

MON 11 CR-CIUSSS-NÎM

Recrutement et suivi des participants à une étude

1. Objectif

Les objectifs de ce MON sont de :

- Décrire les principes qui régissent le processus de recrutement des participants dans une étude clinique;
- Décrire le processus de consentement;
- S'assurer que tous les moyens sont mis en place pour un suivi adéquat des participants;
- S'assurer que les participants à une étude clinique ont les mêmes droits que les usagers recevant des soins de santé ou des services sociaux;
- S'assurer que par un suivi adéquat, les droits, la dignité et le bien-être des participants sont protégés.

2. Méthodes de recrutement

Avant d'amorcer le recrutement, le chercheur principal doit :

- Informer le CÉR et obtenir son approbation sur les méthodes de recrutement qu'il entend utiliser ainsi que sur l'indemnisation des participants (BPC 4.4.1 et 4.8.10);
- Définir les stratégies de recrutement en fonction de la population à étudier. Les méthodes qui seront utilisées (envoi de lettres, appels téléphoniques, de la publicité à la télévision, à la radio, dans les journaux, l'utilisation des réseaux sociaux, les petites annonces, courriel de masse, etc.) doivent être approuvées par le CÉR;
- Être particulièrement vigilant sur l'existence d'éléments pouvant limiter le recrutement :
 - L'éloignement de certains participants par rapport au site de l'étude (surtout si le nombre de visites pour l'étude est élevé) l'inaptitude de certains participants à suivre les exigences du protocole (p. ex. : problème linguistique). S'il y a possibilité de faire venir les participants des régions éloignées, prévoir le budget;
 - L'interférence possible entre différentes études (p. ex. : participation du chercheur à d'autres protocoles surtout si cela concerne la même population);
- S'assurer que les participants satisfont les critères d'admissibilité définis dans le protocole. Pour ce faire, il est donc important de bien questionner le participant et de vérifier les dossiers actuels et antérieurs. S'il y a lieu, obtenir le dossier d'un participant de l'extérieur du CIUSSS-NÎM. Ceci est particulièrement important si un diagnostic est posé et que ce diagnostic fait partie des critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude.

3. Recrutement

Le chercheur doit :

- Planifier un rendez-vous avec le participant. Aucune activité de recherche ne pourra être demandée ou réalisée avant que le participant n'ait signé le formulaire d'information et de

consentement (FIC). On ne peut exiger du participant qu'il se conforme à des consignes telles qu'apporter un échantillon d'urine, ne pas prendre sa médication habituelle, être à jeun, etc., avant qu'il n'ait signé le FIC;

- S'assurer que le participant (ou son représentant légal, le cas échéant) dispose de suffisamment de temps pour s'informer et pour réfléchir aux détails liés à l'étude et décider s'il veut ou non y participer. Toutes les questions concernant l'étude doivent recevoir une réponse satisfaisante pour le participant ou son représentant légal;
- Vérifier et confirmer les critères d'admissibilité;
- Parfois le fait d'être médecin peut laisser croire au participant potentiel qu'il est tenu de participer à un projet de recherche et que si le projet lui est présenté, qu'il est nécessairement bon pour lui. Il est adéquat de dire au participant potentiel que sa participation n'est en rien obligatoire et qu'il pourrait décider de ne pas y participer sans avoir à se justifier;
- S'assurer que le participant a bien compris les objectifs de l'étude clinique et qu'il consent volontairement et en toute connaissance de cause à s'y conformer, qu'il accepte d'y participer et qu'il a signé de façon éclairée le FIC;
 - La personne qui explique l'étude au participant devrait vérifier la compréhension en posant des questions ouvertes telle que : quels sont les fréquences des visites? Ou encore : nommez moi quelques effets secondaires prévus pour le médicament?
- Il faut se rappeler qu'en conformité avec l'article 24 du Code civil du Québec, le consentement, même s'il a été donné par écrit, peut être révoqué verbalement par le participant à tout moment;
- S'assurer que les procédures ou politiques du promoteur ou promoteur-investigateur quant aux coûts associés au traitement des participants en cas de lésions liées à l'étude sont établies telles que mentionnées dans les BPC (BPC 5.8.2). Afin d'assurer la protection des participants à une étude, il doit veiller à ce que cette information se retrouve dans le FIC de l'étude;
- Informer le CÉR lorsque le recrutement et le suivi de tous les participants sont terminés ou si l'étude est interrompue (BPC 4.12). Le chercheur doit documenter ce processus et conserver cette documentation avec la documentation essentielle à l'étude;
- S'assurer du bien-être des participants;
- Il importe de bien former l'équipe de recherche sur le protocole, les objectifs, le profil de la population à recruter, les critères d'admissibilité, les critères de retrait, les produits de recherche, ainsi que sur tous les aspects de l'étude. S'ils ne sont pas mentionnés dans le protocole, les traitements alternatifs doivent être discutés avec l'équipe de recherche et si nécessaire, le chercheur doit faire de l'enseignement à cet égard (BPC 4.2.3 et 4.2.4);
- Discuter avec les membres de son équipe de recherche des responsabilités de chacun dans la conduite de l'étude et des procédures de suivi des participants à l'étude.

4. Processus de consentement éclairé

Au besoin se référer à l'annexe VIII : Conduite à suivre pour l'obtention d'un consentement éclairé.

- Le FIC doit fournir au participant de l'étude toutes les informations pertinentes et nécessaires pour lui permettre de prendre une décision éclairée. La décision de donner ou non son accord pour participer à l'étude doit être prise après un temps de réflexion jugé raisonnable par le participant. Toutes les questions concernant l'étude doivent recevoir une réponse satisfaisante pour le participant ou son représentant légal (BPC 4.8.7);
- S'assurer que la participation des participants est complètement volontaire;
- Le chercheur principal ou son délégué doit informer le participant de tous les aspects pertinents de l'étude, y compris l'information écrite (FIC) ayant reçu l'approbation du CÉR (BPC 4.8.5);

- Tout autre document fourni au participant doit aussi lui être expliqué (BPC 4.8.10) et recevoir au préalable l'approbation du CÉR;
- Le chercheur ainsi que tout membre de l'équipe de recherche responsable de l'étude clinique ne peuvent influencer ou forcer la personne à participer ou à continuer de participer à l'étude (BPC 4.8.3);
- La version approuvée la plus récente du FIC doit être présentée, lue, comprise, signée et datée personnellement par le participant ou son représentant légal avant le début de l'étude et avant toute procédure requise au protocole. Cette version doit également être signée et datée par la personne qui a obtenu le consentement (si différente du chercheur) ainsi que le chercheur responsable du projet;
- Avant sa participation à l'étude, le participant doit recevoir une copie du FIC signé et daté par tous les intervenants ainsi que tout autre document d'information fourni aux participants;
- Durant l'étude, si de nouvelles informations deviennent disponibles et sont considérées comme pertinentes pour le participant dans sa décision de continuer ou non à participer à l'étude, un nouveau FIC ou un addenda (dans le cas d'un addenda, le participant devra signer le FIC et l'addenda) doit être rédigé (BPC 4.8.2). Cette nouvelle version du FIC approuvée par le CÉR doit être lue, comprise, signée et datée personnellement par tous les participants qui sont encore actifs (ou qui sont en suivi de survie s'il y a lieu) dans l'étude ainsi que par tout nouveau participant (ou représentant légal). Cette nouvelle version doit également être signée et datée par la personne qui a obtenu le consentement (si différente du chercheur) et le chercheur responsable du projet (si applicable);
- Pendant sa participation à l'étude, le participant doit recevoir un exemplaire des mises à jour du FIC signé et daté par tous les intervenants et un exemplaire de toutes les modifications apportées à l'information écrite fournie au participant (BPC 4.8.11). Il est recommandé d'indiquer dans le document source du participant la remise de ces documents. Les mises à jour doivent être fournies dans le délai le plus court possible;
- L'original du FIC signé et daté par le participant et les signataires désignés doit être conservé dans les documents essentiels à l'étude. Une copie de ce formulaire doit être conservée au dossier médical. Il en est ainsi pour toutes les modifications subséquentes;
- Selon les règles du CÉR du CIUSSS-NÎM, on ne doit pas placer une copie du FIC au dossier médical lorsqu'il s'agit d'une étude ayant une composante génétique;
- Un FIC n'a pas de date d'expiration. Il n'est pas approprié de faire signer plus d'une fois la même version du formulaire de consentement par le même participant.

4.1. Consentement obtenu par le représentant légal

- Dans une étude, qu'elle soit à visées thérapeutiques ou non, avec des participants qui ne peuvent être inclus qu'avec le consentement de leur représentant légal (participants inaptes, mineurs ou autrement vulnérables), le participant doit être informé de l'étude selon sa compréhension et si possible le participant doit également signer et dater lui-même son FIC. Le FIC doit prévoir un espace supplémentaire pour cette situation (BPC 4.8.12);
- Malgré le point qui précède, les études à visées non thérapeutiques (études pour lesquelles aucun avantage direct pour le participant n'est prévu) doivent être pratiquées chez des participants qui sont en mesure de donner personnellement leur consentement et qui signent et datent eux-mêmes le FIC (BPC 4.8.13);
- Les études à visées non thérapeutiques peuvent être réalisées chez des participants pour lesquels on a obtenu seulement le consentement d'un représentant légal, mais les conditions suivantes doivent être respectées :

- Les objectifs de l'étude ne peuvent être atteints chez des participants qui peuvent donner personnellement un consentement éclairé;
- Les risques prévisibles pour le participant sont minimes;
- L'incidence négative sur le bien-être du participant est faible;
- L'étude n'est pas interdite par la loi;
- L'approbation favorable du CÉR a été obtenue expressément pour inclure de tels participants et couvre cet aspect.

De telles études, à moins d'une exception justifiée, doivent être réalisées chez des participants dont la maladie ou l'état peut être traité par le produit en investigation. Les participants de ce types d'essais cliniques doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite et leur participation à l'étude doit être interrompue s'ils semblent trop bouleversés (BPC 4.8.14).

4.2. En situation d'urgence

Dans des situations d'urgence, si une personne majeure est inapte à consentir à sa participation et que l'expérimentation doit être effectuée rapidement après l'apparition de l'état qui y donne lieu, le FIC peut être signé et daté par (Articles 15 et 21 du Code civil du Québec – [C.c.Q.] :

- Idéalement, le représentant légal [mandataire, tuteur à la personne ou curateur];
- Ou à défaut, le conjoint [marié, union civile ou union de fait] ou à défaut, ou en cas d'empêchement du conjoint;
- Si l'un ou l'autre des points précédents n'est pas applicable, le proche parent ou toute personne qui démontre pour le majeur un intérêt particulier.

S'il y a impossibilité de rejoindre le tiers habilité à donner le consentement substitué requis alors que le projet de recherche doit être entrepris sans délai, le sujet pourrait être intégré au projet, mais strictement dans la mesure où les conditions sont réunies pour appliquer le consentement différé et à la condition, également, que le comité d'éthique de la recherche ait préalablement approuvé cette façon de faire lors de la présentation du projet par le chercheur.

Par ailleurs, si le tiers a été joint par téléphone, mais ne peut se présenter le jour même à l'établissement pour signer le FIC, ce dernier pourra être signé le jour suivant, dans la mesure où le tiers concerné aura donné son accord verbal à la participation du sujet au projet. La discussion doit être documentée en détail au dossier du participant.

Dans ces dernières circonstances, on pourra demander à ce tiers de confirmer son accord par courriel ou par télécopie, selon ce qui est le plus facile pour lui.

Dans le cas d'études pédiatriques [participant de moins de 18 ans], le chercheur principal doit obtenir le consentement du titulaire de l'autorité parentale ou du tuteur, le cas échéant, et si possible l'assentiment du mineur.

5. Suivi du participant lors du processus de recrutement et durant l'étude

Le chercheur principal doit :

- S'assurer que le participant adhère à tous les aspects du protocole [médication prise, examens faits, questionnaires remplis, etc.]. Ceci doit être documenté dans les documents sources;
- Porter une attention particulière à la médication de l'étude, s'il y a lieu, en terme d'observance et de suivi des particularités qui y sont reliées [nombre de fois par jour, à jeun ou non, etc.];

- Procéder à des rappels pour les examens à subir durant l'étude et informer le participant des procédures prévues aux prochaines visites;
- Informer rapidement les participants si l'étude est abandonnée ou interrompue prématurément pour une raison quelconque et veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis [BPC 4.12];
- Informer rapidement le participant [ou son représentant légal] de tous renseignements additionnels pouvant influencer son désir de continuer à participer à l'étude [BPC 4.8.2];
- S'assurer d'obtenir les nouvelles coordonnées nécessaires au suivi du participant dans l'étude [en cas de déménagement du participant]. Tous les contacts afin d'obtenir ces coordonnées [téléphone, lettre ou autre] doivent être conservés dans les documents sources;
- Si un participant ne veut plus participer à l'étude, consigner l'information dans les documents sources avec les raisons de ce désistement si elles sont disponibles. Dans ce cas, le participant doit être informé des autres possibilités de traitements et de l'endroit où ces traitements sont disponibles. Le suivi du participant doit être fait conformément aux exigences du protocole;
- Dans les cas de retrait d'étude souhaité par le participant, il est important de clarifier avec lui s'il accepte un suivi téléphonique ou par courriel (avec le participant lui-même ou auprès d'un tiers de son choix), un suivi de fin d'étude, des visites de suivi s'il désire seulement cesser de prendre le produit en expérimentation et si éventuellement il sera possible d'obtenir ses informations de survie, s'il y a lieu, dans son dossier médical ou sur internet, lorsque ces possibilités sont prévues au protocole :
 - S'assurer du suivi des participants qui ne sont plus traités avec le produit de recherche ou qui ont été retirés de l'étude [BPC 6.5.3.d];
 - Informer le CÉR de ce désistement, ce suivi peut être fait lors de la soumission du rapport annuel;
- Les incidents thérapeutiques (AE ou SAE) doivent être suivis jusqu'à résolution de l'incident ou selon les indications du protocole. Ce suivi doit être documenté dans les documents sources;
- Dans le cas où les résultats de tests de dépistage du VIH et/ou de l'hépatite B ou C s'avèraient positifs, le participant doit en être informé. Le chercheur se doit de communiquer ces résultats aux organismes de réglementation en santé de la région, conformément à la loi provinciale. Il est donc possible que la confidentialité ne soit pas respectée [Loi sur la santé publique 2001, c.60, a.79, a. 80, a.81, a.82]; règlement d'application de la Loi sur la santé publique chapitre S-2.2, a. 137, D. 756-2003, a.3).

5.1. La clause Autorisation de transmettre les résultats

Il est indiqué dans le guide du CÉR :

Le participant doit donner son accord pour informer son médecin traitant de sa participation à l'étude. Si le participant est d'accord, le chercheur pourra au besoin transmettre des informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique.

En ce qui concerne cette clause, la procédure suivante doit être respectée :

- Si le participant y consent, aviser par écrit le médecin traitant de la participation d'un de ses patients à son projet de recherche. Une lettre doit être rédigée et approuvée par le CÉR avant sa transmission;
- Aviser le médecin traitant par écrit et de façon confidentielle de la participation de son patient au projet de recherche;
- Au besoin, transmettre les informations pertinentes au médecin traitant si ces informations peuvent avoir une utilité clinique au bon suivi du participant.

Participation à plus d'une étude simultanément :

- En général, une personne ne doit pas participer à deux études de façon simultanée. Si, pour le bien-être de celle-ci, le chercheur croit qu'elle devrait participer à une seconde étude, il pourra soumettre une demande de dérogation au CÉR avant de recruter cette personne;
- Les sous-études sont autorisées par le CÉR et ne sont pas considérées comme des études supplémentaires, mais comme des compléments à l'étude en cours. Par contre, si on veut approcher un participant pour une étude additionnelle, on doit porter une attention particulière à ce que les procédures du nouveau protocole proposé ne nuisent pas aux points d'évaluation du protocole en cours. Exemples d'études qui ne nuisent pas à un essai clinique : les études de banques de données, les études de qualité de vie, etc.

6. Suivi des participants après la fin de l'étude clinique :

- Le promoteur ou le promoteur-investigateur peut définir dans le protocole une période de suivi des participants après la fin de l'étude;
- Après la fin de l'étude, il faut documenter le suivi du participant dans le cas :
 - D'un incident thérapeutique non résolu à la fin de l'étude ainsi que tout événement qui survient 30 jours suivant la fin de la participation (ou selon le protocole);
 - D'une aggravation de la maladie traitée;
 - D'une grossesse survenue durant l'étude (dans le cas d'une étude avec médicaments).

7. Rapports de recrutement

Le chercheur doit garder les informations suivantes dans la documentation essentielle à l'étude :

- Le registre de sélection des participants faisant l'objet de la sélection pré-étude ainsi que ceux qui ont été inclus ou non dans l'étude (pre-screening log);
- La liste confidentielle des codes d'identification des participants, c'est-à-dire de tous les participants auxquels un numéro d'étude a été attribué;
- Le répertoire des participants de recherche : ce document permet l'identification de tous les participants ayant consenti à l'étude au cas où un suivi du participant serait nécessaire. Cette liste demeure confidentielle et est requise par la mesure 9 du MSSS. Elle n'est en aucun cas acheminée au promoteur. Des formulaires peuvent être créés pour recueillir ces différentes informations.

8. Barrières linguistiques

Quand les barrières linguistiques nécessitent le recours à un intermédiaire pour faciliter la communication entre le participant et l'équipe de recherche, le chercheur fera appel à un intermédiaire qui possède les capacités linguistiques nécessaires pour assurer une communication efficace (EPTC 2 p. 32).

S'il existe une barrière linguistique entre le chercheur et le participant éventuel, on prendra les mesures appropriées pour assurer une communication efficace lors de toutes discussions concernant l'étude incluant le recrutement et le consentement. Par exemple, un intermédiaire qui ne fait pas nécessairement partie de l'étude ou de l'équipe de recherche, mais qui maîtrise la langue employée par les chercheurs ainsi que celle des participants éventuels peut faciliter les communications entre eux. Le choix de l'intermédiaire et de son mode d'intervention variera selon la nature du projet de recherche, son contexte et les risques (EPTC 2 p. 50).

9. Cadre réglementaire

Références au Code civil du Québec, L.Q. :

- **Article 15** — 1991, c. 64, a. 15; 2002, c. 6, a. 1.

Lorsque l'inaptitude d'un majeur à consentir aux soins requis par son état de santé est constatée, le consentement est donné par le mandataire, le tuteur ou le curateur. Si le majeur n'est pas ainsi représenté, le consentement est donné par le conjoint, qu'il soit marié, en union civile ou en union de fait, ou, à défaut de conjoint ou en cas d'empêchement de celui-ci, par un proche parent ou par une personne qui démontre pour le majeur un intérêt particulier.

- **Article 20** — 1991, c. 64, a. 20

Une personne majeure, apte à consentir, peut participer à une recherche susceptible de porter atteinte à son intégrité pourvu que le risque couru ne soit pas hors de proportion avec le bienfait qu'on peut raisonnablement en espérer. Le projet de recherche doit être approuvé et suivi par un comité d'éthique de la recherche.

- **Article 21** — 1991, c. 64, a. 21; 1998, c. 32, a. 1; 2013, c. 17, a. 2.

Un mineur ou un majeur inapte ne peut être soumis à une expérimentation qui comporte un risque sérieux pour sa santé ou à laquelle il s'oppose alors qu'il en comprend la nature et les conséquences.

Il ne peut, en outre, être soumis à une expérimentation qu'à la condition que celle-ci laisse espérer, si elle ne vise que lui, un bienfait pour sa santé ou, si elle vise un groupe, des résultats qui seraient bénéfiques aux personnes possédant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap que les membres du groupe. Une telle expérimentation doit s'inscrire dans un projet de recherche approuvé et suivi par un comité d'éthique. Les comités d'éthique compétents sont institués par le ministre de la Santé et des Services sociaux ou désignés par lui parmi les comités d'éthique de la recherche existants; le ministre en définit la composition et les conditions de fonctionnement qui sont publiées à la *Gazette officielle du Québec*.

Le consentement à l'expérimentation est donné, pour le mineur, par le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur, et, pour le majeur inapte, par le mandataire, le tuteur ou le curateur. Lorsque l'inaptitude du majeur est subite et que l'expérimentation, dans la mesure où elle doit être effectuée rapidement après l'apparition de l'état qui y donne lieu, ne permet pas d'attribuer au majeur un représentant légal en temps utile, le consentement est donné par la personne habilitée à consentir aux soins requis par le majeur; il appartient au comité d'éthique compétent de déterminer, lors de l'examen d'un projet de recherche, si l'expérimentation remplit une telle condition.

Ne constituent pas des expérimentations les soins qui, selon le comité d'éthique, sont des soins innovateurs requis par l'état de santé de la personne qui y est soumise.

- **Article 24** — 1991, c. 64, a. 24; 2013, c. 17, a. 4.

Le consentement aux soins qui ne sont pas requis par l'état de santé, à l'aliénation d'une partie du corps ou à une recherche susceptible de porter atteinte à l'intégrité doit être donné par écrit.

Toutefois, le consentement à une telle recherche peut être donné autrement que par écrit si, de l'avis d'un comité d'éthique de la recherche, les circonstances le justifient. Dans un tel cas, le comité détermine les modalités d'obtention du consentement qui permettent d'en constituer une preuve.

Il peut toujours être révoqué, même verbalement.

10. Référence à la Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q.

Le dossier d'un usager est confidentiel et nul ne peut y avoir accès, si ce n'est avec le consentement de l'usager ou de la personne pouvant donner un consentement en son nom, sur l'ordre d'un tribunal ou d'un coroner dans l'exercice de ses fonctions (LSSS, partie 1, titre 2, article 19).

Le directeur des services professionnels et hospitaliers du CIUSSS-NIM peut autoriser un professionnel à prendre connaissance du dossier d'un usager (formulaire : Demande de consultation de dossiers d'usagers à des fins de recherche) selon les règles établies dans le MON sur les droits et protection du participant dans une étude.

11. 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.