
180 *Ibidem*.

Section 3 : The frame policy

A la place des polices locales, on peut trouver des polices de type « abonnement » qui permettront au promoteur de ne pas assurer un seul essai mais plusieurs en rajoutant chaque essai répondant aux critères définis par la police.

Section 4 : Les certificats d'assurance

Dans la plupart des pays et notamment en Belgique, l'existence d'une police d'assurance est une condition à l'obtention de l'approbation, des comités d'éthique locaux, au lancement de l'essai clinique. Mais les comités n'examineront souvent ni la police locale, ni la police master. La pratique consiste en effet pour l'assureur à délivrer un certificat d'assurance, reprenant les éléments essentiels du contrat[181].

Si le contenu de ces certificats varient de pays en pays, voici les informations qu'on peut généralement retrouver dans ce type de document :

- le nom et les coordonnées du preneur d'assurance
- le numéro de police
- le type d'assurance contractée (par exemple, en Belgique, une assurance couvrant la responsabilité objective)
- les personnes assurées
- l'étendue de la couverture territoriale
- les plafonds de couverture
- les noms des essais assurés
- la période de validité de la police
- la prime payée

Section 5 : Analyse d'une police belge : la police de l'EORTC

L'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) effectue chaque année de nombreux essais cliniques dans le cadre de son activité. Nous examinons ci-après l'une de ses

181 M. BOGAERT, L. CASSIERS, M. ROELANDT et J.-A. STIENNON, *Les avis du comité consultatif de Bioéthique de Belgique 2000-2004*, Leuven, LannooCampus, 2005, p. 8.

polices d'assurance de type abonnement : « Assurance responsabilité civile objective 'expérimentations' » (annexe 1).

Sous-section 1 : Le risque couvert

Pour un assureur de responsabilités, le risque couvert consiste en la survenance d'une dette de responsabilité[182]. Ainsi, l'article 2 des conditions générales nous indique que cette police couvre « **la responsabilité civile légale, même sans faute,** des assurés pour les dommages corporels et matériels causés au participant et/ou ses ayants droit, dommages liés de manière directe ou indirecte à l'expérimentation ».

Cette clause ne fait donc que reprendre le prescrit de la loi belge sur les expérimentations humaines. On notera cependant que seuls sont couverts les dommages corporels et matériels, c'est-à-dire le préjudice ou l'atteinte à l'intégrité physique entraînant ou non la mort, ainsi que les dégâts, destructions et pertes de biens (article 1.7 des conditions générales). Cette police ne couvre donc pas tous les dommages causés à un participant (contrairement à ce qu'impose la loi) puisque sont ainsi implicitement exclus les dommages psychologiques ou moraux (tel que l'atteinte à la vie privée ou le développement d'une maladie mentale liée à l'expérimentation).

Sous-section 2 : Les personnes assurées

L'article 1.1 des conditions générales constitue une belle illustration d'une assurance pour compte[183] puisqu'il précise que sont assurés le preneur d'assurance (l'EORTC, article 1 des conditions particulières) mais aussi le promoteur (l'EORTC à nouveau) et tout intervenant à l'expérimentation indépendamment de la nature des liens existants entre l'intervenant, le promoteur et le participant[184].

A nouveau, on voit à travers cette clause que l'assureur s'est grandement inspiré de l'article 29, §2 de la loi belge. Mais que recouvre le libellé de cet article ? Nous considérons que vu la formulation fort large du législateur, un nombre impressionnant de personnes ou d'institutions peuvent être couvertes sous le vocable « tout intervenant à l'expérimentation indépendamment […] ». En effet, même si

182 Autrefois, les assureurs imposaient que cette dette soit liée à la survenance d'un 'accident', c'est-à-dire d'un évènement soudain. Mais peu à peu, cette notion fut remplacée par celle d'évènement dommageable (excepté pour quelques responsabilités, comme la responsabilité liée à la pollution). M. FONTAINE, *Droit des assurances*, *op. cit*, p. 437. Voy. également la loi du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 141, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487 : « contrats […] qui ont pour objet de garantir l'assuré contre toute demande en réparation fondée sur la survenance du dommage prévu au contrat ».

183 « Dans l'assurance pour compte, une personne souscrit personnellement un contrat d'assurance, en y assumant à titre définitif des engagements propres, mais pour couvrir l'intérêt d'assurance d'une autre personne, véritable assuré partie au contrat à qui reviendra en cas de sinistre l'indemnité ou le capital dus par l'assureur ». M. FONTAINE, *Droit des assurances*, *op. cit*., p. 158.

184 Si un intervenant n'est pas encore déterminé lors de la conclusion du contrat, on parlera d'assurance pour compte de qui il appartiendra : *Ibidem*.

nous pensons que le but du législateur était d'assurer la plus grande protection possible au participant, en visant à la fois le promoteur mais aussi l'investigateur, la CR0, le(s) moniteur(s), … cette formulation permettrait également de couvrir d'autres acteurs commettant une faute tels que :

- la personne qui se trompe lors de la livraison des matières premières en vue de la fabrication de la molécule
- le fabriquant de la molécule qui commet une erreur lors de cette fabrication
- la personne qui livre la molécule sur un site d'expérimentation et qui se trompe de colis et donc délivre une autre molécule que celle prévue
- ….

On notera cependant que ces hypothèses relèvent sans doute du cas d'école. De plus, comme cette assurance couvre la responsabilité de tous les intervenants même sans faute, en pratique la victime ne se compliquera pas la tâche et se contentera sans doute d'actionner la responsabilité objective du promoteur. Mais, par contre, ceci n'empêcherait pas l'assureur d'exercer une action récursoire[185] contre n'importe lequel de ces intervenants ; à condition toutefois qu'une clause prévoit un tel recours dans le contrat[186] (ce qui est le cas en l'espèce, art. 10 des conditions générales).

Sous-section 3 : Le sinistre

Le sinistre peut être défini comme la réalisation du risque[187], c'est-à-dire la survenance de la dette de responsabilité. Mais quel est l'élément déterminant pour considérer que le sinistre s'est bel et bien réalisé ? Comme l'explique B. Dubuisson, l'article 141 de la nouvelle loi relative aux assurances du 4 avril 2014 en mentionnant la « survenance du dommage prévu au contrat » n'est d'aucune aide pour répondre à cette question. Il vaut donc « mieux partir de l'idée théorique qu'il ne saurait y avoir sinistre [...] tant que tous les éléments de la responsabilité ne sont pas réunis, ce qui revient à situer, en principe, le sinistre au moment de la survenance ou de la première manifestation du dommage »[188].

185 L'action récursoire est une action en responsabilité contractuelle, justifiée par la Cour de cassation en recourant à la théorie de l'adhésion. En effet, si l'assuré pour compte bénéficie de la protection du contrat d'assurance, il doit adhérer à tous les termes et conditions de ce dernier. S'il manque à une de ces obligations, l'assureur peut donc exercer une action contre lui. Voy. Cass., 30 mai 1975, *Pas.*, 1975, p. 936 et Cass., 28 novembre 1975, *Pas.*, 1976, p. 401.

186 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances , art. 152, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.

187 M. FONTAINE, *Droit des assurances*, *op. cit*., p. 128.

188 B. DUBUISSON, « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (deuxième partie) », *R.G.A.R.*, 2015, n°15195, p. 2.

Or, dans cette police, le sinistre consiste en « la réclamation survenant des suites d'un dommage qui, de l'avis de toute personne compétente en la matière, résulte de façon fortuite de l'expérimentation garantie » (article 1.8. des conditions générales). Et « on ne voit pas très bien en quoi la réclamation de la victime participerait à la définition du sinistre. La responsabilité se conçoit en effet indépendamment de la réclamation »[189].

De plus, l'exigence du dommage fortuit contrevient à la couverture de responsabilité des assurés. En effet, un dommage fortuit résulte uniquement du hasard, alors que nous l'avons vu, dans cette police la responsabilité des assurés est couverte même si le dommage peut être imputé à une faute de leur part (leur responsabilité sans faute, mais également pour faute, est couverte ; il ne faut pas oublier ce second volet).

Peut-être l'assureur a-t-il voulu viser par cette formulation le principe selon lequel il ne couvre qu'un risque qui ne s'est pas déjà réalisé[190]. Cette hypothèse nous paraît cependant peu probable et, dans tous les cas, une clause peu claire s'interprètera toujours en faveur de l'assuré[191].

Sous-section 4 : L'étendue de la garantie

L'assureur n'aime pas accorder une garantie infinie, c'est la raison pour laquelle la police va limiter la garantie, à la fois dans le temps et dans l'espace, fixer des plafonds d'assurance, limiter la couverture des frais de sauvetage et de défense et limiter l'intervention de l'assureur en cas de sinistres sériels.

1) Dans le temps (utilisation des clauses « claims made »)

Les essais cliniques représentent pour l'assureur un risque composite, c'est-à-dire un risque qui s'étale dans le temps. En effet, un dommage lié (directement ou indirectement) à un essai clinique n'apparaît pas forcément dans les heures ni dans les quelques jours qui suivent cet essai. Le participant peut ainsi mettre parfois beaucoup de temps avant de prendre conscience de son dommage.

Or le législateur a explicitement autorisé l'assureur à fixer une durée maximale de couverture du risque[192], la pratique en essais cliniques sera donc d'accorder des polices « claims made », c'est-à-dire des polices qui obligeront les victimes à faire parvenir leur réclamation pendant la durée du

189 *Ibidem.*
190 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances , art. 79, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.
191 Art. 23, §2 de la loi précitée.
192 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 29, §3, al. 2.

contrat[193]. En l'occurrence, cette période dure un an dans la police analysée : du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013 (articles 2 et 7 des conditions particulières).

Toutefois, en Belgique, le législateur n'aime pas l'utilisation de ces clauses. Après les avoir interdites, il les autorise désormais mais à condition, pour l'assureur, d'octroyer cependant une certaine postériorité à la période de garantie. En effet, dans les assurances de responsabilité, le législateur précise[194] que, si l'assureur utilise une clause claims made, alors il devra automatiquement prendre également en considération les demandes qui seraient formulées dans les 36 mois suivant la fin du contrat si :

- elles concernent un dommage survenu pendant la durée du contrat mais il n'y a pas d'assureur couvrant le risque à la fin du contrat ;
- elles concernent des actes ou des faits pouvant donner lieu à un dommage et qui ont été déclarés à l'assureur pendant la durée du contrat[195].

On retrouve ce prescrit dans l'article 4, b) des conditions générales. Cet article est même favorable à l'assuré puisqu'il ne détaille pas les deux situations ci-dessus énoncées et donc permet d'élargir les possibilités de garantie.

Mais on critiquera toutefois cette disposition car, contrairement au législateur qui impose une garantie postérieure de 3 ans à partir de la fin du contrat, ici l'assureur n'accorde que 3 années à partir de la fin de l'expérimentation. Or, la dernière expérimentation de cette police abonnement pourrait être organisée avant le 31 décembre 2013, ce qui réduirait la garantie de postériorité avant les trois années de la fin du contrat.

Toutefois, dans la police examinée, le prescrit légal du législateur est néanmoins rempli car l'assureur, au travers des conditions particulières, a décidé d'accorder non pas 3 ans mais 5 ans de postériorité (article 3). Ce qui démontre que les 3 ans ne sont qu'un minimum légal et qu'un assureur peut toujours étendre sa garantie dans le temps de manière plus importante.

193 M. FONTAINE, *Droit des assurances*, *op. cit*., p. 443.

194 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances , art. 142,§2, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.

195 Notez que cette disposition ne règle que la question de la postériorité et non pas la question de l'antériorité pour laquelle la liberté des conventions est de mise et l'assureur peut choisir, ou non, de couvrir le « passé inconnu ». Ceci ayant été confirmé par Cass., 28 juin 2012, *R.D.C.*, 2012, p. 945 cité par dans V. CALLEWAERT, « Le régime général des assurances de la responsabilité à l'aune de la jurisprudence de la Cour de cassation » *in Droit des assurances* (coord. J. ROGGE), Bruxelles, Bruylant, 2013, p. 44.

2) Dans l'espace

L'article 7 des conditions générales nous précise que la police ne couvre que les essais cliniques effectués en Belgique.

3) L'utilisation de plafonds

Les essais cliniques brassent des millions d'euros et il est courant que l'assureur tente de se protéger en limitant son intervention en cas de dommage par l'utilisation de plafonds. Usage qui, il faut le rappeler, est tout à fait autorisé par le législateur[196].

A ce propos, la circulaire 455 de l'AFMPS nous précise que des indications concernant les montants des plafonds utilisés en pratique peuvent se trouver dans la législation néerlandaise[197]. En effet, les Pays-Bas ont adopté un décret spécifique à propos d'une assurance (obligatoire) en cas de recherche médicale impliquant des êtres humains[198]. Son article 6 mentionne différents plafonds :

- l'incapacité de travail (60 000 euros par an maximum)
- la perte de moyens de subsistance de l'entourage du participant défunt (60 000 euros par an maximum)
- le coût des funérailles (10 000 euros maximum)
- les frais raisonnables de soins médicaux, de fournitures médicales et d'aides (50 000 euros maximum)
- les frais de déplacement (0,40 euros par kilomètre et 10 000 euros maximum).

Pourtant, il ne s'agit pas de ce type de plafonds qu'on retrouve classiquement dans les assurances des essais cliniques belges. En effet, la norme est que l'assureur définisse entre un et trois des plafonds suivants :

- un plafond par participant
- un plafond par protocole/par essai clinique

196 L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, art. 29, §3, al. 2.

197 Circulaire 455 du 28 décembre 2004 édictée par la Direction Générale Médicaments, relative aux expérimentations sur la personne humaine (Annexe 1: FAQs), point 7 (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9522&langue=FR, consulté le 24 juillet 2015).

198 Besluit van 23 juni 2003, houdende regels inzake de verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (http://wetten.overheid.nl/BWBR0015264/geldigheidsdatum_28-11-2014, consulté le 24 juillet 2015).

- et un plafond par année d'assurance

En l'occurrence, ces trois plafonds se trouvent à l'article 4 des conditions particulières.

4) La limitation des frais de sauvetage, de défense et des intérêts

Outre l'indemnisation des dommages assurés, l'assureur est légalement tenu de rembourser à l'assuré les frais de sauvetage[199] (par exemple des frais d'hospitalisation) ainsi que les frais de défense[200] (par exemple les frais d'expertise afin de prouver que le dommage ne peut être lié à l'essai) et les intérêts afférents à l'indemnité due en principal[201] qui pourraient être exposés (au vu de la longueur des procédures judiciaires), même au-delà des limites de la garantie. Mais cet engagement n'est pas sans limite, le législateur a en effet autorisé l'assureur de responsabilité civile à limiter son intervention par l'usage de plafonds[202]. En pratique, tout assureur utilise donc cette possibilité. Tel en est d'ailleurs le cas de l'article 3 des conditions générales.

5) La clause de globalisation des sinistres

En assurance des essais cliniques, l'assureur prend généralement toujours soin d'introduire dans sa police une clause concernant les sinistres sériels, c'est-à-dire concernant « une pluralité de dommages ayant une origine commune »[203].

La particularité des sinistres sériels consiste dans leur éparpillement dans le temps et dans l'espace[204]. Pour avoir un sinistre sériel en essai clinique, il ne faudra donc pas pouvoir trouver d'unité de lieu. Ce qui implique que l'essai mené soit multicentrique. L'éparpillement dans le temps, quant à lui, se caractérise par la manifestation tardive des dommages et des réclamations des victimes (parfois plusieurs années après l'événement dommageable). Ceci suppose donc un certain lapse de temps qui s'opposerait, par exemple, à un cas où tous les participants à un essai réagissent immédiatement (et négativement) juste après l'injection d'une substance testée (voyez l'affaire Tegenero, *infra*).

199 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances ,art. 106, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487 : « Les frais découlant aussi bien des mesures demandées par l'assureur aux fins de prévenir ou d'atténuer les conséquences du sinistre que des mesures urgentes et raisonnables prises d'initiative par l'assuré pour prévenir le sinistre en cas de danger imminent ou, si le sinistre a commencé, pour en prévenir ou en atténuer les conséquences ».

200 Art. 146, al 3 de la loi précitée : « les frais afférents aux actions civiles ainsi que les honoraires et les frais des avocats et des experts, mais seulement dans la mesure où ces frais ont été exposés par lui ou avec son accord ou, en cas de conflit d'intérêts qui ne soit pas imputable à l'assuré, pour autant que ces frais n'aient pas été engagés de manière déraisonnable ».

201 Art. 146, al 2 de la loi précitée.

202 Art. 146, al 4 de la loi précitée et A.R. du 24 décembre 1992 portant exécution de la loi du 25 juin 1992 sur le contrat d'assurance terrestre, art. 4, §1er et 6ter, §1er, *M.B.*, 31 décembre 1992, p. 27645.

203 B. DUBUISSON, « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (première partie) », *R.G.A.R.*, 2015, n°15182, p. 2.

204 *Ibidem.*

Faut-il pour autant que les victimes souffrent toutes du même dommage ? Pas nécessairement. Cependant, comme le note très justement B. Dubuisson, « si les dommages dont se plaignent les victimes sont de natures très différentes, il sera plus aisé de démontrer que ces dommages n'ont pas une origine commune ». Surtout si certaines plaintes « peuvent être attribuées à des effets secondaires connus et réversibles du traitement. Ces réclamations ne pourraient alors être rattachées à cette même série ».

Les sinistres sériels sont donc un véritable risque financier pour l'assureur. Outre la technique des plafonds (évoquée ci-dessus), la limitation de ses engagements s'opère également par l'ajout d'une clause de globalisation telle que celle de l'article 4, a) des conditions générales qui nous précise que « toutes réclamations résultant du même fait générateur sont à considérer comme une seule et même réclamation » et que « la date d'imputabilité de ces réclamations sera celle à laquelle la première réclamation a été émise » (certaines polices cependant retiennent la date de survenance du premier dommage).

Il faut bien réaliser que ce type de clause qui consacre l'unicité du sinistre est en réalité très avantageuse pour l'assureur car elle permettra d'appliquer les plafonds d'assurance à l'ensemble de ces sinistres, et non à chacun d'entre eux. Cependant, l'assuré y retirera également un avantage puisque la franchise ne sera décomptée qu'une seule fois[205].

De plus, dans un sinistre classique, l'émiettement dans le temps de la responsabilité joue en défaveur de la victime. En effet, puisque le temps pour cette dernière de constater son dommage peut être relativement long, il se pourrait très bien qu'au moment de l'introduction de sa réclamation l'assureur ne couvre plus le risque, conformément aux clauses « claims made » que nous avons analysées (ou, encore pire, que le délai de prescription de l'action en responsabilité contre le promoteur soit échu[206]). Dans un sinistre sériel, par contre, si la première réclamation (ou le premier dommage) survient pendant la période de garantie, l'assureur serait tenu « de couvrir toutes les réclamations subséquentes, même si celles-ci sont formulées après la fin du contrat et même si elles le sont après le terme de la garantie légale de postériorité […] sous réserve bien entendu du délai de prescription de l'action en responsabilité »[207].

205 B. DUBUISSON, « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (deuxième partie) », *op. cit.*, p. 5.

206 En responsabilité extracontractuelle, ce délai est de 5 ans à partir du jour qui suit celui de la connaissance du dommage, de son aggravation ou de l'identité de la personne responsable par la personne lésée ; et en tout état de cause de 20 ans à partir du jour qui suit le fait qui a provoqué le dommage. C. Civ, art. 2262Bis, §1er, al. 2 et 3.

207 B. DUBUISSON, « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (deuxième partie) », *op. cit.*, p. 10.

Et si la première réclamation constitue le début du sinistre, l'assuré aura à charge d'en atténuer les conséquences pour éviter la multiplication des dommages. Mais ces frais de sauvetage, comme nous le savons, seront remboursés par l'assureur[208].

Enfin, on notera que, si le plafond par année d'assurance ou par essai est atteint, les créances des victimes seront réglées proportionnellement par l'assureur en fonction du montant de la garantie disponible[209]. Toutefois, « l'assureur qui aurait versé de bonne foi à une personne lésée une somme supérieure à la part lui revenant, parce qu'il ignorait l'existence d'autres prétentions, ne demeure tenu envers les autres personnes lésées qu'à concurrence du restant de la somme assurée »[210]. Toute victime aura donc tout intérêt à faire parvenir au plus vite sa réclamation, en notant que des réactions adverses, même répertoriées dans des procédures de pharmacovigilance, ne peuvent être assimilées à des réclamations écrites[211].

Sous-section 5 : L'indemnisation du participant

Conformément à la loi sur les expérimentations humaines, le participant ou ses ayants droit bénéficient d'une action directe contre l'assureur et aucune nullité, exception ou déchéance ne pourront leur être opposées[212] (art. 6.1. et 7 des conditions générales).

Sous-section 6 : Les exclusions de garantie

Si les nullités, exceptions ou déchéances ne peuvent pas être opposées à la personne lésée, la victime peut toutefois se voir opposer les exclusions de la garantie, c'est-à-dire des situations que l'assureur a décidé contractuellement de ne jamais couvrir.

Tout d'abord, la police précise que le risque énoncé dans la section 1 n'est couvert que si le protocole de l'expérimentation a été préalablement soumis à l'assureur et que si toute la réglementation liée aux essais cliniques est respectée (article 2 des conditions générales).

Ensuite, comme nous l'avons noté dans la section 1, il existe une exclusion implicite du dommage moral ou psychologique.

Enfin, la police détaille (article 5 des conditions générales) plusieurs exclusions légales ou conventionnelles :

208 *Ibidem*, p. 11.
209 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances ,art. 150, al 3, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.
210 Même article de la loi précitée.
211 B. DUBUISSON, « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (deuxième partie) », *op. cit.,* p. 7.
212 Loi sur les expérimentations humaines, art. 29, §3.

1) le dommage causé par un fait intentionnel d'un assuré

Il s'agit d'une exonération légale. L'assureur n'est en effet pas tenu de fournir sa garantie à l'égard de quiconque ayant causé intentionnellement le sinistre[213]. Toutefois, il s'agit d'une assurance pour compte. Il peut donc paraître assez dur de sanctionner le preneur d'assurance pour une faute qu'il n'aurait pas commise lui-même mais qui aurait été commise par un assuré pour compte. Raison pour laquelle la police précise que si le fait intentionnel se produit à l'insu du preneur et contre sa volonté, la garantie du contrat lui reste cependant acquise.

L'assureur a-t-il bien fait de qualifier cette clause d'exclusion ? Non. Le sinistre intentionnel doit en effet s'analyser comme un cas de déchéance légale et non d'exclusion puisqu'il s'agit d'un retrait de droit suite à un manquement de l'assuré à ses obligations au contrat et non à une absence de droit'[214].

2) L'incompétence notoire

La police se contente de préciser qu'il s'agirait de l'incompétence notoire du preneur d'assurance ou des personnes qu'il a chargé de l'exécution de l'expérimentation. Le choix de l'investigateur revêtira dès lors toute son importance.

3) La non observation des lois et règlements

La police explique qu'il s'agirait, pour le preneur, de ne délibérément pas respecter les lois, les règles et les usages qui s'appliquent à son activité. Elle précise également que sont exclus les dommages résultant de la méconnaissance de normes élémentaires de prudence ou de sécurité[215].

Mais si ces normes élémentaires ne sont pas codifiées, cela signifie dès lors que la police ne couvre aucune faute : ni la faute découlant d'une norme de conduite déterminée, ni la faute découlant d'un devoir général de prudence, basée sur l'assuré bon père de famille. Nous critiquons donc cette clause puisque, à nouveau, en couvrant « la responsabilité civile, même sans faute des assurés », l'assureur devrait couvrir leur responsabilité sans faute mais également pour faute.

4) le risque nucléaire

213 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 62, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.

214 Voy. Une confirmation de la qualification de déchéance dans Cass., 14 mai 2012, *Pas*., 2012, p. 1081 cité par N. SCHMITZ, « Le point sur la charge de la preuve des causes d'exonération de garantie » *in Actualités en droit des assurances* (sous la dir. de C. PARIS et V. CALLEWAERT), CUP, vol. 154, Bruxelles, Larcier, 2015, p. 152.

215 On notera que cette clause ne peut s'analyser que comme une exclusion et non une exonération pour cas de faute lourde puisque, vu son manque de précision, elle ne détermine pas limitativement et expressément les cas qui constitueraient des fautes lourdes. Art. 62, al 2 de la loi précitée ; Voy. Cass., 12 janvier 2011, *C.R.A*., 2011, p. 299 cité par N. SCHMITZ, « Le point sur la charge de la preuve des causes d'exonération de garantie » *op. cit*., p. 154.

Entraînant des dommages causés par des effets thermiques, mécaniques ou encore radioactifs. En matière médicale cependant, l'assureur couvre ces effets lorsqu'il s'agit d'applications industrielles ou médicales courantes (on pourrait ainsi imaginer l'utilisation d'un scanner médical).

5) Les amendes

Dans les assurances de protection juridique, il s'agit d'une exclusion légale : aucun contrat d'assurance ne peut couvrir les amendes ou les transactions pénales[216].

Il s'agit ici en réalité d'une exclusion découlant du périmètre de la garantie octroyée par l'assureur qui est la couverture de la responsabilité civile (et non pénale) des assurés.

6) l'atteinte physique existante

Il est logique que l'assureur ne puisse couvrir un dommage qui s'est déjà réalisé[217]. Mais la police nous précise ici que l'aggravation d'une atteinte physique existante qui serait survenue même si le patient n'avait pas participé à l'expérimentation ne sera pas couverte. A nouveau, cette exclusion nous paraît logique car même dans une responsabilité objective où il n'est pas nécessaire de prouver une faute, le lien causal entre le dommage et l'expérimentation devra toujours être démontré.

7) les dommages prévisibles

La police exclut « le dommage auquel l'assuré s'attendait ou qu'il anticipait ». Cette formulation fort large est selon nous très critiquable. En effet, le but d'un contrat d'assurance de responsabilité civile (même objective) est de protéger les assurés contre l'engagement de leur responsabilité. Or, en essais cliniques, l'assuré peut raisonnablement anticiper qu'il risque de causer un dommage à autrui sans toutefois être certain que ce dommage va se réaliser (même si les chances sont fortes mais cet élément rentre alors certainement en compte dans le calcul de la prime). De plus, il reste dans tous les cas un aléa sur le moment de survenance du dommage ainsi que sur son ampleur.

Par exemple, lors de l'essai d'un nouveau traitement de chimiothérapie sur des patients, il est connu que ce type d'intervention entraîne souvent des vomissements ou des diarrhées sur les personnes qui s'y soumettent. Le promoteur, preneur d'assurance, ne peut toutefois pas savoir à l'avance quel patient développera tel ou tel effet secondaire, ni à quel moment et si, par exemple, la diarrhée d'un patient prendra une telle importance qu'elle se transformera en dysenterie.

Nous condamnons donc ce type de clause que nous considérons abusive car elle crée un

216 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 155, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.
217 Art. 79 de la loi précitée.

déséquilibre manifeste entre les obligations respectives des parties contractantes. En effet, un contrat d'assurance doit non seulement être rédigé en termes clairs et précis mais il ne peut de plus contenir aucune clause « de nature à porter atteinte à l'équivalence entre les engagements de l'assureur et ceux du preneur »[218]. Il n'est donc pas juste pour un assuré de payer une prime pour avoir une couverture de type « gruyère », à cause d'une telle clause d'exclusion qui le vide d'une bonne partie de sa substance.

8) les dommages génétiques

La police ne définit cependant pas ce qu'elle entend par là. On peut déduire assez logiquement qu'il s'agit de dommages entraînant une modification de l'ADN du participant.

Qui aura à charge la preuve de toutes ces exclusions ? Est-ce à l'assuré de démontrer que le dommage pour lequel il demande intervention ne correspond pas à un cas d'exclusion ? Ou au contraire, est-ce à l'assureur de prouver qu'il en s'agit bien d'un ? La réponse à ces questions n'est pas aisée et fait l'objet de controverses doctrinales depuis des années. En effet, au départ, il semblait que la Cour de cassation ait placé la charge de la preuve sur les épaules de l'assuré[219]. Mais en 2001[220] et en 2002[221], la Cour jeta le doute en déclarant que la charge de la preuve d'un sinistre intentionnel reposait sur l'assureur. Le professeur Marcel Fontaine y vit un revirement de jurisprudence pensant qu'« en s'abstenant de faire un choix explicite entre exclusion et déchéance, la Cour de cassation avait rejoint la solution […] selon laquelle l'article 1315, al 2 du code civil s'appliquerait aussi bien aux […] exclusions qu'aux déchéances »[222]. Toutefois, nous le savons, depuis 2012 la Cour considère que la faute intentionnelle de l'assuré est une déchéance. De plus, analysant les rapports annuels de la Cour, les conclusions des avocats généraux et les arrêts subséquents de la Cour, Nicolas Schmitz considère quant à lui qu'« aucun élément ne nous permettait d'affirmer avec certitude que la Cour de cassation aurait, par ses arrêts des 7 juin 2001 et 18 janvier 2002, puis par ses arrêts ultérieurs […] entendu revenir, en matière d'exclusions conventionnelles, sur la solution qui se dégage de [son arrêt de principe du 5 janvier 1995] »[223]. Et puisque rien ne permettrait donc de confirmer un revirement de jurisprudence, la charge de la preuve reposerait donc toujours, selon cette thèse, sur les épaules de l'assuré.

218 Art. 23, §1er de la loi précitée.
219 Cass., 5 janvier 1995, *Pas*., 1995, p. 19.
220 Cass., 7 juin 2001, *Pas.*, 2001, p. 1073.
221 Cass., 18 janvier 2002, *Pas.*, 2002, p. 201.
222 N. SCHMITZ, « Le point sur la charge de la preuve des causes d'exonération de garantie » *op. cit*., p. 169.
223 *Ibidem*, p. 185.

Section 6 : Analyse d'une police anonymisée fournie par l'assureur Zurich

La compagnie d'assurance Zurich est une compagnie Suisse mais elle fait partie des compagnies assurant des essais cliniques à caractères internationaux. Nous analysons ci-dessous une police locale belge anonymisée « Responsabilité civile essais cliniques » (annexe 2) fournie par sa succursale belge, à la lumière de la police précédente de l'EORTC.

Sous-section 1 : Le risque couvert

« La compagnie indemnisera l'assuré de toutes les sommes que l'assuré peut être tenu de payer à titre d'indemnisation de dommages corporels ou de dommages matériels causés par un sinistre réalisé […] dans le cadre de l'activité et qui donne lieu à une réclamation par le participant ou son ayant droit » (point III, page 12).

Cette fois la police ne précise pas que le dommage doit avoir un lien direct ou indirect avec l'expérimentation mais elle précise que le sinistre doit s'être réalisé « dans le cadre de l'activité », ce qui nous semble devoir être interprété dans le même sens afin de respecter le prescrit de la loi belge. Toutefois, on remarquera que la définition du dommage corporel ne reprend que le dommage imputable directement à la participation de l'essai (sans faire référence au dommage imputable indirectement).

De manière plus globale, il est étonnant que cette clause ne fasse aucune référence explicite à la possibilité d'être face à une indemnisation suite à une absence de faute de l'assuré. Toutefois, la formulation « tenu de payer » semble renvoyer aux prescrits légaux et donc à la responsabilité objective de la loi sur les expérimentations humaines.

A nouveau, sont seuls couverts les dommages corporels et matériels. Il semble donc y avoir à nouveau une exclusion implicite du dommage moral ou psychologique.

On remarquera que cette police est de manière générale plus complète que la précédente. Notamment de part le fait qu'elle précise qu'elle couvre (en plus de la précédente) les dommages immatériels consécutifs qu'elle définit comme « tout dommage autre que corporel ou matériel ». Il ne faut toutefois pas y voir un retour du dommage psychologique car la police s'empresse de donner des exemples de dommages immatériels qui font bien comprendre au lecteur leur caractère économique (ainsi elle cite la privation de jouissance, l'immobilisation, la perte de production, ….).

Sous-section 2 : Les personnes assurées

Nous sommes à nouveau face à une assurance pour compte. Mais cette fois la police (point II, définition, 6°) se départit plus de la formulation de la loi et détaille plus précisément ses assurés. En résumé, elle retient :

1. Le preneur
2. Tout administrateur, associé, responsable dirigeant ou actionnaire ; ainsi que leurs mandataires (agissant dans la limite de leur fonction)
3. Tout salarié qui reconnaît que la police lui est opposable (agissant dans la limite de ses fonctions)
4. Tout sous-traitant ou consultant qui effectue un travail pour le compte de l'assuré au titre d'un essai couvert (CRO, investigateurs, ….)

Nous critiquons cette énumération car, à côté du preneur, assuré principal, on peut se rendre compte que les assurés pour compte ont tous un lien contractuel avec le preneur/promoteur. Or la loi précise bien que le promoteur doit contracter une assurance couvrant la responsabilité de tout intervenant indépendamment de la nature des liens existants entre l'intervenant et le promoteur.

Sous-section 3 : Le sinistre

La police définit le sinistre comme « tout événement qui entraîne, pendant la durée d'un essai, un dommage corporel ni prévu, ni voulu du point de vue de l'assuré » (point II, définitions, 1°).

Etonnamment, cette définition du sinistre ne fait aucune référence au dommage matériel. De plus, nous renvoyons à la critique formulée à propos de l'exclusion du « dommage prévisible ». Mais, par ailleurs, nous constatons que cette clause se réfère correctement au moment de la survenance du dommage (et non plus de la réclamation de la victime).

Sous-section 4 : étendue de la garantie

1) Dans le temps

A nouveau, on retrouve l'utilisation des clauses claims made. Nous renvoyons aux développements sur ce point effectués pour la précédente police.

On notera, cette fois, que la police n'accorde qu'une postériorité de 3 ans, c'est-à-dire uniquement la période légale. Mais ces trois années commencent à partir de la fin de la police (et non de

l'expérimentation comme nous l'avions critiqué) (point III, contrat d'assurance).

2) Dans l'espace

Nous avons choisi une police locale belge, il est donc logique que la couverture se limite aux essais cliniques réalisés en Belgique (point II, définitions, 8°).

3) L'utilisation de plafonds, limitation des frais de sauvetage, de défense et des intérêts et sinistres sériels

Nous renvoyons au commentaire de la précédente police sur ces points.

Les plafonds se trouvent à la page 4 de la police. On remarquera, par rapport à la police précédente, qu'il n'est ici pas prévu de plafond par année d'assurance. Pour les frais de sauvetage, de défense et intérêts, voyez le point II, définitions, 13° et le point IV, limites d'indemnisation, 2°. Enfin, pour le sinistre sériel, voyez le point IV, limites d'indemnisation, 3°.

4) La franchise

Comme dans tout contrat d'assurance, il peut exister en assurance des essais cliniques une franchise. Contrairement à la précédente police, elle est ici prévue par l'assureur (page 4).

Sous-section 5 : L'indemnisation du participant

Sur ce point, cette police est bien plus prolixe que la précédente. Elle prévoit une procédure d'indemnisation spécifique qui permet, dans un premier temps, à l'assuré de proposer au participant de calculer un montant d'indemnisation de son dommage selon une série de règles détaillées au point VII (Conditions d'indemnisation) de la police.

Tout d'abord, ces conditions indiquent qu'une indemnisation ne sera versée que si le dommage corporel résulte de l'utilisation/l'administration d'un produit ou s'il résulte, conformément à la loi, directement ou indirectement de l'expérimentation.

Ensuite, elles précisent que l'indemnisation **ne** pourra **pas** être refusée **uniquement** au motif du fait que le dommage résulte d'une réaction contraire prévisible ou au motif que le participant ait été averti du risque et ait néanmoins signé un formulaire de consentement éclairé.

Toutefois, la police précise que l'indemnisation pourrait notamment être réduite du fait de la gravité des dommages corporels traités dans l'essai, du degré de probabilité de survenance de réactions contraires et enfin au regard de tout avertissement reçu par le participant. A ce égard, nous renvoyons au commentaire que nous avions fait dans la police précédente sur l'exclusion des

dommages prévisibles. En l'occurrence la police de Zurich en n'excluant pas l'indemnisation sur base de la simple prévisibilité du dommage, sans conjonction avec d'autres circonstances, nous paraît moins porter atteinte à l'équilibre de la convention.

A propos des autres circonstances pouvant réduire l'indemnisation (ou même la refuser), on retrouve :

- la négligence du participant (ou des parents/représentants légaux)
- la comparaison entre les risques et les avantages de l'essai et ceux de traitements déjà établis
- la disponibilité et l'efficacité de traitements alternatifs qui auraient été à la disposition du participant s'il n'avait pas participé à l'essai.

On remarque donc bien qu'il s'agit d'une procédure de règlement du litige « à l'amiable », sur un montant d'indemnisation fixé « par référence aux dommages-intérêts accordés dans des affaires similaires par les tribunaux belges ». Ainsi la négligence du participant permet de réduire le montant d'indemnisation proposé, alors que légalement, en justice, l'assureur est tenu de couvrir la faute (même lourde) du bénéficiaire du contrat d'assurance[224].

Le participant aura trois mois pour décider s'il accepte ou non le montant d'indemnisation proposé. En cas de réponse négative, un avocat indépendant désigné de commun accord sera désigné pour calculer l'indemnité, toujours en conformité avec les conditions d'indemnisation de la police. Il exercera une fonction d'arbitre.

Si le participant accepte le montant proposé, il renonce alors selon la police à « tous les droits d'agir contre l'assuré, à l'exception de ceux prévus par les conditions d'indemnisation ». A la lecture du point 4, ceci semble être une quittance pour solde de tout compte, puisqu'il est fait mention d'une indemnisation « à titre de règlement complet et définitif de tous les motifs à agir » dont le participant dispose contre l'assuré ou toute autre personne dans le cadre des essais. Or on notera que la loi précise qu' « une quittance pour solde de compte partiel ou pour solde de tout compte n'implique pas que la personne lésée renonce à ses droits » et qu' « une quittance pour solde de tout compte doit mentionner les éléments du dommage sur lesquels porte ce compte »[225], ainsi si un poste de dommage n'est pas réglé par la quittance, le participant pourrait toujours en demander l'indemnisation en justice[226].

224 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 62, §2 , *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.
225 Art. 148 de la loi précitée.
226 Cass., 20 décembre 2010, *Pas*., 2010, p. 3276 : « une quittance pour solde de tout compte ne prive pas la personne

Si par contre le participant n'accepte pas le montant de l'avocat indépendant dans les trois mois, il ne pourra plus prétendre à une indemnisation au regard des conditions de la police mais il pourra toujours « demander la satisfaction des droits dont il peut disposer par ailleurs », c'est-à-dire le droit à obtenir réparation de son dommage en vertu de l'article 29 de la loi sur les expérimentations et de l'article 1382 du code civil, éventuellement devant les cours et tribunaux.

Pour conclure sur ce point, on remarquera qu'étonnement le montant d'indemnisation éventuellement versé dans le cadre de cet accord le sera sous forme forfaitaire. Or les assurances de responsabilités sont des assurances de dommages, elles ont donc un caractère indemnitaire[227].

Sous-section 6 : Les exclusions de garantie

A nouveau, la police de Zurich est plutôt complète sur la question des exclusions de garantie. Elle en fournit une liste assez longue, tout en précisant que pour répondre aux prescrits de la loi, en cas d'exclusion, elle indemnisera le participant et demandera à l'assuré de lui rembourser l'indemnité versée dans les 30 jours de l'envoi de sa demande en remboursement. Ceci nous paraît toutefois critiquable. Cette action semble en effet s'assimiler à une action récursoire contre l'assuré qui n'a pourtant commis aucune faute. Et même si, selon la loi, aucune nullité, aucune exception ou déchéance ne peut être opposée au participant, les exclusions servent à délimiter le périmètre de la garantie. De telle sorte qu'elles sont toujours opposables au tiers lésé[228].

On retrouve dans cette liste l'exclusion des amendes, des dommages génétiques, la complication du dommage corporel existant, le dommage intentionnel (qui est pourtant un cas de déchéance[229]), … Certaines exclusions sont en outre qualifiées de fautes lourdes (que la doctrine qualifie généralement de déchéances car elles requièrent l'établissement d'un lien de causalité entre la faute et la survenance du sinistre ; ce que ne requièrent pas les exclusions[230]). Nous critiquons à ce propos la clause de non-observation des lois, règlements ou usages propres aux activités de l'entreprise assurée (clause bien trop peu précise et circonscrite pour qu'on puisse considérer qu'elle soit « déterminée expressément et limitativement dans le contrat »[231]). De même, la clause concernant le manque d'adoption de précautions élémentaires ou le manque d'adoption de mesures de

lésée du droit de réclamer une indemnité pour des éléments de dommage autres que ceux qui font l'objet de la quittance »

227 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 105, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.

228 «Même dans le cadre d'une assurance obligatoire, les exceptions qui se déduisent d'une limite objective de la garantie (définition du risque, exclusion) sont toujours opposables à la victime » : V. CALLEWAERT., « Le régime général des assurances de la responsabilité à l'aune de la jurisprudence de la Cour de cassation » *op. cit*., p. 71.

229 Voy. note de bas de page n° 215.

230 N. SCHMITZ, « Le point sur la charge de la preuve des causes d'exonération de garantie » *op. cit*., p. 159.

231 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 62, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.

sécurité nous paraît mettre à charge de l'assuré des mesures de préventions avant sinistre. Or ce type de clause est systématiquement qualifiée de déchéance et non d'exclusion[232].

On peut également remarquer qu'il existe une exclusion des dommages dus à la négligence grave. Or, en Belgique, l'assureur ne peut s'exonérer **q u e** de fautes lourdes. Mais à la lecture de l'explication de la négligence grave, il apparaît qu'il s'agit en réalité de l'incompétence professionnelle notoire ainsi que le choix de préposés manifestement non qualifiés pour les tests à réaliser. Ce qui correspond à une des hypothèses de faute grave, à savoir l'incompétence des personnes chargées de l'exécution de l'essai. La loi est donc bien respectée.

La police pense également à exclure des dommages qui pourraient être couverts par d'autres responsabilités (responsabilité du commettant, responsabilité professionnelle, …).

Tout comme dans une assurance de type « produit après livraison », on retrouve également des exclusions concernant l'inefficacité d'un médicament faisant l'objet de l'essai ou l'échec d'un placebo à fournir un avantage thérapeutique. Ces derniers ne devant pas être considérés comme des dommages.

On retrouve également l'exclusion du risque de guerre qui est une exclusion légale[233] (et qui n'était pas présente dans la police de l'EORTC), ainsi que l'exclusion des contaminations radioactives. Mais il semble que ces dernières ne puissent pas être assimilées au « risque nucléaire » de la police précédente puisque sont plutôt visés dans la description la combustion de carburant radioactif et les explosions susceptibles de causer des catastrophes naturelles.

La police exclut toute une série de dommages liés au respect de la procédure des essais cliniques. On peut ainsi citer l'exclusion des dommages inéluctables à un risque (c'est-à-dire « volontairement assumé par l'assuré, notamment pour diminuer les frais ou accélérer les tests »), les frais exposés en vue de recommencer ou corriger un essai mal exécuté, la dérogation substantielle au protocole de l'essai, …

On retrouve, comme dans la police précédente, une exclusion implicite du dommage moral ou psychologique. Et cette police s'adressant plus particulièrement à des entreprises, les dommages immatériels consécutifs à un dommage non couvert par le contrat et les dommages immatériels purs sont également exclus explicitement. Tout comme l'atteinte à des droits intellectuels.

232 N. SCHMITZ, « Le point sur la charge de la preuve des causes d'exonération de garantie » *op. cit*., p. 165.

233 L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, art. 63, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487. Voy. Spéc l'alinéa 2 : pour cette exclusion, aucune doute ne peut exister concernant la charge de la preuve ; c'est à l'assureur de « faire preuve du fait qui l'exonère de sa garantie ».

Sont également exclus les dommages causés par de la matière biologique humaine (on peut penser au rejet d'une transplantation), ainsi que ceux causés par certaines maladies (le VIH, l'hépatite B et C, etc.).

Une autre exclusion critiquable selon nous est celle du tabac. En effet, en excluant les dommages ou l'aggravation de dommages causés par le tabac, l'assureur pousse le promoteur à mettre sur pied des critères d'exclusions des fumeurs dans les protocoles de ses essais. Or certains essais constituent pour les patients qui y participent le seul espoir de bénéficier d'un traitement de leur maladie. En poussant le promoteur à éliminer les fumeurs des essais, l'assureur crée une discrimination dans la sélection des « heureux participants » puisque, selon la fondation contre le cancer, en 2013, un peu plus d'un quart de la population belge consommait du tabac[234].

Enfin, on notera que cette police illustre la pratique qui consiste à exclure de nombreux produits et substances qui ne pourront donc pas être utilisés lors des essais couverts (annexes 1 et 2 de la police).

234 FONDATION CONTRE LE CANCER, « Les belges et le tabagisme » (http://www.cancer.be/les-belges-et-le-tabagisme, consulté le 24 juillet 2015).

Chapitre 5 : Transpositions de la directive européenne, un manque d'harmonisation

Si la directive impose qu'il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur, encore fallait-il pour les Etats membres transposer cette disposition dans leur droit national. Or, comme nous avons déjà pu l'apercevoir, chaque pays y est allé de sa propre interprétation ; avec pour résultat qu'aujourd'hui les réglementations et les pratiques en matière d'assurance des essais cliniques varient fortement de pays en pays.

Section 1 : Illustration de la problématique

Tout le monde s'accorde à le dire : depuis l'adoption de la directive sur les essais cliniques en 2001, les essais réalisés en Europe ont chuté d'environ 25 %. La commission européenne elle-même l'admet[235] (raison pour laquelle la directive sera prochainement remplacée par le règlement européen dernièrement voté).

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. Par exemple, les procédures administratives pour lancer un essai sont complexes et coûteuses (c'est pourquoi le nouveau règlement met au point un nouveau portail d'autorisation européen unique). Mais on peut aussi et surtout pointer du doigt les assurances des essais cliniques qui non seulement ont vu leur coût exploser[236] mais qui sont également devenues très complexes[237].

Aujourd'hui en effet le coût de certaines assurances est si élevé qu'il permettrait de financer entièrement des essais cliniques. Or, en pratique, les indemnisations suite à des plaintes relatives à un essai restent extrêmement rares et représentent seulement environ 1 % du coût déboursé pour les polices[238].

Pour donner un ordre de grandeur, un essai clinique académique au taux le plus bas en Suède peut

235 « Les coûts élevés qu'elle induit et l'absence d'harmonisation des règles applicables ont contribué à l'important recul des essais cliniques dans l'Union européenne: le nombre d'essais menés dans l'UE a diminué de 25 % entre 2007 et 2011, tandis que les demandes d'autorisations passaient de 5 000 à 3 800 » : COMMISSION EUROPÉENNE, *MEMO/12/566 : Questions-réponses sur la proposition de règlement relative aux essais cliniques*, 17 juillet 2012 (http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-12-566_fr.htm?locale=FR, consulté le 24 juillet 2015).

236 Notamment, « depuis que la directive est appliquée, les primes d'assurance des promoteurs commerciaux ont été multipliées par neuf » : Proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *C.O.M.* (2012), 369 final, p. 3.

237 L'EORTC (qui, nous l'avons déjà dit, conduit de nombreux essais cliniques) attestait fin 2013 devoir gérer 67 polices d'assurance différentes : P. WROBEL, « Final report : EFGCP Workshop on Indemnity Schemes for Clinical Trials : A Societal Obligation ? », *op. cit.*, p. 3.

238 *Ibidem*, p. 4.

coûter à peine 24 euros par patient, alors qu'un essai clinique destiné au développement d'un médicament pour le neuroblastome en Finlande coûtera 710 euros par patient[239]. Bien sûr ceci peut s'expliquer par la différence des risques à assurer. Mais pas toujours. Par exemple dans une étude multinationale destinée à comparer des traitements leucémiques sur des enfants et des adolescents, pour ce même essai et donc le même protocole, le prix de l'assurance varia de 11 euros en République Tchèque à 221 euros par patient en Allemagne[240].

Une explication pourrait être qu'en Allemagne, un promoteur académique doit assurer tous les patients qui sont susceptibles de participer à l'essai clinique, même si en définitive ils n'y participent pas[241] (par exemple à cause d'un critère d'exclusion du protocole).

L'explication ne résout toutefois pas toutes les hypothèses d'écarts de coûts. Ainsi, en Allemagne, différents essais sur le même traitement, sur la même population de patients, pour la même indication, etc., ont vu leur coût varié de 82 euros à 473 euros par patient[242].

Au niveau de la protection des participants, là aussi, la diversité reste de mise. D'un pays à l'autre le participant aura à sa charge la preuve de différents éléments pour obtenir l'indemnisation de son dommage. Et comme nous l'avons vu, la Belgique fait partie des pays qui ont adopté un « no fault scheme », c'est-à-dire que la victime ne doit pas prouver de faute pour obtenir l'indemnisation de son dommage. C'est également le cas de la France, des Pays-Bas et de l'Espagne. Mais ce n'est pas, par exemple, le cas de la Pologne.

Non seulement au niveau de la preuve mais également au niveau de la couverture, les différences peuvent être importantes. Certaines législations, comme celle de Pays-Bas, listent précisément les postes de dommages couverts et ceux-ci sont repris textuellement dans les polices. D'autres législation, comme celle de la Belgique, se contentent de mentionner l'indemnisation de « tout dommage » causé au participant, avec l'importance de regarder dans les wordings les types de dommages précisément indemnisés (dommages matériels ? corporels ? atteinte à la vie privée ?).

L'opposabilité des exceptions peut également jouer un rôle important au niveau de la couverture. En Belgique, nous le savons, exceptions, nullités et déchéances ne pourront pas être opposées au participant mais ce n'est pas le cas des exclusions. Or, en Espagne, la question de l'opposition des exclusions fait débat depuis qu'un homme se soit vu refuser l'indemnisation de son dommage au

239 *Ibidem*, p. 6.
240 *Ibidem.*
241 *Ibidem,* p. 7.
242 *Ibidem.*

motif que ce dernier était listé comme une des réactions adverses possibles dans le formulaire de consentement[243].

Parfois même, le nombre d'exclusions est tel qu'on peut se demander si la police offre encore une couverture utile à ses assurés. Une représentante des comités d'éthique tchèques témoigne ainsi avoir connu un essai international pour lequel plus de 200 réactions adverses étaient exclues (de la nausée, à l'hépatite ou encore à l'insuffisance rénale)[244].

Certains pays ont mis sur pied des mécanismes nationaux d'indemnisation, ce qui leur permet d'exclure totalement ou partiellement les assurances de leur équation. Ainsi au Danemark le système étatique fonctionne sans assurance pour un coût de moins de 40 000 euros par an et sans contribution des promoteurs. De 1996 à 2012, 12 plaintes furent indemnisées par ce système. En Suède, ce sont plus de 200 entreprises pharmaceutiques qui se sont regroupées pour couvrir leur propre risque, ainsi que ceux d'autres promoteurs, moyennant contribution et avec un plafond individuel de 1.081.000 euros par dommage. En Angleterre, le système de soins de santé (NHS) assure la couverture pour « négligence » des hôpitaux, le coût de cette assurance n'est donc plus un problème, du moins pour le personnel médical anglais (mais pas pour les universités ou promoteurs étrangers qui doivent contracter une assurance séparée)[245].

A défaut d'harmonisation, il faut donc jouer avec les pratiques et législations des différents pays. A titre d'illustration, voici une explication du système anglais, bien différent du système belge.

Section 2 : Le Royaume-Uni

Afin de bien comprendre l'évolution de la réglementation des assurances des essais cliniques au Royaume-Uni, il est nécessaire de connaître ce qu'il se passa lors d'un essai clinique le 16 mars 2006 à Londres.

Sous-section 1 : Le drame de TeGenero

Les essais cliniques qui tournent mal (et qui donc causent un dommage à leurs participants) sont rares mais pas inexistants. Le drame de TeGenero illustre bien cette affirmation et confirme l'utilité de contracter une assurance dans ce domaine sensible où la réaction du corps humain ne peut jamais être certaine.

En effet, en 2006, la société de biotechnologie allemande TeGenero (promoteur) chargea Paraxel

243 *Ibidem.*
244 *Ibidem.*
245 *Ibidem,* p. 4.

(CRO) de mener un essai clinique au Northwick hospital of London sur la molécule TGN1412 : un anticorps monoclonal qui devait agir sur le système immunitaire et être actif contre certaines maladies auto-immunes et leucémiques. Cet essai fut organisé le 13 mars 2006 sur huit volontaires âgés de 18 à 30 ans, chacun rémunéré de 2 300 livres (3 300 euros) pour leur participation. Deux d'entres eux reçurent un placebo, alors que les six autres sujets reçurent la molécule testée[246]. Mais quelques minutes à peine après l'administration de cette dernière, ces six personnes commencèrent à se plaindre de violents maux de tête et de transpiration. Elles vomirent abondamment et s'évanouirent à plusieurs reprises avant de reprendre conscience[247]. En réalité, leurs organes subirent de nombreuses défaillances.

La molécule avait pourtant précédemment été testée sur des animaux (des singes) à un dosage 500 fois plus important, sans qu'aucune réaction adverse ne survienne[248]. Et un rapport du MHRA (Medicines & Heathcare products Regulatory Agency) atteste du fait que les réactions expérimentées par les volontaires sont dues à « une réaction biologique imprévisible sur l'humain »[249] (bien que de multiples reproches aient été formulés à l'encontre de Paraxel sur la conduite de l'essai, notamment à propos de cahiers patients mal complétés ou encore du fait que les doses ont été injectées sur les sujets presque simultanément et alors même que le premier sujet était déjà en train de réagir sévèrement[250]). Selon le MHRA, la réaction n'était donc due ni à une erreur humaine dans le dosage, ni à une contamination du produit, ni à un incident de fabrication, ni à une erreur dans l'administration du produit, … et l'essai avait été correctement conduit par Paraxel, en respectant le protocole.

Suite à l'accident, les victimes réclamèrent à l'assureur de TeGenero un paiement intermédiaire de 10 000 livres pour subvenir à leurs besoins à court terme. Celui-ci leur proposa à la place à peine

246 J.-P. LANGELLIER et J.-Y. NAU,« Le premier essai humain d'un futur médicament tourne mal à Londres », *Le monde*, 17 mars 2006, (http://www.lemonde.fr/planete/article/2006/03/17/le-premier-essai-humain-d-un-futur-medicament-tourne-mal-a-londres_751759_3244.html, consulté le 24 juillet 2015).

247 LIGUE SUISSE CONTRE LA VIVISECTION (LSCV), « Essai clinique d'un futur médicament : 6 hommes hospitalisés », (http://www.lscv.ch/pages/experimentations/experimentation/pages/tgn1412.html consulté le 24 juillet 2015).

248 Il avait été administré aux singes une dose de 50mg/kg pendant 4 semaine consécutives, sans que ces derniers ne développent de mauvaise réaction. Et il ne fut administré que 0,1 mg/kg aux participants de la phase 1 : H. ATTARWLA, « TGN1412 : From discovery to disaster », *Journal of Young Pharmacists*, 2010, Juillet-Septembre ; 2(3), p. 334 , doi. 10.4103/0975-1483.66810.

249 MEDICINES & HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY, « Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412 » (http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/websiteresources/con2023821.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

250 H. ATTARWLA, « TGN1412 : From discovery to disaster », op.cit., p. 335 ; G. VINCE, « UK drug trial disaster – the official report » , *The NewScientist*, 25 mai 2006 (https://www.newscientist.com/article/dn9226-uk-drug-trial-disaster—the-official-report/, consulté le 24 juillet 2015).

5 000 livres (paiement qui était de plus subordonné à la condition qu'elles renoncent à toute action en justice). Ce qu'elles refusèrent[251]. Finalement, l'assureur plia et versa le paiement intermédiaire de 10 000 livres réclamé, sans abandon de poursuites.[252].

Il faut savoir que TeGenero était assuré auprès de l'assureur Gerling mais à hauteur de seulement 2 millions de livres pour cet essai clinique. Ceci n'était évidemment pas suffisant (surtout lorsqu'on sait qu'une des victimes a dû être amputée de ses orteils et de l'extrémité de ses doigts[253]) et consécutivement TeGenero tomba en faillite[254].

On notera que Paraxel était également assuré selon la police de TeGenero[255] (mais nous n'avons pas réussi lors de nos recherches à déterminer si Paraxel bénéficiait également d'une autre couverture d'assurance).

Etonnamment, bien que les victimes ait obtenu un paiement intermédiaire, la police de TeGenero n'autorisait qu'un « once and for all payment » avec pour conséquence qu'il n'est pas permis de prendre en compte les maladies que ces personnes pourraient développer suite à l'essai[256]. Or « suite à l'attaque subie par leur système immunitaire, ces personnes sont plus vulnérables aux troubles auto-immunes, aux infections et même aux tumeurs »[257].

Finalement, les six participants reçurent plusieurs millions de livres en compensation de leur dommage. Ceci inclut les 2 millions de la couverture d'assurance de Tegenero. Mais Paraxel pris également à sa charge 1,8 million de livres[258].

---

251 X., « Drug trial victims offered £5,000 », *BBC News*, 19 avril 2006 (http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/england/london/4921672.stm, consulté le 24 juillet 2015).

252 C. DYER, « Medical trial victims receive interim payouts » , *The Gardian*, 28 avril 2006 (http://www.theguardian.com/uk/2006/apr/28/health.healthandwellbeing, consulté le 24 juillet 2015).

253 LIGUE SUISSE CONTRE LA VIVISECTION (LSCV), « Essai clinique d'un futur médicament : 6 hommes hospitalisés », *op. cit.*

254 LEIGH DAY, « Clinical trials lawyer welcomes new guidance from regulators », 20 juillet 2012, http://www.leighday.co.uk/News/2012/July-2012/Clinical-trials-lawyer-welcomes-new-guidance-from-, consulté le 24 juillet 2015).

255 D. T. CASE, J. REYNOLDS JOHNSON et A. D. NAIR, « Biotech Briefing newsletter of the Biotechnology Committee », Juillet 2006, p. 1 (http://www.klgates.com/files/Publication/69c5eeb9-80a3-43a1-ba34-3ff4b9f430d7/Presentation/PublicationAttachment/7a47960c-1682-4f1b-9feb-43ddc8f05a76/Biotech.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

256 A. JACK, « Move to boost clinical trials payouts » , *The financial times*, 2012 (http://www.ft.com/intl/cms/s/0/c1f5ca26-c30b-11e1-8d12-00144feabdc0.html, consulté le 24 juillet 2015).

257 C. DYER, « Medical trial victims receive interim payouts », *op. cit.*

258 A. JACK, « Move to boost clinical trials payouts », *op. cit.*

Sous-section 2 : La nouvelle réglementation

Au Royaume-Uni, l'assurance des essais cliniques n'est pas légalement réglementée. En effet, la directive 2001/20/CE fut transposée dans the Medicines for Human Use Regulations de 2004[259]. Mais cet acte ne fait que mentionner cette assurance, sans la réglementer. D'une part, à propos du fait que le comité d'éthique rendant un avis unique devrait prendre en compte, parmi d'autres critères, l'existence d'une indemnité ou compensation en cas de lésions ou de morts attribuables à l'essai, ainsi que l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité de l'investigateur ou du promoteur[260]. Et d'autre part, par le fait que le promoteur se doit de respecter les bonnes pratiques cliniques, dont les ICH-GCP (qui mentionnent qu'une disposition doit être prise en ce qui concerne l'indemnité ou l'assurance).

On pourrait donc croire, à priori, que l'obligation de contracter un assurance n'existe pas et que ce choix reste à la discrétion des promoteurs (qui peuvent très bien choisir de prévoir une clause de compensation). Après tout, les anglais considèrent en effet que le but de la directive européenne est « une exigence de transparence à propos des arrangements existants en cas de lésion ou de mort d'un sujet et à propos de toute assurance ou indemnité couvrant la responsabilité du promoteur et de l'investigateur »[261].

Tel n'est toutefois pas le cas en pratique. En effet, l'influence de la « soft law » est très importante dans ce pays et l'Association of British Pharmaceutical Industry (ABPI) publie régulièrement des directives quant aux pratiques à adopter par les professionnels de l'industrie pharmaceutique[262] que ces derniers suivent.

Ainsi, en 1991 déjà, l'ABPI recommandait aux promoteurs, même si aucune obligation légale n'existait, de fournir la garantie à leurs investigateurs (et à travers eux, aux comités d'éthique) qu'une compensation serait payée aux participants souffrant d'un dommage lié à un essai ; et ce qu'importe que ce participant soit capable de prouver la négligence du promoteur ou non[263]

---

259 The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/contents/made, consulté le 24 juillet 2015).

260 *Ibidem*, section 15 (i) et (j).

261 THE ASSOCIATION OF THE BRISTISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (e.a)., *Insurance and compensation in the event of injury in Phase I clinical trials*, 2012, pp. 4-5 (http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/insurance-in-phase-i-trials.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

262 Ces directives sont consultables sur le site de l'ABPI : http://www.abpi.org.uk/our-work/library/ guidelines/Pages/default.aspx

263 THE ASSOCIATION FOR THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (e.a.), *Clinical compensation guidelines*, 1991, point 1.7 (http://c.ymcdn.com/sites/www.tmn.ac.uk/resource/collection/49D312BA-49C1-4E2F-88A4-0C9FFE94663D/ABPIClinical-Trial-Compensation-GLs.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

(du moins en phase II et III, pour certaines phases IV lorsque le dommage était causé par des procédures entreprises en accordance avec le protocole mais sans aucune relation avec le produit administré et enfin pour les phases I[264], sauf en cas de sujets non-malades[265]). Autrement dit, l'ABPI recommandait fortement aux promoteurs de contracter une assurance de responsabilité selon un « non-fault scheme ». Et, en pratique, on constata en effet que la plupart des promoteurs contractèrent ce type d'assurance[266] afin d'obtenir un avis positif de leur comité d'éthique vis-à-vis de la protection adéquate des participants de l'essai[267].

Si l'assurance n'était donc pas obligatoire, elle devînt une pratique courante sous la pression des comités d'éthique. Mais elle n'était toujours pas réglementée. Il fallut, en effet, attendre le drame de Tegenero pour que les autorités prennent conscience d'une telle nécessité. Et, en 2012, de nouvelles recommandations furent publiées.

Toutefois, en raison de l'influence de Tegenero et de l'urgence d'une réaction, cette nouvelle directive[268] ne concerna que les phases I. Mais malgré son champ d'application restreint (elle ne concerne en effet que les phases I effectuées sur des volontaires sains ou dont la maladie n'est pas l'objet de la recherche mais qui permet d'en étudier les interactions avec la substance testée[269]), un grand progrès fut réalisé à travers elle puisque désormais :

- il est clairement établi que l'assureur doit être une partie tierce et qu'ainsi l'auto-assurance n'est pas autorisée ;
- la négligence de l'investigateur ne peut constituer une exclusion de la police ;
- les comités d'éthique évalueront la qualité de l'assurance par rapport à l'historique des plaintes dans la branche choisie au cours des trente dernières années, aux compensations communément accordées et aux pratiques du marché de l'assurance ;
- surtout, un montant de couverture minimum est désormais fixé ; mais celui-ci varie selon le type d'essai réalisé :

264 Point 2.1-2.3 des guidelines précitées.
265 Concernés par la directive Guidelines for Medical Experiments in non-patient human volunteers de 1988. Mais dont la section 11.7 recommande les mêmes prescriptions concernant la preuve d'une quelconque négligence. Voyez A. DONALD, « Liability and indemnity in clinical research » *in Principles of Clinical Research*, United-Kingdom, Wrightson Biomedical Publishing ,2001, p. 87.
266 THE ASSOCIATION FOR THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (e.a.), *Insurance and compensation in the event of injury in Phase I clinical trials*, *op. cit*., p. 7.
267 *Ibidem*, p. 5.
268 *Ibidem.*
269 *Ibidem*, p. 3.

- pour les essais réalisés pour la première fois sur l'humain, il s'agit de 5 millions de livres,
- pour ceux où la substance a déjà été administrée auparavant chez l'homme, il s'agit de 2,5 millions de livres ;

- il doit être expliqué aux participants qu'il n'est pas certain que ces montants puissent couvrir toutes circonstances mais qu'ils sont estimés raisonnables ;
- il est rappelé que la victime ne devrait pas avoir à prouver une quelconque négligence mais seulement que son dommage résulte de la participation à l'essai ;
- les polices « claims made » sont autorisées mais il faudrait toutefois étendre la garantie d'au moins 3 ans après la fin de l'essai (similairement au droit belge) ;
- les promoteurs peuvent présenter au comité d'éthique un certificat d'assurance mais doivent fournir la police complète en cas de demande ;
- l'investigateur ne doit contracter une assurance que pour les plaintes résultant de sa négligence, dont le montant de la couverture doit s'assimiler à l'assurance d'un promoteur. Cette assurance peut être part de l'assurance du promoteur, de celle d'une CRO ou encore être fournie en tant que membre d'une association médicale [270].

Si ces recommandations ne s'appliquaient pas aux patients malades, c'était parce qu'il était jugé comme raisonnablement éthique que ces derniers « acceptent certains risques inhérents à l'expérimentation de nouveaux traitements pour traiter leur maladie, en particulier lorsque des effets secondaires étaient prévisibles et annoncés dans l'information donnée au sujet de l'essai »[271]. Mais en 2014, il a été considéré injuste par l'ABPI d'exclure certains patients malades puisque, précisément, certains d'entre eux n'espéraient aucun effet thérapeutique de leur participation à l'essai. En effet, de plus en plus d'études se consacrent à l'analyse de biomarqueurs sur l'homme, sans analyser l'efficacité de la substance administrée. C'est pourquoi désormais ces patients bénéficient des mêmes recommandations en matière d'assurance depuis 2014[272].

En effet, en 2014, de nouvelles directives qui, cette fois, concernent également les phases II, III et IV furent publiées. Depuis, à nouveau même en l'absence d'obligation légale, l'ABPI recommande

270 *Ibidem*, pp. 7-11.

271 THE ASSOCIATION FOR THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY, *Clinical trial compensation guidelines,* 2014 (http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/compensation_guidelines_2014.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

272 P. 1 des guidelines précitées.

aux industries pharmaceutiques d'indemniser les victimes de ces phases selon un « no-fault scheme », à condition que le dommage subi soit sérieux et ait un caractère durable et invalidant (pas en cas d'inconfort, ou de plaintes moins sérieuses et curables)[273].

Aucune compensation ne sera toutefois payée pour l'absence d'effet escompté de la substance (notamment pour tous les patients recevant un placebo). Ni dans le cas où le dommage serait causé par un autre médicament dans un but de comparaison avec la substance testée. Enfin, la compensation pourra être réduite en cas de faute contributive du patient, en cas de faute d'une personne tierce (comme la faute d'un docteur ne réagissant pas correctement suite à une mauvaise réaction à la substance) ou encore suivant le pourcentage de probabilité de survenance de réactions adverses, ...[274].

Ces recommandations s'appliquent aux phases I, lorsque le malade participe en vue d'un effet thérapeutique, aux phases II et III, ainsi qu'aux phases IV, mais uniquement lorsque le dommage résulte d'une procédure exécutée en accord avec le protocole (et non avec la substance administrée)[275]. Mais ce qui peut toutefois frapper, c'est qu'elles ne concernent que l'existence de clauses de compensation. Plus aucune mention d'une quelconque assurance !

Les recommandations de 2012 sont toutefois toujours d'application. Ce qui implique finalement que seuls les essais de phase I à but non thérapeutique et conduits par l'industrie pharmaceutique sont aujourd'hui soumis à des contraintes plus sévères que les autres vis-à-vis des comités d'éthique en matière d'assurance.

Sous-section 3 : L'indemnité du NHS

Pour être complet, on notera que le développement précédent ne s'applique qu'à l'industrie pharmaceutique. Or il faut savoir qu'en Angleterre, les professionnels de la santé travaillant pour le NHS (National Health Service), c'est-à-dire les médecins exerçant dans un hôpital, les infirmières, le personnel ambulatoire, etc., bénéficient d'une assurance en cas de dommages causés par leur faute, suite à une négligence, à des participants d'un essai clinique[276].

En effet, autrefois, ces derniers étaient obligés de s'enregistrer auprès d'organismes de défense professionnelles. Mais dans les années 1980, les coûts d'inscription auprès de ces organismes

273 P. 4 des guidelines précitées.
274 P. 5 des guidelines précitées.
275 Pp. 3-5 des guidelines précitées.
276 Voy. The National Health Service (Clinical Negligence Scheme) Regulations 2015, section 8 (http://www.legislation.gov.uk/uksi/2015/559/pdfs/uksi_20150559_en.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

atteignirent des sommets et ceci poussa les autorités à réagir. [277]. Ainsi, depuis le 1er janvier 1990, le NHS est donc tenu pour responsable de ce type de faute et se doit de payer les coûts légaux et administratifs liés à la plainte, éventuellement le coût d'une médiation si elle est appropriée et, surtout, le coût des dommages et intérêts accordés[278].

Les chercheurs et le personnel médical universitaire anglais bénéficient également de la même couverture[279].

Mais dans tous les cas, sans faute, le NHS n'intervient en principe pas[280] (sauf en cas de circonstances exceptionnelles lors desquelles il peut accorder un paiement à titre gracieux, sans que ce dernier n'excède toutefois 50 000 livres[281]), il reste donc toujours important pour ces acteurs de contracter une assurance couvrant leur responsabilité objective.

277 THE BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, *NHS medical indemnity scheme*, 2014, pp. 2-3 (http://bma.org.uk/search?query=NHS%20medical%20indemnity%20scheme, consulté le 24 juillet 2015).

278 E. CORBETT, *NHS indemnity : arrangements for clinical negligence claims in the NHS*, 2012, point 13 (http://www.nhsla.com/search/pages/Results.aspx?k=NHS%20indemnity, consulté le 24 juillet 2015).

279 *Ibidem*, questions and answers number 3.

280 Pour une critique de ce système concernant les études non-thérapeutiques, voy. R. GILLON, « No-fault compensation for victims of non-therapeutic research, should government continue to be exempt ? », *Journal of medical ethics*, 1992, vol 18, pp. 59-60 : « il doit être dit aux volontaires sains que le NHS est incapable de se conformer aux standards de compensation que la profession médicale pense elle-même devoir appliquer » ; « le coût d'une couverture d'assurance additionnelle des dommages causés suite à la participation à une étude non-thérapeutique serait insignifiant comparé au budget gouvernemental consacré à la recherche ».

281 E. CORBETT, *NHS indemnity : arrangements for clinical negligence claims in the NHS, op. cit.,* questions and answers number 16.

Chapitre 6 : Le nouveau règlement européen

Section 1 : Un nouvel article 76.

Comme mentionné dans le premier chapitre, au plus tôt dès le 28 mai 2016, le nouveau règlement européen n°536/2014 viendra bouleverser le régime actuel des essais cliniques. Et si les changements majeurs ne semblent, à priori, concerner que la simplification des procédures administratives ; on note toutefois également l'apparition d'un nouveau chapitre dédié à la compensation des dommages[282].

Son seul article, l'article 76, se divise en trois paragraphes :

- Le paragraphe 1er impose que « les Etats membres veillent à ce que **des systèmes de compensation de tout dommage** que subirait un participant en raison de sa participation à un essai clinique conduit sur leur territoire **soient en place sous la forme d'une assurance, d'une garantie ou de dispositions similaires,** qui sont équivalentes pour ce qui est de leur finalité et adaptées à la nature et à l'ampleur du risque ».

L'assurance n'apparaît donc toujours pas être une condition obligatoire à respecter par le promoteur puisqu'il peut offrir une garantie de compensation (on pensera par exemple aux clauses compensatoires largement utilisées en Angleterre) ou puisque d'autres dispositions peuvent assurer au participant cette même compensation (on pensera au Danemark, à la Suède, …).

- Le paragraphe 2 précise qu'à la fois le promoteur mais également l'investigateur doivent avoir recours au système visé au paragraphe 1er (sous la forme appropriée, en fonction de l'État membre où l'essai est conduit).

- Enfin, le dernier paragraphe précise qu'aucun recours au système visé au paragraphe 1er n'est nécessaire pour le promoteur d'un essai clinique à faible niveau d'intervention si « d'éventuels dommages qui pourraient être subis par un participant en raison de l'utilisation du médicament expérimental […] sont couverts par un système de compensation déjà en place ».

Qu'est-il visé ici ? Les essais cliniques à faible niveau d'intervention sont des essais qui « ne présentent qu'un risque supplémentaire minimal pour la sécurité des participants. Tel est notamment

282 Règl. (CE) n° 536/2014, art. 76.

le cas lorsque le médicament expérimental dispose d'une autorisation de mise sur le marché, c'est-à-dire lorsque la qualité, la sécurité et l'efficacité ont déjà été évaluées au cours de la procédure d'autorisation de mise sur le marché, ou lorsque l'utilisation dudit médicament est fondée sur des données probantes et étayées par des publications scientifiques relatives à sa sécurité et à son efficacité, même s'il n'est pas utilisé conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, et l'intervention ne présente que des risques supplémentaires très limités pour le participant par rapport à la pratique clinique normale »[283].

Pour ce type d'essai à « faible risque », il ne sera donc pas nécessaire pour le promoteur de recourir à une assurance (ou à un autre système de compensation) lorsqu'un système de compensation est déjà mis en place pour couvrir tous dommages éventuels subis par le participant. On pense donc à la mutuelle et au remboursement des consultations médicales, des frais d'hospitalisation, …[284] Mais en Belgique ce remboursement, nous le savons, n'est pas intégral. En revanche, en Angleterre, la gratuité des soins de santé est assurée par le NHS. Ce dernier paragraphe s'appliquerait donc à d'autres pays où ce genre de système est déjà en place.

L'État belge va-t-il donc devoir d'ici mai 2016 revoir sa copie de l'article 29 de la loi sur l'expérimentation humaine ? A priori, rien ne l'y oblige. Le législateur peut en effet continuer d'obliger tout promoteur à contracter une assurance conformément à l'article 29, ce qui respecterait le §1er du règlement. Cette assurance couvrant le promoteur et tout intervenant à l'expérimentation (dont l'investigateur), le §2 du règlement serait également respecté. Et comme nous l'avons noté, le §3 ne semble pas s'appliquer à la Belgique.

Section 2 : Aurait-il pu en être autrement ?

La directive ainsi que le règlement européen ont tous les deux été adoptés au vu de l'article 144 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne, c'est-à-dire dans un but de rapprochement et d'harmonisation de dispositions légales, réglementaires et administratives ayant pour objet la réalisation et le fonctionnement du marché intérieur (par l'harmonisation du cadre règlementaire

283 Considérant 11 du règlement précité.

284 Voy. L'amendement proposé par la commission la commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire : « Pour les essais cliniques à faible risque, les États membres veillent à ce que la compensation des dommages soit couverte par le régime général de compensation établi en vertu du régime national de sécurité sociale ou le système national de santé ». Rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Rapp. G. WILLMOTT), *P.E. Doc*., A7-0208/2013 du 28 mars 2014, p. 112.

portant sur les essais cliniques[285]). Or, le marché intérieur est une compétence partagée[286] : l'Union et les Etats membres peuvent tous deux légiférer dans ce domaine (à condition pour les Etats membres que l'Union ne l'ait pas déjà fait)[287]. Mais, pour rappel, en vertu du principe de subsidiarité, l'Union n'intervient que si les objectifs de l'action envisagée peuvent mieux être atteints au niveau de l'Union, plutôt que par l'action des Etats membres[288]. Ce qui est précisément le cas puisque, nous l'avons vu, contracter une police d'assurance pour couvrir un ou plusieurs essais cliniques est une tâche particulièrement difficile pour les promoteurs (en particuliers non-commerciaux) vu la pléthore de législations différentes à respecter.

Et il faut savoir, qu'au départ, les objectifs envisagés en matière de compensation allaient beaucoup plus loin que l'article 76 qui était, à l'époque, rédigé en des termes complètement différents. En effet, à la base, la proposition de la commission européenne reconnaissait que «le marché de l'assurance est réduit et que les coûts de couverture d'assurance sont exagérément élevés. En outre, étant donné que les régimes de responsabilité sont très différents entre les États membres, il est difficile et contraignant pour le promoteur d'un essai multinational de souscrire une assurance conformément aux législations nationales concernées »[289] et que, « par conséquent, chaque État membre devrait instaurer un **mécanisme national d'indemnisation** des participants conforme à sa législation »[290].

Ainsi, la proposition prévoyait que, pour les essais cliniques autres que ceux à faible niveau d'intervention, le promoteur et l'investigateur devaient s'assurer qu'une compensation soit prévue en cas de dommages causés à un participant et ce « indépendamment de la capacité financière du promoteur et de l'investigateur »[291]. Cette compensation devant être fournie par l'État, au moyen de ce fameux système d'indemnisation national que chaque Etat avait à charge de mettre sur pied[292].

Le recours à ce système n'aurait majoritairement pas été gratuit : une redevance sans but lucratif aurait été perçue et calculée sur base des risques que comportait l'essai, des dommages éventuels et la probabilité de réalisation de tels dommages. A moins que l'essai ne soit pas « destiné à être utilisé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament », auquel cas, aucune

285 Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *C.O.M.* (2012), 369 final, point 3.14, p. 13.
286 Art. 4, §2 TFUE.
287 Art 2, §2 TFUE.
288 Art. 5, §3 TUE.
289 Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *C.O.M.* (2012), 369 final, considérant 47.
290 Considérant 47 de la proposition de règlement précitée.
291 Art. 72 de la proposition de règlement précitée.

redevance n'aurait pu être perçue[293].

On l'aura compris, ce mécanisme d'un coût annuel approximatif de 0,787 million d'euros[294]avait pour but (non dissimulé[295]) d'aider les promoteurs non-commerciaux mais il ne verra jamais le jour (sans doute sous la pression de divers lobbys).

Pour terminer, on notera que la commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire avait pensé amender les articles concernés afin de « préciser que l'assurance commerciale demeurait une option au même titre que le régime national d'indemnisation » qui aurait dû être gratuit (ou soumis à une redevance symbolique) et uniquement accessible aux essais non commerciaux, afin que les assureurs ne se trouvent pas exclus du marché[296].

292 Art. 73, §1er de la proposition de règlement précitée.
293 Art. 73,§3 de la proposition de règlement précitée.
294 Commission staff working document : executive summary of the impact assessment report on the revision of the clinical trials directive 2001/20/EC, *SWD*(2012), 201 final, points 42 et 43, p. 9.
295 *Ibidem*, point 3.9, p. 11.
296 Projet de rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Rapp. G. WILLMOTT), PE504.236v01-00, pp. 14-17, (http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/envi/am/928/928650/928650fr.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

Conclusion

Au terme de ce mémoire, nous espérons avoir initié le lecteur au monde très fermé de l'assurance des essais cliniques en Europe.

Initier car il serait en effet orgueilleux de prétendre avoir traité de cette matière de façon exhaustive. Notre propos s'est volontairement focalisé sur la Belgique et le Royaume-Uni avec un aperçu des systèmes en vigueur dans d'autres Etats membres. Mais nous espérons avoir fourni les connaissances nécessaires et suffisantes pour pouvoir analyser la situation actuelle de manière critique.

Le débat est ainsi ouvert : la réglementation belge doit-elle nous être enviée par d'autres Etats membres ? Ne devrions-nous pas au contraire nous inspirer ailleurs ? L'Europe aurait-elle dû s'immiscer davantage dans ce domaine ?

Il nous semble qu'avant tout, la première question à se poser est de savoir s'il faut ou non adopter, comme en Belgique un « non-fault scheme ». Or la réponse à cette question dépend grandement de convictions morales et éthiques . Après tout, n'est-il pas injuste de faire peser le poids de la réparation du dommage de la victime sur les épaules d'un promoteur qui a été particulièrement prudent et diligent et qui n'a commis aucune faute ? Mais aussi, inversement, n'est-il pas injuste pour la victime de ne pouvoir obtenir réparation de son dommage alors qu'elle contribue sans rétribution à l'avancée des connaissances scientifiques ? Jusqu'où faut-il protéger le participant ?

En Belgique, nous avons vu que l'article 29 de la loi sur les expérimentations humaines protège grandement les participants, sans toutefois que cette protection ne soit absolue (le terme « expérimentation » ne recouvre pas tous les essais cliniques, l'assureur peut recourir à des exclusions, plafonds, etc. pour limiter sa garantie, ...) ni qu'elle soit automatique (la preuve du dommage et en particulier du lien causal sont à rapporter par la victime). Ceci nous semble donc un bon compromis entre une indemnisation trop aisée ou au contraire trop dure.

Que pensez du système anglais ? Il pourrait également sembler attractif. En effet, les phases I lors desquelles la substance est testée pour la première fois sur l'homme font partie des phases les plus délicates et les plus dangereuses. Il peut donc paraître raisonné de n'imposer une assurance que pour ces phases précises lorsqu'on connaît la difficulté pour certains promoteurs de payer l'assurance de toutes les phases de leurs essais. Toutefois, il serait inconscient de négliger l'importance des phases suivantes lors desquelles peuvent également survenir, par exemple, des SUSARS. Une clause de

compensation peut-elle vraiment couvrir adéquatement le dommage subi par le participant ? Quid si le drame de Tegenero s'était déroulé en phase II, III ou IV ?

Toujours au Royaume-Uni, on peut aussi s'interroger sur l'exclusion de l'assurance obligatoire pour les participants de phase I qui prennent part à l'essai dans l'espoir d'un effet thérapeutique. A nouveau, des considérations éthiques apparaissent : n'est-il pas injuste d'exclure des patients en oncologie alors que des traitements toujours plus efficaces contre les cancers sont constamment recherchés ? Ces personnes, s'il ne peut être contesté qu'elles nourrissent un espoir de guérison ou d'amélioration de leur état à travers l'essai, ne s'exposent-elles pas non plus à un risque de voir leur état s'aggraver suite à leur participation à l'essai ?

Au coeur de ce tumulte, le nouveau règlement européen aurait pu marquer un nouveau tournant avec des systèmes nationaux d'indemnisation. L'Union européenne était compétente pour légiférer en ce sens et nous aurions pu voir apparaître en Belgique une institution similaire au Fonds d'indemnisation des accidents médicaux (qui ne couvre actuellement pas les « accidents » des essais cliniques[297]). Cependant, ces nouveaux systèmes avaient un prix, certes bien moins important que le prix actuellement payé par les acteurs privés mais il semble, puisque le texte fut finalement abandonné, que plusieurs Etats n'étaient pas prêts à en assumer le coût.

La situation ne changera donc probablement guère en Belgique. Ce qui, nous l'avons vu, n'est pas forcément une mauvaise chose pour les participants belges. Pour certains promoteurs, cependant, assurer leurs essais cliniques continuera de s'assimiler à une épreuve et ils blâmeront encore longtemps le Parlement européen pour ne pas avoir refermé leur boite de Pandore.

297 L. du 31 mars 2010 relative à l'indemnisation des dommages résultant de soins de santé, art. 3, §2, 1°, *M.B.*, 2 avril 2010, p. 19913.

Annexe 1 : Police d'assurance responsabilité civile objective « expérimentations » type abonnement fournie par l'EORTC.

NEWLINE
UNDERWRITING
MANAGEMENT LIMITED
SYNDICATE 1218 AT LLOYD'S

Police d'Assurance

ASSURANCE RESPONSABILITE CIVILE OBJECTIVE
« EXPÉRIMENTATIONS »
POLICE D'ABONNEMENT

N° Police: 66989812A000

ESSAIS CLINIQUES

La présente police couvre la Responsabilité Civile Objective du preneur d'assurance conformément :

- **aux articles 1 – 7 des Conditions Particulières**
- **aux articles 1 – 17 des Conditions Générales**

NEWLINE
UNDERWRITING
MANAGEMENT LIMITED
SYNDICATE 1218 AT LLOYD'S

ASSURANCE RESPONSABILITE CIVILE OBJECTIVE

« EXPÉRIMENTATIONS »

CONDITIONS PARTICULIERES

N° Police: 66989812A000

Art. 1 – Preneur d'assurance/Promoteur

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
Avenue Emmanuel Mournier 83/11
1200 Bruxelles
Belgique

Art. 2 – Activité assurées

Toutes Expérimentations entamées endéans la période du 01.01.2013 – 31.12.2013 et exécutées selon les termes des protocoles d'essais cliniques.

Art. 3 – Période de garantie subséquente

La période de 3 ans dont question à l'art. 4 b) des Conditions Générales est étendue à 5 ans.

Art. 4 – Montant assuré

Le montant assuré s'élève à € 600.000 par participant testé pour les dommages corporels et matériels confondus

- sans dépasser € 5.000.000 par protocole et
- sans dépasser € 5.000.000 par année d'assurance.

Art. 5 – Prime

La prime forfaitaire pour l'année 01.01.2013 – 31.12.2013 s'élève à € 9.500 (+ taxes).

Cette prime ne pourrait être revue que si le nombre de participants dépasse 1.000 personnes.

Art. 6 – Clause cumul

La présente couverture ne se cumule pas avec d'autres couvertures que l'assureur aurait accordées directement ou indirectement pour les mêmes essais cliniques.

Art. 7 – Durée de la police

La durée de la police est d'un an sans tacite reconduction.

Fait à Londres, en deux exemplaires, le 2 janvier 2013

Le Preneur d'assurance,
(nom du signataire et cachet de la société)

Pour l'Assureur,

NWL 1218

NEWLINE
UNDERWRITING
MANAGEMENT LIMITED
SYNDICATE 1218 AT LLOYD'S

ASSURANCE RESPONSABILITE CIVILE OBJECTIVE
« EXPÉRIMENTATIONS »
CONDITIONS GENERALES

Art. 1 – Définitions

1.1. Assurés

- Le Preneur d'assurance
- Le Promoteur
- Tout intervenant à l'expérimentation indépendamment de la nature des liens existants entre l'intervenant, le promoteur et le participant.

1.2. Promoteur

Une personne, une entreprise, une institution ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'une expérimentation.

1.3. Participant

Une personne participant à une expérimentation, qu'il soit ou non dans le groupe expérimental ou qu'il fasse partie du groupe témoin.

1.4. Expérimentation

Tout essai, étude ou investigation menée chez la personne humaine en vue du 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 .

1.5. 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.

1.6. Essai non interventionnel

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

1.7. Dommage

- par dommage corporel, on entend : préjudice ou atteinte à l'intégrité physique entraînant ou non la mort;
- par dommage matériel, on entend : dégâts, destruction ou perte de biens.

1.8. Sinistre

La réclamation survenant des suites d'un dommage qui, de l'avis de toute personne compétente en la matière, résulte de façon fortuite de l'expérimentation garantie.

1.9. Frais de sauvetage et frais de défense

a) Frais de sauvetage :

Les frais qui découlent :

- des mesures demandées par l'Assureur aux fins de prévenir ou d'atténuer les conséquences d'un sinistre garanti;
- des mesures raisonnables prises d'initiative et en bon père de famille par l'assuré, conformément aux règles de la gestion d'affaires, pour prévenir un sinistre garanti ou pour en prévenir ou atténuer les conséquences, pour autant que ces mesures soient urgentes, c'est-à-dire que

1. l'assuré doit les prendre sans délai, sans avoir la possibilité d'avertir et d'obtenir l'accord préalable de l'Assureur, sous peine de nuire aux intérêts de celui-ci;
2. s'il s'agit de mesures pour prévenir un sinistre garanti, il doit y avoir un danger imminent, c'est-à-dire que si ces mesures ne sont pas prises, il en résultera immédiatement et nécessairement un sinistre.

Ne constituent pas des frais de sauvetage :

les frais résultant de mesures de prévention prises tardivement par l'assuré alors qu'il lui incombait de prendre ces mesures au moment où il n'y avait pas encore d'urgence, ni de caractère imminent.

b) Frais de défense :

- Les frais afférents aux actions civiles ainsi que les honoraires et les frais des avocats et des experts, mais seulement lorsque ces frais sont exposés par l'Assureur ou avec son accord, ou en cas de conflit d'intérêts qui ne soit pas imputable à l'assuré, pour autant que ces frais aient été engagés de manière raisonnable.
- Les frais de poursuite répressive ne sont pas des frais de défense.

Art. 2 – Objet de la garantie : Expérimentations

La présente garantie couvre la responsabilité civile légale, même sans faute, des assurés pour les dommages corporels et matériels causés au participant et/ou ses ayants droit, dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation.

Sont seuls assurés les expérimentations répondant au(x) protocole(s) préalablement soumis aux assureurs et qui sont effectués en conformité avec les exigences légales, les directives et procédures d'approbation.

Art. 3 – Limitation du montant assuré - frais de sauvetage - défense et intérêts

a) Le contrat couvre - à concurrence des montants prévus aux Conditions Particulières - l'indemnisation des dommages assurés et le remboursement des frais de sauvetage, des frais de défense et intérêts y relatifs.

b) Lorsque le montant assuré est épuisé, les frais de sauvetage d'une part et les frais de défense et intérêts d'autre part sont couverts au-delà du montant assuré respectivement, à concurrence d'un maximum de :

- 495.787,05 EURO lorsque la somme totale assurée est inférieure ou égale à 2.478.935,25 EURO;
- 495.787,05 EURO plus 20 p.c. de la partie de la somme totale assurée comprise entre 2.478.935,25 EURO et 12.394.676,24 EURO;

- 2.478.935,25 EURO plus 10 p.c. de la partie de la somme totale assurée qui excède 12.394.676,24 EURO avec un maximum de 9.915.740,99 EURO.

Ces montants sont liés à l'évolution de l'indice des prix à la consommation, l'indice de base étant celui de novembre 1992, soit 113,77 (base 1988 = 100).

Les frais de sauvetage et les frais de défense et intérêts sont couverts par l'Assureur pour les sinistres garantis et dans la proportion de l'engagement de l'Assureur.

Art. 4 – Application de la garantie dans le temps

a) La garantie s'applique aux réclamations adressées par écrit à l'assuré ou à l'assureur par les victimes ou leurs ayants-droits et se rapportant à l'expérimentation ci-dessus mentionnée.

Toutes réclamations résultant du même fait générateur sont à considérer comme une seule et même réclamation. La date d'imputabilité de ces réclamations sera celle à laquelle la première réclamation sera émise.

b) Cessation de la couverture / période de garantie subséquente

- La garantie s'applique également aux réclamations adressées par écrit à l'assuré ou à l'assureur par les victimes ou leurs ayants-droits, au plus tard endéans les 3 ans après la fin de l'expérimentation.
- Une réclamation introduite pendant la période susdite est considérée comme étant introduite le dernier jour de la période de garantie de la présente police.
- Les montants garantis ne sont ni augmentés, ni reconstitués durant la période susdite.

Art. 5 – Exclusions

Sont exclus de l'assurance :

a) Les dommages causés par le fait intentionnel d'un assuré.

Toutefois, lorsque ces événements se produisent à l'insu du preneur d'assurance et contre sa volonté, la garantie du contrat lui reste acquise.

b) Non-observation de lois et règlements; incompétence notoire

Les dommages qui, de l'avis de toute personne compétente en la matière, résulteraient d'une manière prévisible :

- soit du non-respect délibéré de lois, règles et usages qui s'appliquent à l'activité du preneur d'assurance;
- soit de la méconnaissance de normes élémentaires du prudence ou de sécurité;
- ou de l'incompétence notoire du preneur d'assurance ou des personnes qu'il a chargées de l'exécution de l'expérimentation.

c) Risques nucléaires

Les dommages résultant des effets thermiques, mécaniques, radioactifs et autres provenant d'une modification quelconque de la structure atomique de la matière, ainsi que des radiations provenant des radio-isotopes, sauf lorsqu'il s'agit d'applications industrielles ou médicales courantes.

d) Amendes

Les amendes, y compris celles qui seraient assimilées à des réparations civiles ou à des amendes administratives, fiscales ou économiques.

e) Atteinte physique existante

L'aggravation d'une atteinte physique existante qui se manifesterait ou se développerait de toute façon, que le patient ait participé ou non à l'expérimentation.

f) Dommages prévisibles

Le dommage auquel l'assuré s'attendait ou qu'il anticipait.

g) Dommages génétiques

Art. 6 – Dispositions applicables en cas de sinistre

6.1. Droit du participant et ses ayants droit

Aucune nullité, aucune exception ou déchéance dérivant de la loi ou du contrat d'assurance ne peut être opposés par l'assureur au participant ou à ses ayants droit, sauf dans les cas prévus par le Roi.

6.2 Recours de la Compagnie

La Compagnie se réserve un droit de recours contre le preneur d'assurance pour tous les cas de nullité, exclusion, exception ou déchéance.

En cas de déchéance partielle, le recours se limite à la différence entre les sommes payées par la Compagnie et le montant de la garantie auquel celle-ci est tenue vis-à-vis du preneur d'assurance en vertu du contrat.

Le recours porte sur les indemnités, intérêts et frais judiciaires compris.

Art. 7 – Etendue territoriale

La présente assurance couvre les essais cliniques effectués en Belgique.

Le participant ou ses ayants droit peut citer directement l'assureur en Belgique, soit devant le juge du lieu ou s'est produit le fait générateur du dommage, soit devant le juge de son propre domicile, soit devant le juge du siège de l'assureur.

Les réclamations introduites devant les tribunaux américains sont exclues.

DISPOSITIONS ADMINISTRATIVES

Art. 8. – Déclaration et modification du risque

Lors de la conclusion du contrat, le preneur d'assurance a l'obligation de déclarer exactement toutes les circonstances connues de lui et qu'il doit raisonnablement considérer comme constituant pour l'assureur des éléments constitutifs du risque.

En cours de contrat, le preneur d'assurance déclare les circonstances ou situations qui seraient de nature à entraîner une aggravation sensible et durable du risque ou au contraire un allègement de celui-ci.

Suivant le cas, de nouvelles conditions d'assurance pourront être fixées.

Art. 9. – Modalités en cas de sinistre

a) L'assuré doit prendre toute mesure raisonnable pour prévenir et atténuer les conséquences d'un sinistre. Il s'engage à informer immédiatement l'Assureur des mesures qu'il a prises.

b) Le preneur d'assurance s'engage à déclarer à l'Assureur tout sinistre, par écrit, dès que possible et au plus tard 8 jours après qu'il en aura eu connaissance; il transmettra à l'Assureur tous documents ou actes dans les 48 heures de leur signification. L'Assureur est seul habilité à négocier avec les victimes; il dirige les procédures.

c) Toute indication, documentation et aide raisonnable seront données à l'Assureur de manière à lui permettre de diriger les négociations avec les victimes du sinistre ou leurs ayants droit.

d) Le preneur d'assurance s'interdit de poser tout acte qui constituerait une reconnaissance de responsabilité. N'est pas considéré comme tel le fait de porter secours ou de reconnaître la simple matérialité des faits.

e) Le preneur d'assurance comparaîtra aux audiences et suivra les instructions de procédure que lui donnera l'Assureur.

f) Si une action pénale est engagée contre un assuré à la suite d'un sinistre garanti, l'Assureur assumera la défense du prévenu qui pourra se faire assister à ses frais par un avocat de son choix.

Si l'assuré ne remplit pas une obligation mentionnée ci-dessus et qu'il en résulte un préjudice pour l'Assureur, celui-ci a le droit de prétendre à une réduction de sa prestation, à concurrence du préjudice qu'il a subi ou à des dommages et intérêts, si la Loi l'y autorise.

Art. 10 – Recours de l'Assureur contre l'Assuré

L'Assureur se réserve le droit d'exercer son recours contre un assuré dans la mesure où il aurait pu refuser ou réduire ses prestations d'après la Loi ou le contrat. Sous peine de perdre ce droit, il notifiera cette intention à l'assuré aussitôt qu'il aura eu connaissance des faits justifiant sa décision.

Art. 11 – Primes

a) Les primes sont quérables. Le paiement de la prime peut être fait par l'intermédiaire désigné dans le contrat ou directement à l'Assureur.

La garantie ne prend effet qu'après paiement de la première prime ou provision de prime.

b) La prime se calcule comme indiqué aux Conditions Particulières : le preneur d'assurance s'oblige à fournir, dans le mois de l'échéance, les éléments variables qui servent au calcul de la prime.

Faute pour le preneur d'assurance de déclarer ces éléments variables, l'Assureur aura le droit, après mise en demeure par lettre recommandée, d'établir un décompte de prime d'office sur base des derniers éléments connus, majorés de 50 % à titre de pénalité.

c) A chaque échéance de prime, une provision est perçue. Celle-ci est calculée en fonction de la dernière prime annuelle connue et elle vient en déduction de la prime définitive calculée comme dit ci-avant.

Art. 12 – Défaut de paiement de la prime

a) Les primes doivent être payées dans les 30 jours de leur demande.

b) Lorsqu'une prime - provisoire ou définitive - n'est toujours pas payée après mise en demeure par lettre recommandée ou par voie d'huissier, les effets de la police sont suspendus avec effet au 16ème jour après la mise en demeure.

c) La suspension des garanties s'applique aux sinistres survenus pendant la période de suspension. La garantie ne sera à nouveau en vigueur qu'à partir du lendemain du jour où le preneur d'assurance aura payé la prime et ses accessoires, de même que les intérêts de retard, calculés aux taux légal à partir de la date d'exigibilité de la prime.

Art. 13 – Durée du contrat

a) Sauf convention contraire, la police est conclue pour une période d'un an, renouvelable par tacite reconduction, pour la même période, sauf résiliation par l'une des parties, par lettre recommandée, envoyée à l'autre partie au moins trois mois avant l'échéance conformément à l'article 14.

b) En cas de faillite du preneur d'assurance, le contrat subsiste au profit de la masse des créanciers qui devient débitrice envers l'Assureur du montant des primes à échoir a partir de la déclaration de la faillite.

L'assureur et le curateur ont néanmoins le droit de résilier le contrat. La résiliation du contrat par l'Assureur ne peut se faire au plus tôt que trois mois après la déclaration de la faillite, tandis que le curateur ne peut resilier le contrat que dans les trois mois qui suivent la declaration de la faillite.

c) En cas de concordat judiciaire par abandon d'actif du preneur d'assurance, l'assurance subsiste au profit de la masse de créanciers aussi longtemps que les biens composant l'actif n'ont pas été entièrement réalises par le liquidateur. Celui-ci et l'Assureur peuvent toutefois mettre fin de commun accord au contrat d'assurance. La prime est payée par le liquidateur et fait partie des débours prélevés par privilège sur les sommes à répartir entre les créanciers.

Art. 14 – Résiliation

a) Toute notification de résiliation se fait par lettre recommandée à la poste, par exploit d'huissier ou par remise de la lettre de résiliation contre récépissé.

La résiliation n'a d'effet qu'à l'expiration d'un délai d'un mois à compter du lendemain du dépôt de la lettre recommandée à la poste, de la signification ou de la date du récépissé.

b) L'Assureur a le droit de résilier la police :

- après survenance d'un sinistre, à condition que cette résiliation soit notifiée dans le mois qui suit l'indemnisation ou le refus d'indemniser ;
- en cas de modification de la législation et pour autant que le preneur d'assurance n'accepte pas les modifications contractuelles demandées par l'Assureur ;
- en cas de suspension du contrat pour non paiement de la prime, le délai de résiliation étant dans ce cas de 15 jours;
- en cas d'aggravation sensible et durable du risque assure ;
- en cas d'omission ou d'inexactitudes non intentionnelles.

c) D'autre part, le preneur d'assurance peut résilier le contrat :

- en cas d'allègement sensible et durable du risque assure ;
- dans les 30 jours d'une demande de majoration de la prime ;
- lorsque la compagnie refuse son intervention pour un sinistre.

NEWLINE
UNDERWRITING
MANAGEMENT LIMITED
SYNDICATE 1218 AT LLOYD'S

Art. 15 – Prescription

Le délai de prescription de toute action dérivant du contrat d'assurance est de trois ans. Le délai court à partir du jour de l'événement qui donne ouverture à l'action.

Toutefois, lorsque celui à qui appartient l'action prouve qu'il n'a eu connaissance de cet événement qu'à une date ultérieure, le délai ne commence à courir qu'à cette date, sans pouvoir excéder cinq ans à dater de l'événement, le cas de fraude excepté.

Art. 16 – Droit applicable - Tribunal compétent

Les litiges relevant de l'exécution du présent contrat sont soumis au droit belge, le tribunal compétent étant celui de Bruxelles.

Art. 17 – Non cumul

Au cas où l'Assureur assurerait l'Assuré pour un risque couvert par la présente police au moyen d'une autre police d'assurance actuellement valable et en vigueur, la présente police interviendra uniquement en excédent de cette autre police.

Annexe 2 : Police d'assurance responsabilité civile essais cliniques fournie par l'assureur Zurich.

ZURICH®

Police Responsabilité Civile
Essais Cliniques

Police n° 5011575

Preneur d'assurance:

...

...

...

Intermédiaire:

...

...

...

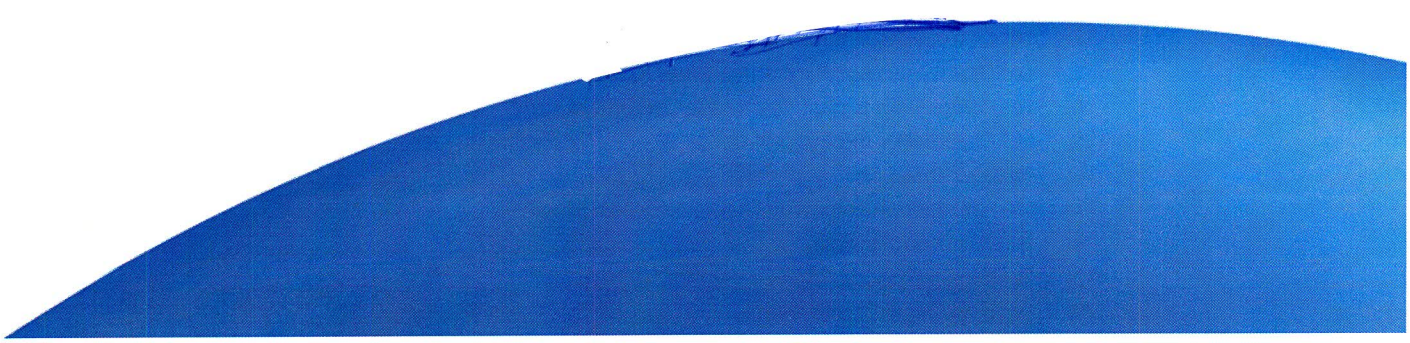
Votre personne de contact:

...

Tél.: +32 (0)2

Fax: +32 (0)2

...@zurich.com



I. Sommaire

I. Sommaire 2

II. Définitions 9

1. Sinistre 9
2. Dommages corporels 9
3. Dommage matériel 9
4. Dommage immatériel 9
5. Preneur d'Assurance 9
6. Assuré 9
7. Participant 10
8. Limites territoriales 10
9. Mandant 10
10. Réclamation 10
11. Essai 10
12. Conditions d'indemnisation 11
13. Mesures de sauvegarde et frais de sauvegarde 11
14. Protocole 11

III. Contrat d'Assurance 12

IV. Limites d'Indemnisation 13

1. Responsabilité des essais cliniques 13
2. Paiement par l'assureur du principal, des Intérêts et Frais 13
3. Clause sur les sinistres sériels 13
4. Couverture dans le temps 14

V. Exclusions 15

1. Toute responsabilité due au titre d'amendes 15
2. La responsabilité Patronale c.à.d. 15
3. Les conséquences des guerres 15
4. Les Contaminations radioactives 15
5. L'inefficacité d'un médicament 15
6. Les Dommages corporels 15
7. Les Réclamations 16
8. Les Dommages causés intentionnellement 16
9. Les Dommages inéluctables consécutifs à un risque, c.à.d. 16
10. Les Dommages dus à la négligence grave 16
11. Les Dommages à caractère répétitifs, ... 16
12. Les Dommages résultant de l'inexécution ou de la mauvaise exécution 16
13. Les Dommages causés par une faute lourde 16
14. Les complications d'un Dommage corporel existant 16
15. Les Dommages génétiques 17
16. Responsabilité professionnelle 17
17. Une dérogation substantielle au Protocole d'Essai 17
18. L'échec d'un placebo 17
19. Les Dommages immatériels 17
20. Les dommages immatériels 17

21. Dommages causés par le virus HIV 17
22. La matière biologique d'origine humaine 17
23. Le Tabac 17
24. L'Uréa Formaldehyde 17
25. La responsabilité personnelle des sous-traitants ou fournisseurs 17
26. Produits et substances exclues 18

VI. Conditions 19

1. Notification des Sinistres 19
2. Contrôle des Déclaration de Sinistres 19
3. Précautions raisonnables 19
4. Non-contribution 19
5. Observation 19
6. Droit applicable et Juridiction compétente 20
7. Subrogation 20
8. Ajustement de prime 20
9. Action contre la Compagnie 20
10. Changement de risque 20
11. Informations communiquées aux tiers – Obligation de confidentialité 21
12. Déclarations de Sinistres 21
13. Absence de solidarité 21
14. Autonomie des clauses 21

VII. Conditions d'Indemnisation 22

VIII. Annulation 24

IX. Annexe 1 25

X. Annexe 2 26

Description Essai clinique

TEXT

TEXT

La présente police d'assurance est établie sur la base "Claims Made"

VEUILLEZ LIRE LE CONTRAT ATTENTIVEMENT

Programme de police

"Essais cliniques"

Le terme "Police" recouvre les dispositions et les conditions du programme de police, les avenants, les programmes supplémentaires ou modificatifs ainsi que les extensions qui forment un seul et même contrat. Les mots ou les expressions auxquels une signification particulière a été attribuée dans n'importe quelle partie de la présente Police conservent cette signification partout.

1.	Numéro de la police:	...
2.	Preneur d'Assurance:	...
3.	Adresse:	...
		...
4.	Période d'assurance:	... au ...
5.	Limites:	€ TEXT par patient
		€ TEXT par essai
6.	Franchise:	€ TEXT

Les montants garantis par le présent contrat viennent en excédent des franchises.

7.	Date de rétroactivité:	DAT
8.	Prime annuelle forfaitaire:	€ ... hors taxes

Police R.C. Essais cliniques

En contrepartie du paiement de la prime par l'Assuré ou de son engagement à la verser, Zurich Insurance plc, succursale belge (ci-après dénommée "la Compagnie"), se fondant sur les informations transmises dans le cadre d'une proposition faite à la Compagnie, a convenu avec l'Assuré des dispositions suivantes sous réserve que la présente Police n'entrera en vigueur qu'à condition d'avoir été signée par un représentant officiel autorisé de la Compagnie.

Fait à Bruxelles le 3/03/2014, en 3 exemplaires originaux, chacune des parties reconnaissant avoir reçu le sien,

Signatures pour accord

Pour l'Assureur

Zurich Insurance plc, Belgium Branch



Frank Dado
Branch Manager Belgium

Le Preneur d'Assurance

Zurich Insurance plc, société de droit irlandais, ayant son siège à Zurich House, Ballsbridge Park, Dublin 4, immatriculé en Irlande sous le numéro 13460 et réglementée par la Central Bank of Ireland (CBI) agissant en Belgique au travers de sa succursale belge, située à 1000 Bruxelles, avenue Lloyd George 7, (BCE n° 0882 245 682) agréée en Belgique sous le code FSMA n° 2079.

I. Sommaire 2

II. Définitions 9

1. Sinistre 9
2. Dommages corporels 9
3. Dommage matériel 9
4. Dommage immatériel 9
5. Preneur d'Assurance 9
6. Assuré 9
7. Participant 10
8. Limites territoriales 10
9. Mandant 10
10. Réclamation 10
11. Essai 10
12. Conditions d'indemnisation 11
13. Mesures de sauvegarde et frais de sauvegarde 11
14. Protocole 11

III. Contrat d'Assurance 12

IV. Limites d'Indemnisation 13

1. Responsabilité des essais cliniques 13
2. Paiement par l'assureur du principal, des Intérêts et Frais 13
3. Clause sur les sinistres sériels 13
4. Couverture dans le temps 14

V. Exclusions 15

1. Toute responsabilité due au titre d'amendes 15
2. La responsabilité Patronale c.à.d. 15
3. Les conséquences des guerres 15
4. Les Contaminations radioactives 15
5. L'inefficacité d'un médicament 15
6. Les Dommages corporels 15
7. Les Réclamations 16
8. Les Dommages causés intentionnellement 16
9. Les Dommages inéluctables consécutifs à un risque, c.à.d. 16
10. Les Dommages dus à la négligence grave 16
11. Les Dommages à caractère répétitifs, ... 16
12. Les Dommages résultant de l'inexécution ou de la mauvaise exécution 16
13. Les Dommages causés par une faute lourde 16
14. Les complications d'un Dommage corporel existant 16
15. Les Dommages génétiques 17
16. Responsabilité professionnelle 17
17. Une dérogation substantielle au Protocole d'Essai 17
18. L'échec d'un placebo 17
19. Les Dommages immatériels 17
20. Les dommages immatériels 17
21. Dommages causés par le virus HIV 17
22. La matière biologique d'origine humaine 17
23. Le Tabac 17
24. L'Uréa Formaldehyde 17
25. La responsabilité personnelle des sous-traitants ou fournisseurs 17
26. Produits et substances exclues 18

VI. Conditions 19

1. Notification des Sinistres 19
2. Contrôle des Déclaration de Sinistres 19

3. Précautions raisonnables 19
4. Non-contribution 19
5. Observation 19
6. Droit applicable et Juridiction compétente 20
7. Subrogation 20
8. Ajustement de prime 20
9. Action contre la Compagnie 20
10. Changement de risque 20
11. Informations communiquées aux tiers – Obligation de confidentialité 21
12. Déclarations de Sinistres 21
13. Absence de solidarité 21
14. Autonomie des clauses 21

VII. Conditions d'Indemnisation 22

VIII. Annulation 24

IX. Annexe 1 25

X. Annexe 2 26

II. Définitions

Les définitions suivantes s'appliquent à la présente police :

1. Sinistre

Tout événement qui entraîne, pendant la durée d'un Essai, un Dommage corporel ni prévu, ni voulu du point de vue de l'Assuré.

2. Dommages corporels

Tout Dommage corporel, tout décès, toute maladie, tout dysfonctionnement ou toute incapacité

- soit causé par l'administration ou l'utilisation, par le Participant, d'un médicament faisant l'objet d'un Essai ou bien occasionné par l'administration d'un autre médicament concourant à l'Essai;
- soit directement imputable, par ailleurs, à la participation à l'Essai.

3. Dommage matériel

Des dommages physiques à des biens corporels, la perte ou encore la destruction de biens corporels, y compris les dommages immatériels consécutifs;

4. Dommage immatériel

Tout dommage ou préjudice autre que corporel ou matériel, et notamment: les préjudices tels que la privation de jouissance, l'immobilisation, la perte de production, la perte de bénéfice et les frais supplémentaires.

Au sens du présent contrat, on distingue:

- les dommages immatériels consécutifs à un dommage corporel ou matériel couvert par le contrat
- les dommages immatériels consécutifs à un dommage corporel ou matériel exclu par le contrat
- les dommages immatériels non consécutifs à un dommage corporel ou matériel (dommages immatériels purs)

5. Preneur d'Assurance

Le Preneur d'Assurance défini dans le Programme et/ou l'une de ses filiales en existence lors de la prise d'effet ou de la reconduction de la présente Police.

6. Assuré

(a) le Preneur d'Assurance;

(b) tout administrateur, associé, responsable dirigeant ou actionnaire, mais uniquement lorsqu'il agit dans les limites autorisées des fonctions qu'il exerce en cette qualité et uniquement au titre des Réclamations résultant d'un Essai couvert par la présente Police;

(c) tout Mandant pris en cette qualité, mais uniquement au titre des Réclamations résultant d'un Essai couvert par la présente Police;

(d) tout salarié, mais uniquement lorsqu'il agit dans les limites autorisées de ses fonctions, à condition que cette personne reconnaisse que les dispositions et les conditions de la présente Police lui sont opposables;

(e) toute personne engagée comme sous-traitant ou comme consultant pour exécuter un travail pour le compte de l'Assuré, mais uniquement au titre d'un Essai couvert par la présente Police et dont l'Assuré assure la réalisation ou la promotion.

7. Participant

Toute personne qui participe à un Essai, à la demande de l'Assuré et qui a donné son consentement libre et éclairé par écrit selon les dispositions de l'article 6 §1 de la loi belge du 7 mai 2004 relatives aux expérimentations sur la personne humaine (ci-après "la Loi du 7 mai 2004"), qu'il soit ou non dans le groupe expérimental ou qu'il fasse partie du groupe témoin de cet Essai.

8. Limites territoriales

La couverture se limite aux Essais cliniques assurés réalisés en Belgique.

Le Participant ou ses ayants droit peuvent déclarer un Sinistre directement à l'encontre de l'assureur en Belgique

- devant la cour compétente ou devant le tribunal compétent du lieu ou s'est produit le fait générateur du dommage ou
- devant la cour ou le tribunal du ressort du domicile du Participant ou
- devant la cour ou le tribunal du ressort du siège social de l'Assureur.

Sont exclues les Réclamations faites aux États-Unis d'Amérique et au Canada.

9. Mandant

Toute partie (autre qu'un administrateur, qu'un associé ou qu'un salarié de l'Assuré) avec laquelle l'Assuré a conclu un contrat dans l'exercice de l'Activité.

10. Réclamation

Une réclamation écrite d'indemnisation d'un Dommage Corporel, adressée à l'Assuré par une personne ou par une organisation.

11. Essai

Tout Essai clinique ou toute étude menée en Belgique sur des volontaires en bonne santé dans le sens de l'article 2, 7° de la Loi du 7 mai 2004, et qui:

- respecte toutes les lois, règlements ou conditions légales;
- respecte toutes directives applicables du service ayant autorité sur la personne considérée ou de l'organisme public ou privé;
- est effectué en conformité avec les Protocoles conclus;
- est mené selon les "bonnes pratiques cliniques" suivant les dispositions de la Loi du 7 mai 2004 et ses arrêtés exécutifs ainsi que les directives "Good Clinical Practice guidelines" (GCP) de l'International Harmonization Conference (ICH) ou toute directive successive équivalente,
- est effectué conformément aux annexes VIII et X de la Directive du Conseil 93/42/CEE (comme transposé par l'AR du 17 mars 2009) et les annexes 6 et 7 de la Directive du Conseil 90/385/CEE (comme transposé par l'AR du 21 janvier 2009)., et les lois et règlements du secteur applicables.

Il est précisé néanmoins, que l'inobservation de la loi et de la réglementation, ou des "bonnes pratiques cliniques" par l'Assuré ne sera pas opposable au Participant ou ses ayants droit suite à l'article 29. §3, alinéa 2 de la Loi du 7 mai 2004.

12. Conditions d'indemnisation

Voir l'Article VI "Conditions d'Indemnisation" de la présente Police.

13. Mesures de sauvegarde et frais de sauvegarde

Les Mesures de Sauvegarde visent les mesures soit demandées par l'Assureur, soit engagées par l'Assuré ou avec le consentement de l'Assuré ou encore sur les instructions de l'Assuré afin d'empêcher la réalisation de dommages auxquels la présente Police s'applique ou d'atténuer les conséquences de dommages déjà réalisés et auxquels la présente Police s'applique.

Les Frais de Sauvegarde sont des coûts et des frais relatifs aux Mesures de Sauvegarde à condition que lorsque ces mesures sont engagées par l'Assuré ou avec le consentement de l'Assuré ou sur les instructions de l'Assuré afin d'empêcher la réalisation de dommages auxquels la présente Police s'applique, les coûts et les frais susvisés n'entrent dans la qualification de Frais de Sauvegarde que dans la mesure où il existe un danger imminent que ces dommages se réalisent dès le moment où le personnel dirigeant de l'Assuré désigné intéressé prend connaissance de l'existence du danger correspondant.

Les Frais de Sauvegarde seront pris en charge dans les limites de l'article 52 de la Loi belge sur le contrat d'assurance terrestre (Loi du 25 juin 1992) et de l'article 4 de l'Arrêté Royal du 24-12-1992.

Les Frais de Sauvetage visés à l'article 52 de la loi sont supportés intégralement par l'assureur pour autant que le total du dédommagement et des frais de sauvetage ne dépasse pas, par preneur d'assurance et par sinistre, la somme totale assurée.

Au-delà de la somme totale assurée, les Frais de Sauvetage sont limités à:

1° 495.787,00 EUR lorsque la somme totale assurée est inférieure ou égale à 2.478.935,00 EUR;

2° 495.787,00 EUR plus 20 % de la partie de la somme totale assurée comprise entre 2.478.935,00 EUR et 12.394.676,00 EUR;

3° 2.478.935,00 EUR plus 10 % de la partie de la somme totale assurée qui excède 12.394.676,00 EUR avec un maximum de 9.915.741,00 EUR comme Frais de Sauvetage.

Les montants visés sont liés à l'évolution de l'indice des prix à la consommation, l'indice de base étant celui de novembre 1992, soit 113,77 (base 1988 = 100).

14. Protocole

Le document décrivant le(s) objectif(s), la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l'organisation d'une expérimentation. Le terme Protocole recouvre le Protocole original ainsi que ses versions successives et ses modifications conformes les dispositions de la Loi du 7 Mai 2004.

Tout autre terme utilisé dans la Police sans être défini ci-dessus sera défini et interprété conformément à la loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (la "Loi du 7 mai 2004").

III. Contrat d'Assurance

Dans le respect des dispositions de la présente Police, la Compagnie indemnisera l'Assuré de toutes les sommes que l'Assuré peut être tenu de payer à titre d'indemnisation de Dommages corporels ou de Dommages matériels causés par un Sinistre réalisé après la Date de rétroactivité et au plus tard, à la date d'expiration, ou dans les trente-six mois de la date d'échéance du contrat, dans le respect des Limites territoriales, dans le cadre de l'Activité et qui donne lieu à une Réclamation effectuée par le Participant ou son ayant droit.

Etant précisé que les conditions suivantes doivent être remplies:

a) la Réclamation ainsi définie doit d'abord être faite par écrit pendant la Période d'Assurance ou du moins les circonstances donnant lieu à cette Réclamation doivent d'abord être notifiées par écrit à La Compagnie pendant la Période d'Assurance;

b) l'Essai ainsi défini a été notifié à La Compagnie avant ou pendant la Période d'Assurance. Ledit Essai doit avoir été effectué, transcrit ou enregistré et avoir fait l'objet d'une information conformément à la loi du 7 mai 2004;

c) un Dommage Corporel résultant ou supposé résulter du même Essai doit être considéré provenir d'un même Sinistre et s'être réalisée pendant la Période d'Assurance au cours de laquelle la Réclamation a d'abord été faite ou au cours de laquelle la circonstance a d'abord été notifiée;

d) l'Assuré a proposé au Participant de se conformer aux Conditions d'Indemnisation visées à l'Article VI de la présente police, ce que le Participant a accepté. Ce dernier a, par ailleurs, accepté et consenti au montant de l'Indemnisation fixé par un avocat ou un expert indépendant.

En application de l'article 29§3, alinéa 2 de la Loi du 7 mai 2004 ou toute autre loi équivalente, il est confirmé qu'aucune nullité, exception ou déchéance dérivant de la Loi ou du présent contrat d'assurance ne peut être opposée par la Compagnie au participant ou à ses ayants droit, sauf dans les cas prévus par le Roi.

En conséquence de ce régime d'inopposabilité, la Compagnie, en cas d'action directe du Participant ou d'un ayant droit, indemnisera ce dernier puis se réserve le droit de récupérer cette indemnité entre les mains du Preneur d'Assurance en cas d'application d'une cause d'exclusion, de nullité ou de déchéance dérivant de la loi ou de le présente police ; auquel cas le Preneur d'Assurance s'engage à restituer l'indemnité déboursée par la Compagnie endéans les trente (30) jours suivant la demande écrite de remboursement émanant de la Compagnie.

La garantie, régie par le présent contrat, est acquise dans les limites des dispositions légales en matière de responsabilité civile, y compris la Loi du 7 mai 2004, sans que la compagnie puisse être tenue vis-à-vis de l'Assuré à une répartition plus étendue résultant d'engagements particuliers pris par l'Assuré.

IV. Limites d'Indemnisation

1. Responsabilité des essais cliniques

La responsabilité de la Compagnie dans le cadre de toutes les indemnisations prévues par la présente Police résultant de n'importe quel Sinistre et représentant le total de tous les Sinistres pour n'importe quelle Période d'Assurance ne peut excéder les Limites indiquées dans le Programme, et ce, quel que soit le nombre de personnes effectuant une Réclamation.

2. Paiement par l'assureur du principal, des Intérêts et Frais

Il est entendu que la présente clause sera appliquée en application de la loi belge sur le contrat d'assurance terrestre (Loi du 21 juin 1992).

Quand, pour une seule et même Réclamation, la somme des indemnités, des intérêts afférents à l'indemnité due en principal et des Frais (*les frais afférents aux actions civiles ainsi que les honoraires et les frais des avocats et des experts mais seulement dans la mesure où ces frais ont été exposés par lui ou avec son accord ou, en cas de conflit d'intérêts qui ne sont pas imputables à l'Assuré, pour autant que ces frais n'ont pas été engagés de manière déraisonnable)* n'excède pas le seuil d'indemnisation, l'Assureur doit alors pourvoir à la couverture du montant total des intérêts et Frais.

L'Assureur doit également pourvoir à la couverture des intérêts et des Frais supérieurs au seuil d'indemnisation étant entendu qu'à cet égard, la responsabilité de l'Assureur est soumise aux limitations suivantes:

1° 495.787,00 EUR si le seuil d'indemnisation est inférieur ou égal à 2.478.935,00 EUR;

2° 495.787,00 EUR plus 20 % du Seuil d'Indemnisation si ledit seuil est situé entre 2.478.935,00 et 12.394.676,00 EUR;

3° 2.478.935,00 EUR plus 10 % de cette fraction du seuil d'indemnisation qui excède 12.394.676,00 EUR, étant précisé que la responsabilité maximale de l'Assureur au titre des Frais de Sauvetage est de 9.915.741,00 EUR.

Ces montants sont liés à l'indice des prix à la consommation en Belgique, l'indice de base étant celui de novembre 1992, soit 113,77 (base 1988=100).

3. Clause sur les sinistres sériels

Un Sinistre ou une série de Sinistres imputable(s) directement ou indirectement (ou supposé l'être) à un même événement, à une même condition, à une même cause, à une même défaillance, à une même catastrophe ou à une même défaillance d'avertissement, doit/doivent se cumuler et être traité(s) comme un seul Sinistre, indépendamment de sa/leur durée ou du nombre de personnes ou d'organisations subissant un Dommage Corporel. La totalité de ces Sinistres doit être réputée s'être réalisée à la date de début des Essais donnant lieu à la première Réclamation résultant de ce Sinistre.

La responsabilité de la Compagnie pour toute indemnisation résultant d'un Sinistre de cette nature ou d'une série de Sinistres de cette nature ne peut excéder la Limite indiquée dans le Programme.

La Compagnie ne doit pas indemniser l'Assuré pour une responsabilité, de quelque nature que ce soit, relative à une Dommage corporel si ledit Dommage Corporel est lié ou relatif, de quelque manière que ce soit, à un Sinistre ou à des circonstances, dues à une exposition indifféremment continue, intermittente ou répétée, qui s'était réalisée ou qui avait commencé avant la Date de rétroactivité de la présente Police.

4. Couverture dans le temps

La présente police couvre les Réclamations écrites faites, en rapport avec les Essais, par un Participant (ou ses ayants droit) contre l'Assuré.

Sans préjudice de la clause sur les Sinistres Sériels ci-dessus, toutes les Réclamations générées par la même cause seront considérées être une seule et même Réclamation. Dans ce cas, la date du Sinistre sera déterminée par la date de la première Réclamation.

Clause de postériorité:

- resteront couvertes les Réclamations effectuées par un Participant (ou par ses héritiers) contre l'Assuré ou contre l'Assureur dans le délai de 36 mois à compter de la fin de la Police;
- une Réclamation établie dans le délai de postériorité défini ci-dessus sera considérée comme ayant été réalisée le dernier jour de la durée de la police;
- pendant la période de postériorité, les limites assurées disponibles seront celles de la dernière période d'assurance et elles ne pourront plus être augmentées si elles ont déjà été épuisées.

Un dommage corporel qui tombe hors du champ d'application de la couverture dans le temps de la présente police, ne sera pas couvert.

V. Exclusions

Conformément à la présente Police, la Compagnie ne peut être tenue responsable de toute responsabilité, de quelque nature que ce soit, causée, liée ou directement ou indirectement à l'une des exclusions listées ci-dessous.

Néanmoins, compte tenu du régime d'inopposabilité des exclusions organisé par l'article 29. §3, alinéa 2 de la Loi du 7 mai 2004 ou de toute autre loi équivalente, en cas d'action directe du Participant ou de son ayant droit, la Compagnie indemnisera le Participant ou son ayant droit des dommages liés de manière directe ou indirecte à l'Essai, et ce nonobstant l'application d'une des exclusions ci-dessous, puis invitera le Preneur d'Assurance à lui rembourser l'indemnité qu'elle aura versée conformément à la Loi. Le Preneur d'Assurance s'engage à restituer cette somme endéans les trente (30) jours suivant l'envoi de la lettre de demande de remboursement, le cachet d'envoi par la poste faisant foi.

Sont exclus de la garantie:

1. Toute responsabilité due au titre d'amendes

y compris les amendes civiles, administratives, fiscales ou économiques, ou d'autres pénalités imposées par des lois ou des règlements ainsi que toutes les indemnités convenues et fixées au préalable par convention; y compris, mais non limitées à, les amendes et pénalités instaurés par l'article 33 de la Loi du 7 mai 2004.

2. La responsabilité Patronale c.à.d.

Les Dommages corporels causés à tout salarié à la suite et dans le cadre de son contrat de travail chez l'Assuré.

3. Les conséquences des guerres

des invasions, des actes d'ennemis étrangers, d'hostilités (indépendamment de l'existence d'une déclaration de guerre), des guerres civiles, du terrorisme, des rébellions, des révolutions, des insurrections, des régimes militaires ou des coups d'État.

4. Les Contaminations radioactives

a) les radiations ionisantes ou les contaminations radioactives provenant de carburant radioactif ou de déchets radioactifs résultant de la combustion de carburant radioactif

b) l'explosion radioactive toxique ou d'autres caractéristiques estimées susceptibles de causer les catastrophes naturelles, de toute ingénierie nucléaire ou de n'importe laquelle de ses composantes nucléaires.

5. L'inefficacité d'un médicament

faisant l'objet d'un Essai ou de tout autre médicament concourant à l'essai, concernant la réalisation de l'objet voulu, y compris l'échec pour soigner, alléger, empêcher, éliminer ou retarder les Dommage corporels (non performance).

6. Les Dommages corporels

pour lesquels une législation impérative relative aux produits pharmaceutiques impose une indemnisation en vertu d'une Assurance Obligatoire.

7. Les Réclamations

causées directement, indirectement ou partiellement par un acte malhonnête, de nature frauduleuse ou par un acte délictueux de l'Assuré, ainsi que les dommages résultant d'atteintes à des droits intellectuels.

8. Les Dommages causés intentionnellement

par l'Assuré, sauf s'ils se sont réalisés sans que le Preneur d'Assurance n'en ait connaissance ou contre sa volonté.

9. Les Dommages inéluctables consécutifs à un risque, c.à.d.

volontairement assumé par l'Assuré, notamment pour diminuer les frais ou accélérer les tests.

10. Les Dommages dus à la négligence grave

ou à l'incompétence professionnelle notoire ainsi qu'au choix des préposés manifestement non qualifiés pour les tests à réaliser.

11. Les Dommages à caractère répétitifs,

c'est-à-dire ceux qui se répètent en raison de l'absence de précautions dans le chef des Assurés qui ont constaté ou auraient dû constater le premier dommage alors que manifestement le mode de travail adopté ou l'état des installations devait entraîner la répartition.

12. Les Dommages résultant de l'inexécution ou de la mauvaise exécution

de l'objet même du contrat, tel que le retard apporté à l'exécution de ce contrat, les frais exposés en vue de recommencer ou de corriger un essai mal exécuté;

13. Les Dommages causés par une faute lourde

Sans préjudice des cas d'exclusions ou de non assurance prévus au contrat, sont considérés comme Faute lourde:

- tout manquement à des lois, règles ou usages propres aux activités de l'entreprise assurée pour lequel toute personne familiarisée avec la matière doit savoir qu'il provoque presque inévitablement un dommage;
- l'inobservation délibérée des lois du secteur, de la réglementation du secteur, des "bonnes pratiques cliniques" et de la Loi du 7 mai 2004;
- le manque d'adoption de précautions élémentaires ou le manque d'adoption de mesures de sécurité
- l'incompétence notoire du Preneur d'Assurance ou des personnes chargées de l'exécution de l'Essai, indépendamment de la nature des liens existant entre ces personnes et le Preneur d'Assurance;
- l'acceptation et l'exécution d'essais alors que l'Assuré devait être conscient du fait qu'il ne disposait pas de la compétence nécessaire, des connaissances techniques, des moyens humains et matériels pour pourvoir exécuter les engagements pris;
- le manquement grave aux mesures de prévention ayant fait l'objet par la compagnie d'une notification spécifique et préalable au preneur d'assurance.

14. Les complications d'un Dommage corporel existant

qui se seraient réalisés même si le Participant n'avait pas participé à l'Essai.

15. Les Dommages génétiques

c'est-à-dire les dommages causés à l'ADN ou au patrimoine génétique du Participant ou à sa progéniture.

16. Responsabilité professionnelle

La réalisation ou la non réalisation de conseils / de consultations de la part d'un médecin, d'un dentiste, d'une infirmière, d'un prestataire de services professionnel de soins de santé qui travaille pour le compte de l'Assuré ou toute erreur ou omission correspondante (Responsabilité professionnelle).

17. Une dérogation substantielle au Protocole d'Essai

pour autant que l'Assuré n'ait pas suivi les dispositions de l'article 19 de la Loi du 7 mai 2004.

18. L'échec d'un placebo

à fournir un avantage thérapeutique.

19. Les Dommages immatériels

consécutifs à un dommage corporel ou matériel exclu par le contrat.

20. Les dommages immatériels

non consécutifs à un dommage corporel ou matériel (dommages immatériels purs).

21. Dommages causés par le virus HIV

la responsabilité juridique résultant des situations directement ou indirectement causées par ou associées au virus T lymphotrope humain de type III (HTLV III), au virus appelé "*Lymphadenopathy Associated Virus*" (LAV) ou à leurs dérivés mutants ou à leurs variations ou liées, de quelque manière que ce soit, au Syndrome Immunitaire de Défense Acquis (SIDA) ou à tout syndrome ou situation de nature similaire, quelle que soit sa nomination.

22. La matière biologique d'origine humaine

la matière biologique d'origine humaine ou animale, ainsi que toutes les réclamations relatives à des maladies causées par des pathogènes dérivés, à savoir VIH, les virus de l'hépatite B et C, le Treponema pallidum, TSE).

23. Le Tabac

les dommages ou l'aggravation des dommages causés par le tabac et tout produit à base de tabac.

24. L'Uréa Formaldehyde

les dommages causés par l'Uréa Formaldehyde

25. La responsabilité personnelle des sous-traitants ou fournisseurs

tel que défini sous II, 6, (e).

26. Produits et substances exclues

Les produits et substances décrites dans l'Annexe 1 pour les risques situés en dehors des Etats-Unis et, dans l'Annexe 2, pour les risques situés aux Etats-Unis.

VI. Conditions

1. Notification des Sinistres

a) À titre de condition suspensive de son droit d'être indemnisé en application de la présente Police, l'Assuré signalera à La Compagnie par écrit tous les accidents, toutes les réclamations et toutes les procédures civiles dès que possible. Quand l'Assuré a connaissance d'une procédure civile en cours, il en informera immédiatement la Compagnie par écrit.

b) Toute lettre, toute réclamation, toute ordonnance de justice, toute injonction, toute procédure ou tout autre document doit être immédiatement envoyé(e) à la Compagnie.

c) Toute reconnaissance de responsabilité ou toute offre, toute promesse ou tout paiement ne peut être fait(e) qu'avec l'accord écrit de la Compagnie. L'Assuré ne fera rien qui porterait préjudice à ces droits.

d) L'Assuré donnera l'assistance et les informations exigées par la Compagnie.

2. Contrôle des Déclaration de Sinistres

La Compagnie a le droit de reprendre et d'organiser la défense à toute action ou le règlement de toute action, selon son choix discrétionnaire.

3. Précautions raisonnables

L'Assuré prendra et fera prendre des précautions raisonnables pour empêcher des Dommages corporels.

4. Non-contribution

Si, à la date de n'importe quel Sinistre, et sans préjudice des droits conférés aux Assurés par l'article 45§1 de la loi du 25 juin 1992 sur le contrat d'assurance terrestre, il existe ou il existait, à l'exception de la présente Police, une autre assurance applicable à ce Sinistre, la Compagnie n'aura/n'aurait pas de responsabilité pécuniaire en application de la présente Police, sauf pour les excédents dépassant le montant dû en application de l'autre assurance si la présente Police n'avait pas été conclue.

5. Observation

Toute responsabilité pécuniaire de la Compagnie lui imposant de verser les paiements prévus par la présente Police est subordonnée à la condition suspensive de l'observation, par l'Assuré ou par toute personne demandant une indemnisation ou un avantage, des dispositions de la présente Police qui impose à l'Assuré ou à ces personnes une obligation de faire ou une obligation de conformité, et est également subordonnée à la vérité des déclarations, des réponses et des informations données au début de la Période d'Assurance.

6. Droit applicable et Juridiction compétente

La présente Police est soumise au droit belge et sera interprétée en conséquence. Seuls les cours et les tribunaux belges seront saisis en cas de litige relatif à l'application du présent contrat d'assurance.

Suite à l'article 29§3 de la loi du 7 mai 2004, le Participant ou ses ayants droit peut citer directement l'assureur en Belgique, soit devant le juge du lieu ou s'est produit le fait générateur du dommage, soit devant le juge de son propre domicile, soit devant le juge du siège de l'Assureur.

7. Subrogation

En cas de paiement versé ou à verser en application de la présente Police, la Compagnie sera subrogée dans tous les droits de l'Assuré pour recouvrer ces paiements, à l'encontre des parties n'ayant pas le droit à être indemnisées dans la présente Police et l'Assuré signera et remettra les actes et les papiers nécessaires, et fera toutes les autres choses nécessaires pour préserver ces droits. Après une perte, l'Assuré ne fera rien qui porterait préjudice à ces droits et si l'Assuré renonce à une Réclamation à l'encontre d'un tiers à la suite d'un Sinistre, la Compagnie sera libérée de son obligation d'indemniser l'Assuré dans la mesure où, dans le cas contraire, elle aurait eu le droit de procéder au recouvrement.

8. Ajustement de prime

Lorsque la prime est calculée en fonction des déclarations et des estimations données par le Preneur d'Assurance, le Preneur d'Assurance doit donner à la Compagnie les informations exigées par cette dernière. La prime pour la période considérée sera ajustée par la Compagnie et la différence payée à la Compagnie ou accordée à l'Assuré, selon le cas, sera soumise à une prime minimale convenue. À défaut d'avoir reçu ces informations, la Compagnie sera en droit de faire une estimation de ces informations si elle le souhaite et de calculer la différence qui sera alors payée par l'Assuré.

9. Action contre la Compagnie

Nonobstant les dispositions de l'article 29 de la Loi du 7 mai 2004, la Compagnie ne sera tenue d'obligations pécuniaires vis-à-vis de l'Assuré que si l'Assuré s'est intégralement conformé à toutes les dispositions de la présente Police et que si le montant de l'indemnisation est déterminé de manière définitive, soit par jugement prononcé contre l'Assuré, soit par convention écrite conclue avec l'Assuré, l'auteur de la demande d'indemnisation et la Compagnie. L'Assuré doit former une Réclamation définie pour toute Dommage corporel, dont la Compagnie est responsable dans un délai raisonnable après la détermination définitive du montant de l'indemnisation.

Toute personne, toute organisation ou n'importe quel de leur représentant légal qui aura assuré le prononcé d'un jugement d'une convention écrite de cette nature sera ensuite en droit de faire le recouvrement autorisé par la présente Police au prorata de l'assurance accordée par la présente Police. Aucune disposition de la présente Police ne donne à une quelconque personne ou à une quelconque organisation le droit de se joindre à la Compagnie en qualité de co-défendeur dans une action contre l'Assuré pour déterminer la responsabilité de la Compagnie.

10. Changement de risque

Tout changement ayant un effet significatif sur les faits ou sur les circonstances au début de la présente Police, pendant le déroulement de la présente Police ou à n'importe quelle date ultérieure de reconduction doit être notifié à la Compagnie dès que ce changement parvient à la connaissance de l'Assuré ou d'un administrateur de l'Assuré. Tous les Essais qui doivent être couverts par la présente Police doivent être notifiés à la Compagnie avant que la couverture ne soit accordée.

11. Informations communiquées aux tiers – Obligation de confidentialité

L'Assuré ne doit à aucun moment communiquer à qui que ce soit des informations sur l'existence, la nature ou les dispositions de la présente Police sans avoir obtenu l'accord écrit de la Compagnie (autre qu'un Comité de Déontologie ayant approuvé l'Essai en question).

Il est confirmé que les Parties ont une obligation de confidentialité. Des informations échangées dans le cadre de ce qui est strictement nécessaire pour l'exécution de cette police seront traitées avec la plus grande discrétion et dans le respect de la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privé. Les Parties s'engagent notamment à prendre toutes les mesures raisonnables pour protéger des données à caractère personnel dont elles pourraient avoir connaissance dans le cadre de, et dans la mesure de ce qui est strictement nécessaire pour, l'exécution de cette police, et à prendre toutes les mesures raisonnables pour qu'aucune information ne soit transmise ou divulguée à des tiers ou à quelconque personne non autorisée à en prendre connaissance.

12. Déclarations de Sinistres

Si vous avez besoin de déclarer un sinistre, veuillez contacter votre intermédiaire en assurance. Alternativement, si vous n'avez pas d'intermédiaire en assurance, veuillez contacter votre interlocuteur auprès de la Compagnie, à l'adresse suivante / au numéro de téléphone suivant:

Zurich Insurance plc, succursale belge
Département Sinistres
Avenue Lloyd Georgelaan 7
B - 1000 Bruxelles
Tél. : +32 (0)2 639 57 94

13. Absence de solidarité

La Compagnie n'est pas responsable de la souscription de l'un des assureurs en coassurance qui, pour quelque raison que ce soit, ne remplit pas tout ou partie de ses obligations. Il est reconnu et convenu que les obligations de la Compagnie et du (des) Co-Assureur(s) ne sont pas solidaires et sont donc limitées à la quote-part de chacun.

14. Autonomie des clauses

L'éventuelle nullité d'une clause de cette police se limiterait à cette seule clause et n'affecterait ni la validité ni le caractère obligatoire des autres dispositions de cette police.

VII. Conditions d'Indemnisation

1. Il est précisé, sans préjudice des dispositions de l'article 29 de la Loi du 7 mai 2004, que le Participant aura droit à une indemnisation conformément aux dispositions suivantes:

   (a) avant la détermination des Déclarations de Sinistre du Participant ou avant la décision d'un avocat ou expert indépendant, l'Assuré, par voie de convention ou de décision de justice, propose au Participant la faculté de faire déterminer la Réclamation du Participant conformément aux présentes conditions d'indemnisation et

   (b) le Participant doit donner son accord, dans le délai de trois mois, au montant d'indemnisation proposé par les Conditions d'Indemnisation.

2. Dans les situations prévues au (a) et (b) du numéro 1 ci-dessus,, mais en l'absence de convention conclue entre l'Assuré et le Participant après trois mois, le montant d'indemnisation dû en application des présentes Conditions d'Indemnisation sera déterminée par un avocat indépendant désigné en commun accord.

3. En cas de désignation d'un avocat indépendant, cette personne:

   (a) donnera raisonnablement en partie l'occasion de présenter leurs allégations, en produisant des témoignages / des preuves à la fois orales et écrites;

   (b) sera en droit d'obtenir des conseils / des consultations d'un expert indépendant;

   (c) en exercera tous les pouvoirs conférés à un arbitre par une loi sur l'arbitrage et se conformera notamment aux dispositions des articles 1676 et suivants du Code Judiciaire.

   (d) déterminera par ailleurs la procédure permettant de parvenir à un règlement juste.

4. Si l'Assuré et le Participant acceptent que la décision de l'avocat indépendant leur soit opposable et si le Participant accepte le montant d'indemnisation (éventuel) à titre de règlement complet et définitif de tous les motifs à agir dont il dispose contre l'Assuré ou contre toute autre personne dans le cadre des Essais, alors la Compagnie paiera les frais raisonnables du Participant, y compris les honoraires et les frais judiciaires/juridiques.

5. Si le Participant n'accepte pas la décision et le montant déterminé par l'avocat indépendant dans le délai de trois mois, le Participant ne disposera d'aucun autre droit en application des présentes Conditions d'Indemnisation, mais pourra demander la satisfaction des droits dont il peut disposer par ailleurs.

6. Si le Participant accepte d'être lié par une convention conclue avec l'Assuré ou par le montant déterminé (éventuel) par un avocat indépendant, alors les dispositions suivantes seront opposables au Participant:

   (a) le Participant renonce dorénavant à tous les droits d'agir contre l'Assuré, à l'exception de ceux prévus par les Conditions d'Indemnisation et

   (b) en cas de paiement versé en application de la présente Police, l'Assuré (et donc la Compagnie) sera subrogé dans tous les droits de recouvrement dont le Participant dispose contre les tiers et recevra de la part du Participant toute l'aide et toute l'assistance dont l'Assuré (ou la Compagnie) a raisonnablement besoin pour exercer et faire appliquer ces droits, étant précisé que les paiements recouvrés au-delà de l'indemnisation versée au Participant (après déduction de tous les frais encourus pour procéder à ce recouvrement) reviendront au Participant;

   (c) le Participant signera la quittance/décharge ou les autres documents demandés par l'Assuré, dans le cadre d'une demande raisonnable, pour faire entrer en vigueur le (a) et le (b) de la condition 6 ci-dessus, sans préjudice aux dispositions de l'article 84 de la Loi sur le contrat d'assurance terrestre du 25 Juin 1992.

7. L'indemnisation ne sera versée que si, dans la balance des probabilités, le Dommage corporel (y compris l'exacerbation d'un état existant) a été causé par l'administration ou par l'utilisation, par le Participant, d'un médicament ou d'un produit, quel qu'il soit, concourant à l'Essai ou si elle était directement ou indirectement imputable à la participation à l'Essai. L'Assuré assume selon les dispositions de l'article 29§1 de la loi du 7 mai 2004, la responsabilité du dommage causé au participant (ou ses ayants droit), dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation, selon les conditions de cette Police.

8. Sous réserve de la condition (11) ci-dessous, l'indemnisation ne sera pas refusée uniquement sur base du fait que le Dommage corporel a résulté d'une réaction contraire prévisible ou que le Participant était averti du risque, mais a néanmoins signé un formulaire d'acceptation par lequel il consentait à participer à l'Essai.

9. L'indemnisation ne sera pas payée au motif qu'un médicament faisant l'objet d'Essais a échoué à réaliser l'objectif voulu.

10. Le montant de l'indemnisation sera fixé par référence aux dommages-intérêts accordés dans des affaires similaires par les tribunaux belges et sera proportionnel à la nature, à la gravité et à la persistance du Dommage corporel.

11. Le montant de l'indemnisation peut être réduit, refusé ou affecté par les circonstances suivantes:

    (a) la négligence du Participant ou (lorsque le Participant est mineur) la négligence des parents ou du représentant légal du Participant;

    (b) la gravité des Dommages corporels traités dans l'Essai et le degré de probabilité que des réactions contraires se produiraient, et tout avertissement reçu par le Participant;

    (c) la comparaison entre les risques et les avantages présentés par des traitements établis et ceux du traitement utilisé par voie de recherche dans l'Essai;

    (d) la disponibilité et l'efficacité des traitements alternatifs qui auraient été à la disposition du Participant si cette personne n'avait pas accepté de participer à l'Essai.

12. Le montant de l'indemnisation sera versé sous la forme d'une somme forfaitaire.

VIII. Annulation

La Compagnie peut annuler le contrat:

a) en cas d'omissions ou d'inexactitudes de la description du risque au moment de la souscription du contrat suivant les dispositions des articles 6 §1 et 7 §1, 3ième alinéa de la Loi du 25 juin 1992 sur le contrat d'assurance terrestre (ci-après la Loi du 25 juin 1992);

b) en cas d'aggravation du risque en cours de contrat suivant les dispositions de l'article 26 §1 3ième alinéa de la Loi du 25 juin 1992;

c) en cas de défaut de paiement de la prime, de la prime de dépôt, de la prime supplémentaire ou de la prime accessoire, suivant les dispositions des articles 14, 15 et 16 de la Loi du 25 juin 1992;

d) après chaque déclaration de perte et au plus tard, un mois après le paiement ou le refus de payer l'indemnisation;

e) en cas de faillite, de cessation des paiements/d'insolvabilité ou de décès du Preneur d'Assurance selon les dispositions de l'article 32 de la Loi du 25 juin 1992;

f) en cas d'accumulation d'assurances ou en cas de souscription d'une assurance supplémentaire de même nature sans préjudice de l'article 45§1 de la Loi du 25 juin 1992;

g) en cas de modification apportée au droit belge ou à des droits étrangers, modifications susceptibles d'affecter l'étendue de la couverture.

Le Preneur d'Assurance peut annuler le contrat:

a) en cas de modification des conditions d'assurance et de la prime, ou de la prime seulement;

b) en cas de faillite, de liquidation ou de retrait d'agrément de la Compagnie;

c) en cas de réduction du risque selon les dispositions de l'article 25 de la Loi du 25 juin 1992.

Sans préjudice d'autres dispositions, l'annulation est signifiée par voie d'huissier, effectuée par lettre recommandée avec accusé de réception ou par remise en main propre du courrier d'annulation contre décharge.

L'annulation n'entre en vigueur qu'à l'expiration du mois qui suit le jour de sa signification, le jour de sa date d'accusé de réception ou, pour une lettre recommandée, le jour de sa remise à la poste. La résiliation après sinistre prend effet au plus tôt trois mois après la date de la notification.

Toutefois, l'annulation du contrat par la Compagnie après la déclaration d'une perte prend effet un mois après la date de sa notification lorsque l'Assuré a manqué à l'une des obligations nées de la survenance du sinistre dans l'intention de tromper la Compagnie, aux conditions telles que prévues par l'article 31 §1, 3ième alinéa de la Loi du 25 juin 1992.

IX. Annexe 1

Liste des produits et substances exclus pour les risques situés en dehors des Etats-Unis

- Astemizole (notamment Hismanal®)
- Bromfenac (notamment Duract®, Xibrom®)
- Canthaxanthin (notamment Dorbanex®)
- Cerivastatine (notamment Lipobay®, Baycol®)
- Cisapride (notamment Propulside®)
- Inhibiteurs sélectifs COX-2 y compris rofecoxib, valdecoxib et celecoxib (notamment VIOXX®, Bextra®, et Celebrex®)
- Danthron
- Dexfenfluramine (notamment Redux®)
- Diethylstilbestrol (DES) notamment Stilbestrol®, Stilboestol®
- Encainide (notamment Enkaid®)
- Ephedra (Ma Huang, amsania, Brigham tea)
- Fenfluramine (notamment Pondimin®)
- Fibrates (notamment Gemfibrozil® et fenofibrate) utilisé en combinaison avec des statines
- Flosequinan (notamment Manoplax®)
- Gadolinium contenant des agents contrastants
- Germanium
- Halogenated 8-Hydroxyquinolines
- Kava-kava (Piper methysticum, ava root, ava pepper shrub)
- Leflunomide (notamment Arava®)
- Mibefradil (notamment Posicor®)
- Nefazodone (notamment Nefadar®, Serzone®)
- Phenylpropanolamine (PPA)
- Rapacurionium (notamment Raplon®)
- Remoxipride
- Silicone (tout produit contenant du silicone qui est implanté ou injecté dans le corps, sous toute forme)
- Terfenadine (notamment Teldane®, Seldane®)
- Temafloxacin (notamment Omniflox®)
- Troglitazone (notamment Rezuline®)
- Thalidomide (notamment Contergan®)
- Thimerosal / Thiomersal

X. Annexe 2

Liste des produits et substances exclus pour les risques situés aux Etats-Unis

- ADHD (médicaments contre Attention Deficit Hyperactivity Disorder y compris methylphenidate, atomoxetine et amphetamine (notamment Ritalin®, Strattera®, Adderall®)
- Alosetron (notamment Lotronex®)
- Amiodarone (notamment Cordarone®)
- Tous les Antipsychotiques atypiques ainsi que tous les produits contenant de la Loxapine, Clozapine, Olanzapine, Risperidone, Quetiapine (notamment Clozaril®, Loxitane®, Zyprexa®, Seroquel®, Risperdal®)
- Apomorphine (notamment Apokyn®)
- Astemizole (notamment Hismanal®)
- Bisphosphonates y compris Alendronate, Etidronate, Ibandronate, Pamidronate, Risedronate, Tiludronate, acide zolédronique (notamment Fosamax®, Didronel®, Boniva®, Aredia®, Actonel®, Skelid®, Reclast®, Zometa®)
- Botulinum Toxine Type A (notamment Botox®)
- Bromfenac (notamment Duract®, Xibrom®)
- Bromocriptine (notamment Parlodel®)
- Buproprion (notamment Elontril®, Wellbutrin®, Zyban®)
- Butorphanol (notamment Stadol®)
- Canthaxanthin (notamment Dorbanex®)
- Cerivastatine (notamment Lipobay®, Baycol®)
- Cisapride (notamment Propulside®)
- Clindamycin (notamment Cleocin®)
- Contraceptifs (en ce compris tous les médicaments ou produits pharmaceutiques conçus pour être utilisés pour prévenir ou empêcher une grossesse)
- Inhibiteurs sélectifs COX-2 (y compris VIOXX®, Bextra®, Celebrex®)
- Danthron
- Dexfenfluramine (notamment Redux®)
- Dicyclomine (notamment Bentyl®, Byclomine®, Dibent®, Di-Spaz®, Dilomine®)
- Diethylstilbestrol (DES) (notamment Stilbestrol ®, Stilboestol®)
- Doxylamine (notamment Bendectin®)
- Encainide (notamment Enkaid®)
- Ephedrine, Ephedra (Ma Huang, Amsania, Brigham tea), dérivés de l'Ephedrine y compris les analogues /ou Pseudo-Ephedrine et Phenylephrine
- Fenfluramine (notamment Pondimin®)
- Fibrates (notamment Gemfibrozil®) utilisés en combinaison avec des statines

- Flosequinan (notamment Manoplax®)
- Gadolinium contenant des agents contrastants
- Germanium
- Grepafloxacin (notamment Vaxar®)
- Halogenated 8-Hydroxyquinolines
- Hormone Replacement Therapy (HRT) products
- Les produits d'éclaircissement ou de blanchissement de la peau
- Hydroquinone
- Itraconazole (notamment Sporanox®)
- Kava-Kava (Piper Methysticum, ava root, ava pepper shrub)
- Leflunomide (notamment Arava®)
- Lincomycin (notamment Bactramycin®, Lincocin®, Lincorex®)
- Methadone (notamment Dolophine®, Methadose®)
- Mibefradil (notamment Posicor®)
- Nefazodone (notamment Nefadar®, Serzone®)
- Oxicodone (notamment OxyContin®)
- Phenylpropanolamine (PPA)
- Phentermine (notamment Adipex-P®, Ionamin®)
- Phosphodiesterase Inhibitors type 5 (PDE5) et CGMP (Cyclic Guanosine Monophosphate comme Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) (notamment Viagra®, Levitra®, Cialis®)
- Rapacurionium (notamment Raplon®)
- Remoxipride
- Retinoids y compris Retinoic acid, Retinol, Retrinal, Tretinoin, Isotretinoin, Alitretinoin, Etretinate, Acitretin (notamment Accutane®, Soriatane®)
- Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) comme duloxetine, venlafaxine et sibutramine (notamment Cymbalta®, Effexor®)
- Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): fluoxetine, paroxetine, fluoaxamine et citalopram (notamment Prozac®, Paxil®, Luvox®, Seropram®)
- Sibutramine (notamment Meridia®)
- Tout produit contenant du silicone qui est implanté ou injecté dans le corps, sous toute forme
- Statine utilisé en combinaison avec un fibrate
- Sumatriptan (notamment Imigran®, Imitrex®)
- Tegaserod Maleate (notamment Zelnorm®)
- Terfenadine (notamment Teldane®, Seldane®)
- Temafloxacin (Omniflox®)
- Thalidomide (notamment Contergan®)

- Theophylline (notamment Bronkodyl®, Elixophyllin®, Slo-bid®, Slophyllin®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theolair®, Uniphyl®
- Thiazolidinediones Rosiglitazone (notamment Actos®, Avandia®, Rezuline®), pioglitazone, rosiglitazone et troglitazone)
- Thimerosal ou Thiomersal
- Trovafloxacin ou Alatrofloxacin (notamment Trovan®)
- Zinc (tous les produits contenant du zinc et qui sont utilisés pour le nez (notamment Zicam®)

Police RC Essais cliniques – 2009-08-01

Zurich Insurance plc, succursale belge
Avenue Lloyd George 7
1000 Bruxelles
Tel + 32 (0)2 639 55 11
Fax + 32 (0)2 639 55 66
http://www.zurich.com

TVA BE 882 245 682 RPM Bruxelles
Banque 310-0161724-14
IBAN: BE94 3100 1617 2414
BIC: BBRUBEBB
Compagnie d'assurance agréée sous le numéro de code FSMA 2079 pour les branches 1-4, 6-10A, 12-17 - (M.B. 19-02-2007)

Société de droit irlandais, réglementée par la Central Bank of Ireland Siège social: Zurich House, Ballsbridge Park, Dublin 4, immatriculé en Irlande sous le numéro 13460

Because change happenz™

ZURICH®

Annexe 3 : lettre du comité d'éthique Saint-Luc (UCL) concernant l'évaluation du risque médical lié aux études scientifiques (non-commerciales) du 1er janvier 2003 au 30 juin 2003.

Université Catholique de Louvain
Faculté de Médecine

Bruxelles, ce mardi 30 novembre 2004

Commission d'Éthique Biomédicale
Hospitalo-Facultaire

JM/sy/2004/140

Madame [redacted]
Client Advisor
[redacted]
1170 BRUXELLES

Madame,

Concerne : ***Evaluation du risque médical lié aux études scientifiques (non commerciales) réalisées aux Cliniques Universitaires Saint-Luc du 01.01.2003 au 30.06.2003 (premier semestre 2003).***

Comme convenu avec la Direction des Cliniques et vous-même, le Docteur J. Ch. Coen et le Professeur J. Massion ont réalisé une étude sur les recherches scientifiques (non commerciales) initiées par les Cliniques Universitaires Saint-Luc au cours du 1er semestre 2003 que nous avons le plaisir de vous transmettre.

A l'aide de tableaux, dont nous vous communiquons la teneur à titre confidentiel, élaborés en reprenant les dossiers un à un, et analysés selon les définitions de la loi du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine, nous relevons les caractéristiques suivantes:

1. Nombre de dossiers à titre scientifique (non commerciaux):

42 dossiers sur 121 soit 34,7 % des projets de recherche développés aux Cliniques Universitaires Saint-Luc au cours de ces six mois.

2. Classification des projets:

- Non commercial:	42	soit	100 %	des projets de recherche
- Interventionnel:	26		61,9 %	
- Non interventionnel:	16		38 %	
- Multicentrique belge:	6		16 %	
- Multicentrique international:	16		38 %	
- Monocentrique:	19		45 %	

Commentaires :

a) Près de 60 % des projets sont interventionnels. Ils sont tous de nature médicale (cfr. infra).
b) La répartition géographique des projets est la suivante:

- 45 % monocentriques (Cliniques Universitaires Saint-Luc qui est donc le promoteur qui doit s'assurer)
- 38 % multicentriques internationaux
- 16 % multicentriques belges.

- Les monocentriques ont comme promoteur les Cliniques Universitaires Saint-Luc (cfr art.2, 15°a de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine).
- Pour les projets multicentriques, il faut vérifier si l'investigateur principal ou l'initiateur de la recherche est un médecin des Cliniques Universitaires Saint-Luc et dans ce cas les Cliniques Universitaires Saint-Luc (promoteur de la recherche) doivent prendre une assurance couvrant la responsabilité "même sans faute" (selon l'art. 29 de la loi du 7 mai 2004) ou si l'investigateur de Saint-Luc entre dans un projet multicentrique dont le promoteur est à l'extérieur (comme l'EORTC, des associations scientifiques médicales européennes ou autres ...) qui ont la responsabilité de prendre l'assurance couvrant, en principe, la totalité des Centres où s'effectue la recherche.
  Ce point doit être vérifié, à l'avenir, au cas par cas lors de l'introduction du projet.

3. Nature de l'expérimentation:

• Médicale:	31	soit	75 %	des projets de recherche
• Génétique:	2			
• Diagnostique:	1			
• Physiologique:	2			
• Epidémiologique:	4			
• Appareillage Médical:	1			
• Psychologique:	1			

4. Sujets:

Essentiellement des adultes:	36 des projets de recherche
Enfants ou adolescents:	5
Volontaires sains:	1

5. Evaluation des risques médicaux:

Les risques médicaux sont évalués par nous sur base du dossier soumis à la Commission d'Ethique Biomédicale selon une échelle croissante de 1 à 5 soit:

1: Inoffensif:	17	dossiers soit	40,4 %	des projets de recherche
2: Négligeable:	15		35,7 %	
3. Moyen ou de routine:	9		21,4 %	
4. Fort ou inconnu:	1		2,3 %	
5. Dangereux:	0			

Remarques:

a) Les ¾ des dossiers de recherche ont un risque "nul ou négligeable".
b) Un peu plus d'un dossier sur cinq a un risque "moyen ou de routine" pour une expérimentation de nature médicale.
   Il s'agit des dossiers 37, 46, 60, 63, 70, 73, 74, 96 et 97.
   Ces risques sont liés dans les 5 cas à des traitements de cancers, dans 2 cas de greffés hépatiques et dans 2 cas de traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le risque est lié à des traitements lourds appliqués à ces pathologies.
   Il s'agit de risques moyens ou de routine liés par exemple aux chimiothérapies ou aux médicaments antirejets et pas nécessairement liés à l'expérimentation en cours. Ils tiennent surtout à l'état grave voire critique du patient. L'essai thérapeutique apparaît alors souvent comme le dernier recours.
   En outre, il convient de tempérer ou de pondérer le risque médical par le risque de réclamation d'une indemnisation. Dans ces cas, ce dernier risque semble particulièrement faible.

Dans un seul cas (n° 55), le risque est estimé "fort". Il s'agit d'une option de transplantation (injection) de cellules hépatocytaires préférée à une transplantation hépatique (d'urgence et incertaine) pour un seul enfant.

Le risque est à comparer selon les attitudes thérapeutiques alternatives, dans ce cas :

- l'abstention avec le risque de mort rapide de l'enfant
- la greffe d'hépatocytes avec le risque de rejet et de mort rapide
- la transplantation hépatique d'urgence avec le risque très grave lié à l'inaccessibilité à un transplant compatible en urgence et au caractère aléatoire de l'opération dans ce cas.

6. Intitulé des expérimentations:

Les intitulés scientifiques des recherches intéresseront essentiellement les responsables médicaux de l'institution hospitalière et de la Faculté de Médecine.
La liste confidentielle est jointe.
Nous avons transposé ceux-ci en langage "décodé" et compréhensible pour des non-médecins. Ils nous paraissent donner une approche plus générale mais suffisante pour apprécier la nature de l'expérimentation. Le sigle TTT signifie "traitement".

Tels sont les résultats de cette première approche rapide et précise à la fois du problème du risque médical lié aux expérimentations humaines à titre scientifique au cours du 1er semestre 2003 aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Notre espoir est qu'elle réponde aux attentes des autorités de nos Cliniques Universitaires et de la compagnie d'assurance.

Nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Docteur J. Ch. COEN Membre	Professeur J. MASSION Vice-Président	Professeur J.M. MALOTEAUX Président

C.C : Professeur J. MELIN – Coordonnateur Général, Cliniques Universitaires Saint-Luc
Professeur G. DURANT – Administrateur Général, Cliniques Universitaires Saint-Luc
Professeur G. SCHAMPS, Faculté de Droit, Membre de la C.E.B.H.F.
Mr P. MONTULET – Service des Assurances , Cliniques Universitaires Saint-Luc

avenue Hippocrate 55.14
Tour Harvey, niveau 0
1200 Bruxelles

Tél : 02/764.55.14
Fax : 02/764.55.13
Email : commission.ethique@md.ucl.ac.be

Bibliographie

Législations et régulations

- Belges

Code pénal, art. 392-42

Code civil, art. 2262Bis, §1er, al. 2 et 3.

L. spéc. du 8 août 1980 de réformes institutionnelles, *M.B.*, 15 août 1980, p. 9434.

L. coordonnée du 7 août 1987 sur les hôpitaux, *M.B.*, 7 octobre 1987, p. 14652.

L. du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, *M.B.*, 18 mai 2004, p. 39516.

L. du 27 décembre 2005 portant des dispositions diverses, *M.B.*, 30 décembre 2005, p. 57359.

L. du 20 juillet 2006 relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, art. 4, §1er, *M.B.*, 8 septembre 2006, p. 45714.

L. du 31 mars 2010 relative à l'indemnisation des dommages résultant de soins de santé, *M.B.*, 2 avril 2010, p. 19913.

L. du 19 mars 2013 portant des dispositions diverses en matière de santé (II), art. 88 et s., *M.B.*, 29 mars 2013, p. 20213.

L. du 4 avril 2014 relative aux assurances, *M.B.*, 30 avril 2014, p. 35487.

Projet de loi relatif aux expérimentations sur la personne humaine, *Doc. Parl.*, Ch. repr., sess. Ord. 2003-2004, n° 51-798/1.

A.R. du 23 octobre 1964 portant fixation des normes auxquelles les hôpitaux et leurs services doivent répondre, Annexe, art. N1, III, 9°ter, *M.B.*, 7 novembre 1964, p. 11709.

A. R. n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, *M.B.*, 14 décembre 1967, p. 11881.

A.R. du 24 décembre 1992 portant exécution de la loi du 25 juin 1992 sur le contrat d'assurance terrestre, *M.B.*, 31 décembre 1992, p. 27645.

A.R. du 30 juin 2004 déterminant des mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine en ce qui concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain, *M.B.*, 2 juillet 2004, p. 53543.

A.R. du 30 juin 2004 modifiant l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, *M.B.*, 2 juillet 2004, p. 53546.

A.R. du 15 juillet 2004 déterminant les redevances à payer dans le cadre d'une demande d'avis ou d'autorisation pour la conduite d'un essai clinique ou d'une expérimentation, *M.B.*, 16 juillet 2004, 2ème édition, p. 55885.

A.R. du 4 avril 2014 fixant les mesures d'exécution de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, concernant le comité d'éthique, art. 4, *M.B.*, 16 avril 2014, p. 39709.

Circulaire 455 du 28 décembre 2004 édictée par la Direction Générale Médicaments, relative aux expérimentations sur la personne humaine (Annexe 1: FAQs) (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9522&langue=FR, consulté le 24 juillet 2015).

Circulaire 604 du 20 juin 2013 édictée par la Direction Générale Médicaments, recommandant l'utilisation des modèles ou canevas de document d'information et consentement validés par l'ensemble des comités d'éthique de Belgique universitaires (http://www.erasme.ulb.ac.be/pubs.asp?idLayout=69&cid=4169&lcid=62, consulté le 24 juillet 2015).

Circulaire 619 du 8 avril 2015 de l'AFMPS, édictée par la Direction Générale Médicaments, relative à la liste des comités d'éthique ayant obtenu l'agrément complet dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine (http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Circulaire%20609_tcm291-245739.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

- Néerlandaise

Besluit van 23 juni 2003, houdende regels inzake de verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (http://wetten.overheid.nl/BWBR0015264/geldigheidsdatum_28-11-2014, consulté le 24 juillet 2015).

- Anglaises

The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004 (http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/contents/made, consulté le 24 juillet 2015).

THE ASSOCIATION OF THE BRISTISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (e.a)., *Insurance and compensation in the event of injury in Phase I clinical trials*, 2012 (http://www.hra.nhs.uk/documents/2013/10/insurance-in-phase-i-trials.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

THE ASSOCIATION FOR THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (e.a.), *Clinical compensation guidelines*, 1991 (http://c.ymcdn.com/sites/www.tmn.ac.uk/resource/collection/49D312BA-49C1-4E2F-88A4-0C9FFE94663D/ABPIClinical-Trial-Compensation-GLs.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

THE ASSOCIATION FOR THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY, *Clinical trial compensation guidelines,* 2014 (http://www.abpi.org.uk/ourwork/library/guidelines/Documents/compensationguidelines2014.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

The National Health Service (Clinical Negligence Scheme) Regulations 2015, (http://www.legislation.gov.uk/uksi/2015/559/pdfs/uksi_20150559_en.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

- Internationales et surpranationales

Déclaration d'Helsinki –Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, adoptée par la 18e Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale, Helsinki, Finlande, Juin 1964 et dernièrement amendée par la 64e Assemblée générale de l'AMM, Fortaleza, Brésil, Octobre 2013 (http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c_fr.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guideline E6 for Good Clinical Practice (R1), (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf consulté le 24 juillet 2015).

Convention de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, signée à Rome le 4 novembre 1950, approuvée par la loi du 13 mai 1955, *M.B.*, 19 août 1955, p. 5028.

Convention relative aux droits de l'enfant, signée à New York le 20 novembre 1989, approuvée par la loi du 25 novembre 1991, *M.B.*, 17 janvier 1992, p. 19382.

Pacte international relatif aux droits civils et politiques, signé à New York le 16 décembre 1966, approuvé par la loi du 15 mai 1981, *M.B.*, 6 juillet 1982, p. 8806.

TFUE, art. 2, §2 ; 4, §2 et 5, §3.

Règl. (CE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques des médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *J.O.U.E.*, L 158, du 27 mai 2014, p. 1.

Dir. 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, J.O.C.E., L 65, du 9 février 1965, p. 369.

Dir. (CE) n° 2001/20 du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *J.O.U.E.*, L 121, du 1er mai 2001, p. 34.

Dir. (CE), n° 2005/28 de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, *J.O.U.E.*, L. 91, du 9 avril 2005, p. 13.

Proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *C.O.M.* (2012), 369 final.

Commission staff working document : executive summary of the impact assessment report on the revision of the clinical trials directive 2001/20/EC, *SWD*(2012), 201 final.

Jurisprudence

C.A., 16 novembre 2005, n° 164/2005, *M.B.*, 24 décembre 2005, p. 50651.

Cass., 30 mai 1975, *Pas.*, 1975, p. 936.

Cass., 28 novembre 1975, *Pas.*, 1976, p. 401.

Cass., 5 janvier 1995, *Pas*., 1995, p. 19.

Cass., 7 juin 2001, *Pas.*, 2001, p. 1073.

Cass., 18 janvier 2002, *Pas.*, 2002, p. 201.

Cass., 20 décembre 2010, *Pas*., 2010, p. 3276.

Cass., 12 janvier 2011, *C.R.A*., 2011, p. 299.

Cass., 14 mai 2012, *Pas*., 2012, p. 1081.

Cass., 28 juin 2012, *R.D.C.*, 2012, p. 945.

Doctrine

BOGAERT M., CASSIERS L., ROELANDT M. et STIENNON J.-A., *Les avis du comité consultatif de Bioéthique de Belgique 2000-2004*, Leuven, Lannoocampus, 2005.

CALLENS S., DE VISSCHER F. et HOMBROECKX L., *Chapters on pharmaceutical law*, Anvers, Intersentia, 2000.

CALLEWAERT V., « Le régime général des assurances de la responsabilité à l'aune de la jurisprudence de la Cour de cassation » *in Droit des assurances* (coord. ROGGE J.), Bruxelles, Bruylant, 2013, pp. 41-75.

CIDEM, *Le respect des Droits de l'Homme comme objectif universel,* coll. Les itinéraires de la citoyenneté *(*http://itinerairesdecitoyennete.org/journees/27_jan/pj/fiche%20ressouce%20genocide%20et%20CCH7.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

CORBETT E., *NHS indemnity : arrangements for clinical negligence claims in the NHS*, 2012, point 13 (http://www.nhsla.com/search/pages/Results.aspx?k=NHS%20indemnity, consulté le 24 juillet 2015).

DONALD A., « Liability and indemnity in clinical research » *in Principles of Clinical Research*, United-Kingdom, Wrightson Biomedical Publishing ,2001, pp. 85-91.

DOUCET H., *L'éthique de la recherche : guide pour le chercheur en sciences de la santé,* Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 2002.

DUBUISSON B., « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (première partie) », *R.G.A.R.*, 2015, n° 15182.

DUBUISSON B., « Les dommages en série – responsabilité, assurance et indemnisation (deuxième partie) », *R.G.A.R.*, 2015, n°15195.

FONTAINE M., *Droit des assurances*, Bruxelles, Larcier, 2010.

GILLON R., « No-fault compensation for victims of non-therapeutic research, should government continue to be exempt ? », *Journal of medical ethics*, 1992, vol 18, pp. 59-60.

GOBERT M., « La loi sur l'expérimentation humaine – L'impact de l'arrêt de la Cour d'arbitrage du 16/11/2005 supprimant une partie de la loi du 7 mai 2004 sur l'expérimentation humaine et les conséquences de la modification législative du 27 décembre 2005 » *in Rev. dr. Santé*, 2006-2007, pp. 76-85.

GONSETTE R. E. , « Incidence sur la recherche clinique de la loi belge du 7 mai 2004 concernant l'expérimentation sur la personne humaine », *in Médecine et droit : questions d'actualité en droit médical et en bioéthique*, Louvain-la-Neuve, Anthémis, 2007, pp. 177-190.

GRIGORIEFF G. V., « L'OPA de la médecine sur le droit contrée par l'éthique à propos des expérimentations médicales », *in Médecine et droit : questions d'actualité en droit médical et en bioéthique*, Louvain-la-Neuve, Anthémis, 2007, pp. 123-176.

HEDGECOCK J., *Insurance in clinical trials*, The institute of clinical research publishing, Buckinghamshire, 2005.

JUNOD V., *Clinical drug trials, studying the safety and efficacy of new pharmaceuticals*, Bruxelles, Bruylant, 2005.

KATZ J., « The Consent Principle of the Nuremberg Code : It's Significance Then and Now » *in The Nazis doctors and the Nuremberg Code*, New York, Oxford University Press, 1992, pp. 227-239.

LANGENAKEN E., « Commentaires et réflexions à propos de la loi du 7 mai 2004 relative à l'expérimentation sur la personne humaine », *J.T.*, 2005, pp. 465-476.

MASSION J., présentation *« Application de la loi belge sur l'expérimentation humaine : points forts, incertitudes et difficultés. L'expérience d'un comité d'éthique »*, (http://www.comite-ethique-ucl-

saintluc.be/legislation-bioethique?PHPSESSID=cs9efvkplhmdvquhab7paibe56, consulté le 5 décembre 2014).

RAVEN A., *Consider it Pure Joy ... An Introduction to Clinical Trials*, Cambridge, Raven Publication, 1991.

ROBERTS H., *Riley on Business Interruption Insurance*, London, Sweet and Maxwell, 2011.

ROELANDT M., STIENNON J.-A. et SCHOTSMANS P., *Les comités d'éthique locaux et la pratique médicale*, Herverlee-Louvain, Lannoocampus, 2006.

SCHAMPS G., « Les réglementations belge et européenne relatives aux expérimentations sur la personne humaine et les mesures de protection des personnes vulnérables : les mineurs, les majeurs incapables et les personnes en situation d'urgence », *in La recherche clinique avec les enfants : à la croisée de l'éthique et du droit. Belgique, France, Québec*, Louvain-la-Neuve, Anthémis, 2009, pp. 159-265.

SCHMITZ N., « Le point sur la charge de la preuve des causes d'exonération de garantie » *in Actualités en droit des assurances* (sous la dir. de PARIS C. et CALLEWAERT V.), CUP, vol. 154, Bruxelles, Larcier, 2015, pp. 133-187.

THAW S., « Arranging Insurance for a global clinical trial », (http://www.intuitiveinsurance.com.au/global-clinical-trial-insurance/, consulté le 24 juillet 2015).

THE BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, *NHS medical indemnity scheme*, 2014 (http://bma.org.uk/search?query=NHS%20medical%20indemnity%20scheme, consulté le 24 juillet 2015).

TROUET C., GOBERT M. et PODOOR M., *Clinical trials in Belgium : the Belgian implementation of the European clinical trials directives, an operational guidance*, Anvers, Intersentia, 2007.

VIJVERMAN A., « Medische experimenten op mensen. De wet van 7 mei 2004 en haar toepassing in de praktijk : de krachtlijnen en het toepassingsgebied van de wet », *T. Gez.* , 2005-2006, liv. 1, pp. 1-21.

WROBEL P., « Final report : EFGCP Workshop on Indemnity Schemes for Clinical Trials : A Societal Obligation ? », 5 décembre 2013 (http://www.efgcp.eu/Downloads/confDocuments/Final%20Report%20-%20EFGCP%20Workshop%20on%20Indemnity%20Schemes%20for%20Clinical%20Trials%20-%20A%20Societal%20Obligation%2005-12-2013.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

Autres

Brochure « Lloyd's, l'assurance d'être assuré » (https://www.lloyds.com/~/media/files/lloyds/offices/french/2013%20brochure%20lloyds.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

COMMISSION EUROPÉENNE, *MEMO/12/566 : Questions-réponses sur la proposition de règlement relative aux essais cliniques*, 17 juillet 2012 (http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-12-566_fr.htm?locale=FR, consulté le 24 juillet 2015).

COMMISSION EUROPÉENNE, *MEMO/14/254 : Questions-réponses sur les nouvelles règles pour les essais cliniques menés dans l'Union, 3 avril 2014* (http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-14-254_fr.htm?locale=FR, consulté le 24 juillet 2015).

COMITÉ OMS D'EXPERTS SUR LA SÉLECTION ET L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS, *Sixième rapport technique, No. 850, Annexe 3 (Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments)*, point 6 (Http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/8.html, consulté le 24 juillet 2015).

FONDATION CONTRE LE CANCER, « Les belges et le tabagisme » (http://www.cancer.be/les-belges-et-le-tabagisme, consulté le 24 juillet 2015).

Grand usuel Larousse, dictionnaire encyclopédique, vol. 2, Paris, Larousse, 1997.

LIGUE SUISSE CONTRE LA VIVISECTION (LSCV), « Essai clinique d'un futur médicament : 6 hommes hospitalisés», (http://www.lscv.ch/pages/experimentations/experimentation/pages/tgn1412.html consulté le 24 juillet 2015).

MEDICINES & HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY, « Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412» (http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/websiteresources/con2023821.pdf, consulté le 24 juillet 2015)

Projet de rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Rapp. WILLMOTT G.), PE504.236v01-00, (http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/envi/am/928/928650/928650fr.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

Rapport sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (Rapp. WILLMOTT G.), *P.E. Doc*., A7-0208/2013 du 28 mars 2014, p. 112.

Rapport de la Commission Nationale pour la Protection des Sujets Humains dans le cadre de la Recherche Biomédicale et Béhavioriste (rapport Belmont) du 18 avril 1979 (http://www.erasme.ulb.ac.be/page.asp?id=9570&title=Rapport%20Belmont, consulté le 24 juillet 2015).

- Articles de journaux (quotidiens, scientifiques, ...)

ATTARWLA H., « TGN1412 : From discovery to disaster », *Journal of Young Pharmacists*, 2010, Juillet-Septembre ; 2(3), P. 334 , DOI. 10.4103/0975-1483.66810.

BIENVAULT P. et FÉLIGONDE V., « Un essai clinique antisida est bloqué en Afrique faute d'assurance », *La croix,* 23 décembre 2011 *(* http://www.la-croix.com/Actualite/Monde/Un-essai-clinique-antisida-en-Afrique-est-bloque-faute-d-assurance-_EP_-2011-11-23-739501, consulté le 24 juillet 2015).

CASE D. T. , REYNOLDS JOHNSON J. e t NAIR A. D. , « Biotech Briefing newsletter of the Biotechnology Committee », Juillet 2006, p. 1 (http://www.klgates.com/files/Publication/69c5eeb9-80a3-43a1-ba34-3ff4b9f430d7/Presentation/PublicationAttachment/7a47960c-1682-4f1b-9feb-43ddc8f05a76/Biotech.pdf, consulté le 24 juillet 2015).

CHUNG C.-H., FREIBERGER A., KALKUM M., LUNTZ SP., SHAKUR H. et SEILER C-M., « CRASH2 in Germany [ISRCTN86750102] », *Trials journal*, 21 juin 2006, doi:10.1186/1745-6215-7-22 .

DYER C., « Medical trial victims receive interim payouts » , *The Gardian*, 28 avril 2006 (http://www.theguardian.com/uk/2006/apr/28/health.healthandwellbeing, consulté le 24 juillet 2015).

JACK A ., « Move to boost clinical trials payouts » , *The financial times*, 2012 (http://www.ft.com/intl/cms/s/0/c1f5ca26-c30b-11e1-8d12-00144feabdc0.html, consulté le 24 juillet 2015).

LANGELLIER J.-P. et NAU J.-Y. ,« Le premier essai humain d'un futur médicament tourne mal à Londres », *Le monde*, 17 mars 2006, (http://www.lemonde.fr/planete/article/2006/03/17/le-premier-essai-humain-d-un-futur-medicament-tourne-mal-a-londres_751759_3244.html, consulté le 24 juillet 2015).

LEIGH DAY, « Clinical trials lawyer welcomes new guidance from regulators », 20 juillet 2012, http://www.leighday.co.uk/News/2012/July-2012/Clinical-trials-lawyer-welcomes-new-guidance-from-, consulté le 24 juillet 2015).

VINCE G., « UK drug trial disaster – the official report » , *The NewScientist*, 25 mai 2006 (https://www.newscientist.com/article/dn9226-uk-drug-trial-disaster—the-official-report/, consulté le 24 juillet 2015).

X., « Drug trial victims offered £5,000», *BBC News*, 19 avril 2006 (http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/england/london/4921672.stm, consulté le 24 juillet 2015).

Place Montesquieu, 2 bte L2.07.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique **www.uclouvain.be/drt**

