

Séminaire DES-C « Pathologie Infectieuse et Tropicale »
Thématique 27 : mercredi 7 et jeudi 8 octobre 2021
Recherche en infectiologie, Ethique

Formulaire de consentement

Exemple Etude CLOCEBA

Pr Marie-Caroline Meyohas
Service de maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Saint Antoine
AP-HP6- Sorbonne Université , Sorbonne Université
Centre de Recherche des Cordeliers , UMR_S1138, Equipe ETRES

CLOCEBA

- **Votre protocole écrit, que faites-vous avant de pouvoir commencer votre essai thérapeutique ?**

Note d'Information

Formulaire de consentement

CLOCEBA

1. Qualifier la recherche

Recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de
CATEGORIE 1 : Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle

(Prévoir le promoteur, l'investigateur et le financement)

2. Contraction d'une assurance

3. **ANSM**: demander un numéro d'identification de la recherche (site de l'ANSM) car autorisation nécessaire et démarche auprès de l'ANSM

4. Engager le processus de soumission à un CPP

Puis envoyer le dossier au CPP désigné (tirage au sort)

5. **Méthodologie de référence** CNIL **MR-001**. Registre Délégué à la Protection des données (DPO)

Définition des CPP par la loi

- Comités dotés de la **personnalité juridique de droit public**
- Exercice des missions en « **toute indépendance** »
- **Compétence territoriale nationale**
- Ressources constituées par une dotation de l'état
- **Agrément par le ministre chargé de la santé, pour une durée de 6 ans**

- **Membres nommés par le directeur général de l'ARS**, tenus au **secret**, et à **l'indépendance** vis-à-vis des recherches (promoteurs et investigateurs) examinées.

Rôles des CPP

- Rôle majeur dans la régulation de la recherche en France
- Introduction de la société civile dans le processus
- Seul regard officiellement dédié à l'évaluation des questions éthiques
 - focalisé vers la **protection de la personne qui se prête à la recherche « ici et maintenant »**.
- Pas de spécialisation
- Champ de compétence défini réglementairement
 - Recherches impliquant la personne humaine
 - Collections biologiques

Composition des CPP

14 titulaires et 14 suppléants; deux collèges paritaires
dont une personne qualifiée en matière de protection des données

Collège 1	Collège 2
<ul style="list-style-type: none">• 4 personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en recherches biomédicales<ul style="list-style-type: none">– dont au moins deux médecins– et une personne qualifiée en biostatistiques ou en épidémiologie• 1 médecin généraliste• 1 pharmacien hospitalier• 1 infirmier	<ul style="list-style-type: none">• 1 personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique• 1 psychologue• 1 travailleur social• 2 personnes qualifiées en matière juridique• 2 représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé

Missions des CPP : en résumé

- **Seule instance officielle dédiée à l'éthique de la recherche**
- Evaluation des projets de recherches impliquant la personne humaine
 - Vérification de la qualification des recherches
 - Vérification de la validité des recherches
 - **Avis sur la protection de la confidentialité des données et la proportionnalité des données**
- Avis sur les déclaration d'activité de conservation d'échantillons
- **Avis délibératifs et motivés dans un délai fixé par voie réglementaire délivrés en AMONT de la recherche**

Note d'information et consentement éclairé

Cadre réglementaire de rédaction

**Nécessité de compréhension pour
une relation transparente avec le
patient**

Lettre d'information

- Objectif: d'informer les participants potentiels à la recherche de façon à leur **permettre d'exercer au mieux leur liberté de décision**.
- **Support écrit** qui vient en complément de **l'information orale** qui doit toujours être donnée par l'investigateur.
- L'information donnée doit être sincère, honnête et intelligible
- **Avant la recherche, information sur l'ensemble du protocole de recherche**

Recueilli auprès de l'investigateur ou auprès d'un médecin désigné par l'investigateur (co-investigateur le plus souvent)

Que regarde-t-on au CPP?

- Très nombreux documents dont protocole complet, résumé, note d'information et formulaire de consentement ...
- **Conseil : lire en premier la note d'information et le formulaire de consentement**

Premier abord

- nombre de pages : tout doit y être mais possible entre 4 et 10 pages
- vocabulaire: mots pas trop simples, suffisamment scientifiques mais pas un niveau d'expertise
- adaptation au public ciblé
- prévoir des images pour les enfants, adapter les outils , traduction
- Texte aéré, forme agréable

Ethique: ce n'est pas une étude que les personnes ne comprennent pas

Important à comprendre

- 1) Quel bénéfice?
- 2) Qu'est-ce que la recherche peut en retirer ?
- 3) Quels sont les risques?

Pas de malentendu, sinon risque +++ d'arrêt du traitement / protocole par défaut d'information

Donner une **information éclairée, claire** pour un consentement libre, sinon, **échec d'inclusion par défaut d'information**

Ethique= respectueux de l'individu et des textes

Se rendre disponible pour répondre aux questions

Si le médecin n'a pas fait une information claire, l'infirmière a **les questions qui viennent derrière**. Ne pas laisser une personne face à ses questions. Orienter vers la personne compétente pour éviter les sorties d'études.

Que comporte la note d'information CLOCEBA ? en 6 pages

- 1) quel est le but de la recherche?
- 2) en quoi consiste la recherche ?
- 3) quel est le calendrier de la recherche?
- 4) quels sont les bénéfices liés à votre participation?
- 5) quels sont les traitements autorisés et non autorisés?
- 6) quelles sont les risques et les contraintes prévisibles ajoutés par la recherche?
- 7) que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?
- 8) quelles sont les éventuelles alternatives médicales?
- 9) quels sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation?
- 10) si vous participez, comment vont être traitées les données recueillies pour la recherche?
- 11) comment cette recherche est-elle encadrée?
- 12) quels sont vos droits?

Que comporte la note d'information CLOCEBA ?

1) quel est le but de la recherche?

Vous êtes hospitalisé suite à une septicémie à staphylocoque doré (infection sanguine bactérienne). Le Staphylocoque doré est l'une des bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les maladies humaines. Cette bactérie est dite facilement « ubiquitaire » c'est-à-dire qu'elle est capable, en fonction des circonstances, d'être à l'origine d'infections de tout type : cutanées, articulaires, urinaires, pulmonaires, cérébrales, etc. Classiquement, pour être à l'origine d'une infection, staphylocoque doré passe par la peau et diffuse parfois par la circulation sanguine. Les staphylocoques sont des bactéries impliquées dans des pathologies variées et de degrés de gravité divers mais ils se soignent bien avec des antibiotiques comme la cloxacilline (pénicilline) ou la céfazoline (céphalosporine). Les staphylocoques peuvent aussi être, en milieu hospitalier, responsable d'infections nosocomiales et peuvent devenir, dans ce contexte, résistant aux traitements de référence comme la cloxacilline.

Que comporte la note d'information CLOCEBA ?

- C'est très bien !

Dans la lecture du protocole, quelques remarques:

- « infection septicémique » : cela ne parle pas forcément à tout le monde
- La durée de la recherche est de 4 ans et votre participation sera de 3 mois ...
- Cadre curatif ...
- « Posologies »
- Le mot « promoteur » n'est pas expliqué
- « Ces données seront identifiées par un numéro d'enregistrement ». Parler plutôt d'anonymisation?
- « même niveau de protection que la législation européenne »: expliquer
- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification: expliquer

Rédaction de protocoles et de notes d'information par des CRO

- CRO = « Contract Research organizations »
- Essais cliniques « clé en main »: entreprise capables de fournir à l'industrie thérapeutiques et aux institutions publiques un service d'essai clinique « intégré » surtout pour phase 3.
- Contrôler +++
- Beaucoup de « coquilles » dans les notes d'informations

Exemples

- « Les effets indésirables de l'aspirine, tels qu'indiqués dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, peuvent être les suivants : Page 5/12 note d'information au patient .Fréquence indéterminée »
- « Rétrécissement de l'espace intestinal pour les patients ayant déjà une muqueuse intestinale endommagée »
- **Réponse du CPP** : Préciser quel logiciel de traduction automatique utilisé a permis d'aboutir à cette phrase aberrante. Reformuler cette phrase pour la rendre compréhensible

Pot pourri

- « La répétition des analyses de laboratoire et/ou d'autres évaluations au cours d'une période unique de sélection ou de pré-inclusion sera autorisée (en plus des analyses qui nécessitent une valeur de confirmation). »
- **« Le résultat le plus récent avant l'administration du traitement à l'étude est la valeur par laquelle l'inclusion dans l'étude sera évaluée, car elle représente votre état clinique actuel. Les analyses de laboratoire et/ou les évaluations peuvent être répétées afin de trouver tous les patients bien qualifiés possibles. »**
- « Analyse pour l'hormone folliculo-stimulante : si vous êtes une femme ménopausée, une analyse sanguine de dépistage doit être pratiquée pour confirmer cela. »
- « Toutes les analyses des examens d'imagerie seront menées par le personnel de l'étude, et le contrôle de la qualité des clichés sera réalisé à un emplacement central. »

Pot pourri d'effets secondaires

- **Ne pas lister 4 ou 5 pages d'effets secondaires: très stressant**
- **« Maladie du greffon contre l'hôte : maladie qui survient lorsque la moelle osseuse ou les cellules souches du donneur attaquent le receveur »**
- « Informations supplémentaires sur les risques liés à la greffe : des complications, y compris des événements mortels, ont été signalées chez des patients ayant fait l'objet d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant ou après le traitement par le X. »
- « Une étude a été menée chez le singe pour évaluer les effets du Y sur la grossesse. Les résultats préliminaires ont révélé une augmentation des fausses couches tardives ainsi que des décès chez les nourrissons prématurés. Les résultats de ces études chez l'animal suggèrent des risques potentiels pour la grossesse chez l'être humain en cas de poursuite du traitement par le Y pendant la grossesse. »

Pot pourri : contraception

- « Les patients de sexe masculin doivent poursuivre leur pratique habituelle en matière de contraception (le cas échéant) ; cependant, aucune méthode de contraception spécifique ou supplémentaire n'est requise. »
- « **Les préservatifs masculin et féminin ne doivent pas être utilisés ensemble** »
- « Le promoteur n'a pas provisionné de fonds et ne prévoit pas de prendre en charge les soins obstétricaux, les soins apportés à l'enfant ni les soins associés. »

Pot pourri: Participation volontaire, arrêt de traitement ou retrait du consentement

- **« vous décidez d'arrêter les traitements à l'étude, le médecin de l'étude ne supposera pas que vous avez quitté l'étude, mais plutôt que vous continuerez à participer aux activités de suivi décrites dans la section sur les procédures de l'étude. »**
- « et je comprends qu'il existe des risques potentiels concernant ma vie privée si j'autorise le recueil, l'utilisation et la divulgation de mes données personnelles pour cette étude. »

Que doit contenir la note
d'information?

Information sur l'ensemble du protocole de recherche

1. **Objectif, méthodologie et durée**
2. **Bénéfices attendus, contraintes et risques** prévisibles
3. **Alternatives médicales** éventuelles
4. Prise en charge médicale après la recherche et en cas d'**arrêt anticipé** ou exclusion
5. **L'avis du comité de protection des personnes** et l'autorisation de l'autorité compétente
6. **L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche** ou la période d'exclusion prévues par le protocole et son inscription dans le fichier national
- 6bis. Pour les recherches à finalité commerciale, les **modalités de versement de contreparties** en sus de la prise en charge des frais supplémentaires liés à la recherche, le cas échéant
7. **La nécessité d'un traitement des données à caractère personnel conformément aux dispositions de l'article 69 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. RGPD**

Information sur l'ensemble du protocole de recherche

- Information du **droit d'avoir communication**, au cours ou à l'issue de la recherche aux **informations concernant sa santé**, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente
- Information de **son droit à refuser de participer** à la recherche ou **de retirer son consentement** ou, le cas échéant, son autorisation à tout moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.
- A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être **informée des résultats globaux** de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.

Informations à transmettre

- Le promoteur a souscrit une **assurance de recherche biomédicale** pour éventuelle conséquence dommageable selon la législation en vigueur
- Recherche avec bénéfice direct pour la personne, si responsabilité du promoteur non engagée: indemnisation par l' **Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux** (ONIAM)

Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)

Objectif

La protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel est un droit fondamental.

L'article 8, paragraphe 1, de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (ci-après dénommée «Charte»)

et l'article 16, paragraphe 1, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne

disposent que **toute personne a droit à la protection des données à caractère personnel la concernant.**

RGPD Article 4 : définition

Le traitement des données à caractère personnel devrait être conçu pour **servir l'humanité**. Le droit à la protection des données à caractère personnel n'est pas un droit absolu; **il doit être considéré par rapport à sa fonction dans la société et être mis en balance avec d'autres droits fondamentaux, conformément au principe de proportionnalité**. Le présent règlement respecte tous les droits fondamentaux et observe les libertés et les principes reconnus par la Charte, consacrés par les traités, en particulier **le respect de la vie privée et familiale, du domicile et des communications, la protection des données à caractère personnel, la liberté de pensée, de conscience et de religion, la liberté d'expression et d'information, la liberté d'entreprise, le droit à un recours effectif et à accéder à un tribunal impartial, et la diversité culturelle, religieuse et linguistique**

Information et Consentement

- **Situation d'urgence:** consentement donné par la famille ou personne de confiance
- **Mineurs et majeurs protégés** incapable de donner leur consentement: le consentement est recherché et ne doit pas être ignoré si refus de participation exprimé
- **Mineurs:** consentement donné par les 2 titulaires de l'autorité parentale (un seul dans certaines circonstances)
- **Tutelle:** consentement donné par le tuteur et le juge des tutelles
- **idem pour la curatelle**
- **Majeur incapable de consentir** ou sous sauvegarde de justice: consentement donné par la famille ou personne de confiance ou toute personne ayant des liens étroits et stables avec la personne et si nécessaire juge des tutelles

Pistes de travail pour améliorer l'information et le consentement éclairé

Test chez l'utilisateur

- Amélioration de la compréhension: utiliser une note d'information utilisée dans un même type d'essai .
Mettre au point un questionnaire (21 items) pour tester la compréhension du texte par les patients et améliorer le texte
- Puis étude randomisée chaque bras recevant une des notes à lire
- Résultats: taux de compréhension: 15 % vs 66 %

BMC Medecine 2011, Knapp

Pistes de travail pour améliorer l'information et le consentement éclairé

Formation des investigateurs

Programme de 8 heures de formation

- UK : évaluation avant /après: étude mieux expliquée, randomisation bien comprise, alternatives hors essai mieux faites (Jenkins et al, BMJ, 2005)
- Australie: comportement de décision partagée amélioré, explications éthiques et cliniques dans un langage plus usuel, attitude plus positive des patients pour les essais cliniques (Brown et al, Psychooncology, 2007)

Quelques clés pour présenter l'essai

- Prendre son temps
- Faire reformuler
- Éviter les mots: risque de morts, de décès, handicap, à vie = ne pas faire peur
- Ne pas parler que des contraintes
- Expliquer les prélèvements, la gestion des données locales et hors UE, l'anonymat , la randomisation ...

**Prévention des non inclusions et des sorties
d'études**

**Relation « transparente » avec la personne se
prêtant à la recherche clinique**