

MON 06 — CIUSSS-NÎM

Inconduite scientifique et non-respect du protocole : comment les gérer

1. Objectif

Les objectifs de ce *MON* sont :

- S'assurer que les allégations d'inconduites et non-respect aux protocoles soient identifiées dès leur apparition ;
- De décrire les méthodes de collecte et de documentation des allégations d'inconduites scientifiques ou de non-respect du protocole et leur soumission aux instances appropriées ;
- De décrire comment gérer, documenter et soumettre les écarts au protocole et les éléments d'allégation d'inconduite scientifique.

2. Responsabilités

Le chercheur principal est responsable de :

- Respecter le protocole approuvé par le promoteur et par les organismes de réglementation, s'il y a lieu, et pour lequel le CÉR a donné une approbation favorable. Lorsqu'applicable, le chercheur principal ou l'établissement doit signer le protocole, ou un contrat, pour confirmer cet engagement (CIH 4.5.1) ;
- N'apporter aucune variante ni aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur, s'il y a lieu, et sans que le CÉR ait donné une approbation/opinion favorable après avoir examiné la modification proposée (formulaire de demande de modification F1 – Nagano). Il pourrait y avoir exception à cette règle si le changement proposé est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les participants à l'étude ou s'il concerne uniquement un aspect logistique ou administratif de l'étude (changement de surveillant, de numéro de téléphone, etc.) (CIH 4.5.2) ;
- Conserver par écrit et expliquer toute variante apportée au protocole approuvé (CIH 4.5.3) ;
- Respecter les exigences réglementaires applicables concernant l'obligation de signaler au CÉR les non-respects du protocole incluant les variantes ou modifications apportées au protocole pour éliminer un danger immédiat pour les participants à l'étude (CIH 3.3.8.a). Cette transmission d'informations au CÉR doit être documentée et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude ;
- Documenter, d'une façon précise et régulière, tous les faits entourant une allégation d'inconduite scientifique ou tout non-respect du protocole dans les documents de base ou tout autre document jugé approprié ;
- Se conformer aux directives des *Bonnes pratiques cliniques* (BPC) et de s'assurer du bien-être du participant, il est important de bien former l'équipe de recherche sur le protocole, ses objectifs, le profil de la population à recruter, les critères d'admissibilité, les produits de recherche, si applicable, ainsi que sur tous les aspects de l'étude mentionnés au protocole (CIH 4.24, 5.18 et 5.20) ;
- Rendre disponibles les résultats de toute enquête sur sa conduite et celle de son équipe de recherche quant à l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique et portant sur des événements survenus. Celui-ci doit consentir à ce que des renseignements nominatifs au sens de la loi soient divulgués au sens de la loi.

Le CIUSSS-NÎM/établissement est responsable de :

- Mettre en place des mesures d'encadrement conforme aux grands cadres normatifs se rapportant à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique ;
- D'enquêter sur les plaintes et les allégations d'inconduite se rapportant à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique et d'en faire le suivi.

3. Inconduite scientifique

En cas d'allégation de manquement à l'éthique ou d'inconduite scientifique, le CIUSSS-NÎM s'est doté d'un mécanisme d'examen des plaintes et des allégations d'inconduite scientifique. Le traitement des plaintes se fait selon la *Politique institutionnelle sur la conduite responsable en recherche*.

À titre d'exemples d'inconduite scientifique, citons :

- La fabrication, la falsification et la destruction des données de recherche ;
- Le plagiat, la republication, la fausse paternité et la mention inadéquate dans les travaux de recherche ;
- L'utilisation sans autorisation d'informations confidentielles ou le non-respect de la confidentialité des informations obtenues ;
- La non-divulgation de conflits d'intérêts lors d'évaluations de demandes de subvention ou de manuscrits soumis pour publication ;
- L'utilisation ou tentative d'utilisation des fonds à des fins autres que celles pour lesquelles ils ont été alloués au chercheur ;
- L'utilisation d'approches méthodologiques non reconnues.

L'établissement considère qu'un manquement à l'éthique constitue un manquement à l'intégrité scientifique.

Toute inconduite scientifique par le chercheur ou un des membres de l'équipe de recherche doit être rapportée au chercheur, au promoteur, au CÉR ainsi qu'à la direction de la recherche du CIUSSS-NÎM. Conformément à la *Politique institutionnelle sur la conduite responsable en recherche*, toute plainte doit être déposée à la Direction Qualité, évaluation, performance organisationnelle et éthique (voir annexe 1 tirée de la Politique institutionnelle PO-12-002).

Une inconduite scientifique peut mettre en péril l'intégrité du chercheur principal et de l'établissement. Elle peut également mettre en péril la valeur des données de l'étude qui sont soumises ou publiées et compromettre la mission de la recherche.

4. Non-respect du protocole

Le degré de validité des résultats finaux et des conclusions de l'étude dépend en grande partie de la qualité et de l'intégrité des données. Il est donc impératif de documenter adéquatement tout non-respect au protocole. Le terme de non-respect au protocole englobe les termes : écart, violation, déviation ou dérogation au protocole. Il est important de noter que ces termes ne signifient pas nécessairement un manquement à l'éthique ou à l'intégrité scientifique.

Afin de minimiser le nombre de non-respects au protocole et de se conformer aux directives des BPC de la CIH (4.2.4), le chercheur principal doit s'assurer que :

- Toutes les personnes participant à l'essai soient adéquatement informées au sujet du protocole, des produits de recherche, s'il y a lieu, et de leurs tâches et fonctions liées à l'essai.
- Le participant suit correctement les directives du protocole qui lui auront été expliquées et qu'il déclare tout écart au protocole.

Le chercheur principal ou un de ses représentants doit documenter clairement et précisément les faits entourant tout non-respect du protocole.

Le chercheur principal ou un de ses représentants doit rapporter le plus rapidement possible au promoteur tout non-respect du protocole. Le promoteur indiquera les démarches à suivre pour réduire l'impact sur la qualité des analyses du non-respect du protocole.

Le chercheur principal est responsable de mettre en œuvre l'ensemble des démarches mentionnées précédemment et de conserver toute la documentation concernant un non-respect du protocole à l'endroit le plus approprié pour ladite déviation dans la documentation essentielle. Les actions correctives et préventives entreprises pour corriger toute récurrence de non-respect au protocole doivent être documentées dans les documents sources ou tout autre document jugé pertinent.

Si les critères d'admissibilité sont outrepassés régulièrement en raison de contradiction ou de non-clarté du protocole, le promoteur devra revoir son protocole et si nécessaire y apporter des modifications. Les modifications doivent prendre en compte les conséquences statistiques des non-respects au protocole ainsi que la méthodologie à l'insu (s'il y a lieu).

Dans les cas de non-respect grave ou persistant, le promoteur peut mettre fin à la participation du chercheur principal à l'étude en cours.

Dans le cas d'un essai clinique avec produit à l'étude, toute documentation de non-respect du protocole doit être disponible en cas d'inspection par Santé Canada, par la FDA ou toute autre autorité réglementaire, ou par un auditeur externe mandaté par le promoteur.

Directives à l'intention des promoteurs — investigateurs :

- Le protocole doit être élaboré de manière à réduire au minimum le nombre d'irrégularités dans la conduite de l'étude, car ceci pourrait nuire à la qualité de l'analyse (exemples : non-respect du protocole, retraits de données, valeurs manquantes).
- Le plan d'analyse statistique doit être préparé au début de l'étude clinique et doit indiquer comment les non-respects au protocole seront analysés (CIH, thème E9).
- Le rapport de l'étude doit mentionner la fréquence et le type de non-respects au protocole et expliquer leur effet sur les résultats de l'étude (CIH, thème E3).

5. Soumission au CÉR des non-respects du protocole

Le chercheur principal ou un de ses représentants doit informer le CÉR des non-respects majeurs du protocole. Une déviation de protocole devra être rapportée au CÉR si elle rencontre l'un des critères suivants (note de service du CÉR du CIUSSS-NÎM du 25 janvier 2016) :

- La déviation a une répercussion sur l'aspect scientifique du projet ;
- La sécurité des participants ou le non-respect de la personne est en jeu (soit le non-respect au formulaire d'information et de consentement).

Le chercheur doit informer le CÉR des déviations survenues en remplissant le formulaire de notification d'une déviation au protocole (F8 – Nagano).

Le CÉR doit en être informé dans les quinze jours suivants le moment où le chercheur prend connaissance de la déviation majeure.

Le rapport de déviation (F8) sera évalué par le président du comité ou, en son absence, le rapport pourra être évalué par le vice-président.

Un compte-rendu sera fait en comité plénier qui appuiera la décision de l'évaluation ou encore demandera des mesures correctives et préventives ou des informations complémentaires.

Le comité d'éthique n'exige pas que les autres déviations lui soient notifiées. Il est toutefois suggéré d'en faire un résumé succinct dans le rapport soumis lors du renouvellement annuel de l'approbation.

6. Références

Santé Canada, *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (annexe 1024), 20 juin 2001.

Gouvernement du Canada, *Règlement sur les instruments médicaux*, DORS/98-282, 7 mai 1998 ; dernière modification effectuée le 13 février 2017, règlement à jour en date du 20 mars 2017.

Gouvernement du Canada, *Règlement sur les produits de santé naturels*, partie 4 : Essais cliniques sur des sujets humains, DORS/2003-196, 5 juin 2003 ; dernière modification effectuée le 1er juin 2008 ; règlement à jour en date du 20 mars 2017.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2), 9 novembre 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Énoncé de politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, décembre 2014.

Ministère de la Justice, *Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques* (LPRDPE), dernière modification effectuée le 23 juin 2015, loi à jour en date du 31 décembre 2016.

États-Unis. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1 :

- Part 11, « Electronic Records; Electronic Signatures » (21CFR11) ;
- Part 50, « Protection of Human Subjects » (21CFR50) ;
- Part 54, « Financial Disclosure by Clinical Investigators » (21CFR54) ;
- Part 56, « Institutional Review Boards » (21CFR56) ;

- Part 312, « Investigational New Drug Application » (21CFR312) ;
- Part 314, « Applications for FDA Approval to Market a New Drug » (21CFR314).

États-Unis. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, « Protection of Human Subjects » (45CFR46).

États-Unis. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations, may 2007.

Santé Canada, Principes statistiques pour les essais cliniques ICH thème E9 : Ligne directrice à l'intention de l'industrie, 2003

Santé Canada, Structure et contenu des rapports d'étude clinique ICH thème E3 : Ligne directrice à l'intention de l'industrie, 1996

CIUSSS-NÎM, Politique institutionnelle PO-12-002, révisée le 4 août 2017

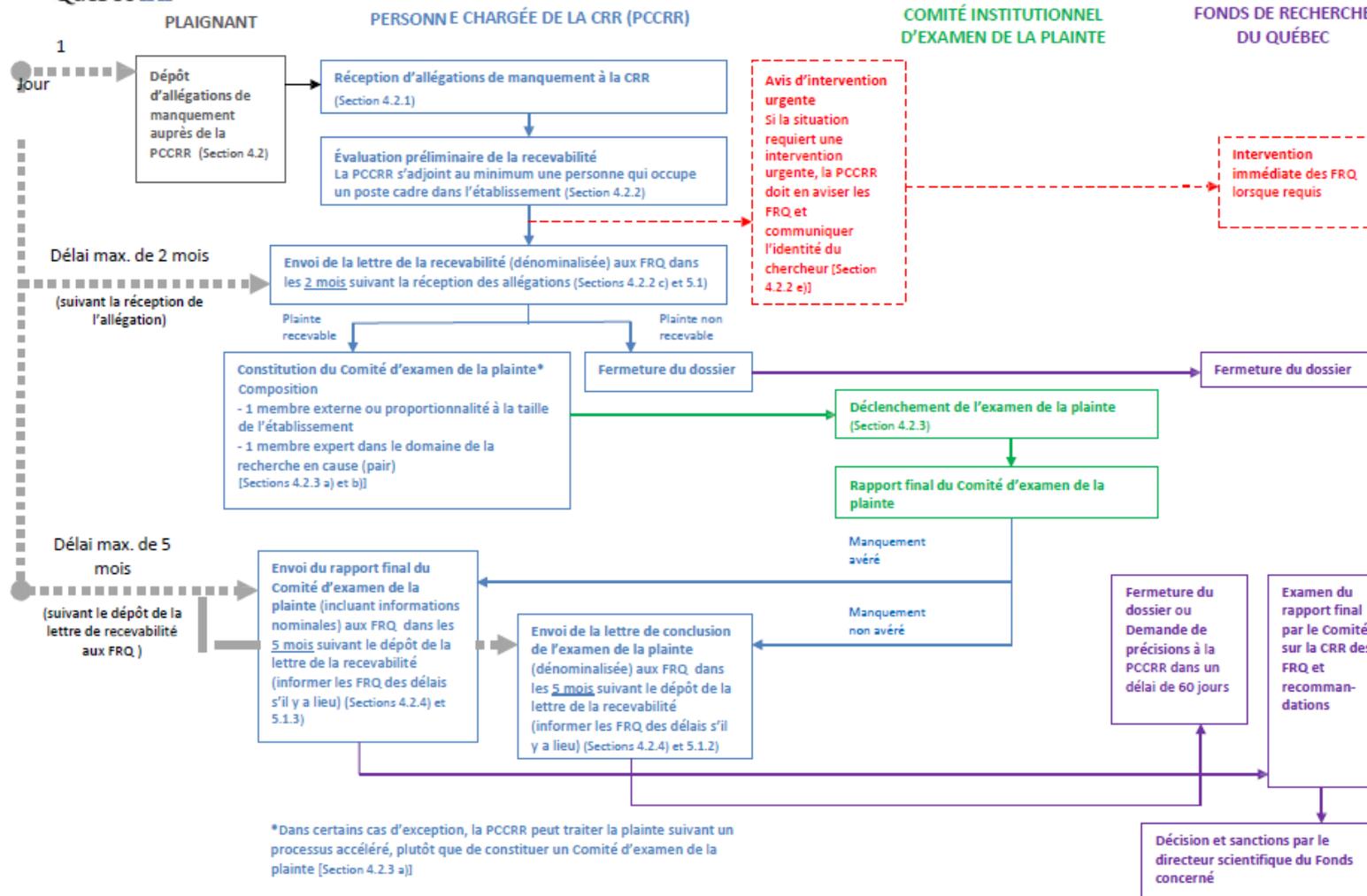
Comité d'éthique de la recherche du CIUSSS-NÎM, Note de service — Soumission au comité d'éthique de la recherche des événements graves et inattendus incluant les réactions indésirables et les déviations de protocoles, 25 janvier 2016.

Fonds de recherche du Québec — Santé (FRQ-S), Standards du FRSQ sur l'éthique de la recherche en santé humaine et l'intégrité scientifique, mai 2008.

Non contrôlé si imprimé



ANNEXE 1: PROCESSUS DE GESTION DES ALLÉGATIONS DE MANQUEMENT À LA CONDUITE RESPONSABLE



Les MON sont la propriété de la DR-CIUSSS-NIM
Aucune copie ne doit être distribuée à l'extérieur sans l'accord du directeur de la recherche au CIUSSS-NIM
Version datée du 1^{er} Novembre 2019