

**Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique de Giens  
4 au 7 octobre 2008**

**Table Ronde N° 3**

**Note d'information et consentement des patients participant à des essais cliniques : vers des recommandations standardisées ?**

Olivier Chassany, Micheline Bernard-Harlaut, Gilles Guy, Nathalie Billon

Pour les participants de la Table Ronde

Les objectifs de la Table Ronde étaient d'établir une charte relative à la rédaction des documents d'information des personnes participant à la Recherche Biomédicale ainsi que des bonnes pratiques de rédaction. Ce premier travail ne concerne que le cas général, les questions particulières posées par les essais chez les enfants, les adolescents ou les personnes âgées n'ont pas été abordées.

La charte ou le texte de ces recommandations doit correspondre à un réel Engagement entre promoteurs et CPP. Ses principes sont guidés par la reconnaissance et le respect des personnes participant à la recherche, témoignant ainsi d'une démarche éthique forte de la part des promoteurs et des CPP au service de la recherche clinique. Ce document doit contribuer à l'attractivité de la Recherche en France et il a été convenu lors de la table ronde qu'il y avait une nécessité de présenter la charte et ses documents après les rencontres de Pharmacologie Clinique et de les faire avaliser par l'ensemble des acteurs : DGS, AFSSAPS, CNCP, CPI et LEEM.

L'axiome de base qui a conduit nos travaux d'écriture de ces recommandations recouvre les points suivants :

Les documents d'information et de consentement sont destinés à permettre la compréhension des objectifs, des bénéfices et des risques, des contraintes et du déroulement du projet. Ces documents doivent être rédigés en français, avec des termes simples, sans ambiguïté, sans longueur excessive, ils contiennent uniquement des informations utiles, sans répétition et doivent permettre de différencier le Soins de la Recherche Clinique. Le formulaire de recueil du consentement bien que signé, n'est pas un contrat juridique.

La nécessité d'écrire ces recommandations est devenue primordiale. Alors que les Personnes participant à la recherche biomédicale doivent recevoir une information lisible et intelligible et pouvoir donner un consentement libre et éclairé les Promoteurs ont une nette tendance à apporter de nombreuses informations de différentes natures n'ayant pas toujours un rapport direct et réellement informatif pour les personnes qui se prêtent à la recherche. Dans le même temps, les promoteurs peuvent prétendre à une homogénéité d'expertise des CPP.

Les CPP sont d'une part embolisés par une rédaction confuse des documents soumis au dépens d'une réelle réflexion éthique et d'autre part, ils doivent malgré ce, garantir une cohérence des décisions d'un CPP à l'autre

Les recommandations de Bonnes Pratiques de Rédaction du document d'information ont été regroupées en 13 points pour la restitution de table ronde. Ces recommandations sont basées

sur les travaux des différents groupes de travail tels que ceux de la CNCP<sup>1</sup>, des représentants des usages et des associations de patients, ainsi que ceux des promoteurs.

**1. La conception** : la personne qui doit rédiger les documents d'information doit être une personne connaissant l'étude et la culture française, il s'agit donc du chef de projet de l'étude. Si le protocole et les annexes ont été écrits initialement en anglais, le chef de projet doit faire un contrôle de la traduction. Un comité de lecture doit vérifier cette rédaction et il nous semble nécessaire que l'investigateur principal relise le document d'information.

**2. La mise en forme** est importante afin de montrer à la personne qui souhaiterait participer à la Recherche l'intérêt et le respect que le promoteur a pour elle. La page de titre doit donner une valeur au document, le titre de l'étude et l'identité du promoteur doivent être précisés sur cette première page.

L'insertion d'un sommaire doit être réalisée en particulier s'il s'agit d'un document important et l'ajout d'un glossaire pour information de la personne (aide à l'information orale) doit être fait. Un groupe de travail en association avec le Leem va bientôt être mis en place afin d'écrire ce glossaire.

La taille de caractère utilisée devra être une police usuelle de taille 11/12, les paragraphes seront individualisés et aérés, et l'éventuel logo du promoteur devra rester discret.

**3. Les bases de rédaction** Il faudra respecter une seule information par phrase, la longueur des phrases ne devra pas excéder 30 mots, les parenthèses seront à éviter et bien sûr les fautes d'orthographe et de grammaire sont à bannir.

**4. La page d'Introduction** s'adresse à la personne avec courtoisie et politesse et devra éviter « Cher Monsieur » ou « Cher Patient ». L'objectif de l'étude devra clairement préciser en quoi la personne sollicitée est concernée et la mention d'un délai de réflexion sera indiquée bien que la précision de ce délai ne soit pas nécessaire. La liberté de choix de participer ou de refuser et l'engagement du médecin à prodiguer les meilleurs soins à la personne en cas de refus seront mentionnés.

**5. La description de l'Etude** devra être rédigée en s'adressant à la personne (vous), devra comporter la méthodologie utilisée et indiquer le déroulement de l'étude de façon claire pour la personne avec l'utilisation de schémas et calendriers. Les modalités de prise en charge après l'étude ou en cas de sortie prématurée devront être précisées. Les mêmes règles de description doivent s'appliquer aux études ancillaires.

La durée de participation pour la personne ainsi que la durée totale de l'étude doivent être mentionnées. L'ajout d'une carte patient précisant certains points du protocole serait un plus.

**6. Les informations sur les effets indésirables (EI) / effets indésirables graves (EIG)** devront être présentées clairement et honnêtement en reprenant ceux qui informent réellement le sujet, la notice patient pourra être utilisée, le RCP n'est pas adapté. En cas de molécules en développement, il faudra préciser les EI déjà observés dans les essais précédents.

La présentation devra être réalisée en fonction de la **gravité et** de la **fréquence** (ainsi, on ne devra pas noyer l'aplasie au milieu des nausées et de la fatigue).

Si besoin, la conduite à tenir en cas de survenue d'EI et les signes d'appels (par ex. : aplasie/fièvre, saignement/anticoagulant...) sera privilégier. Les signes directement perceptibles devront être mis en évidence.

<sup>1</sup> Conférence Nationale des Comité de Protection des Personnes

Il ne faut pas présenter les résultats des études chez l'animal, in vitro ou in vitro : sauf pour les études de phase I ou II. De la même façon, les EIG des médicaments associés mais non fournis (médicaments non expérimentaux), ne sont pas à présenter car prescrits dans le cadre de l'AMM, et faisant partie du traitement administré de toute façon dans le cadre du soin.

### **7. Les informations sur les risques associés aux examens et procédures de la recherche**

devront comporter une présentation des risques en **adéquation** avec le risque réel de ces examens et avec la gravité de la pathologie. A titre d'exemple : Ne pas exagérer les risques liés aux prises de sang, ne pas oublier les risques liés par exemple à une anesthésie, si un examen ajouté par la recherche nécessite une telle anesthésie, qui n'aurait pas été faite dans le cadre du soin habituel.

**8. Les Informations liées à la grossesse et à l'allaitement** doivent être en adéquation avec la population de l'étude, le risque potentiel des médicaments et la pathologie. Les moyens contraceptifs proposés doivent être réalistes, adaptés à la personne et à l'étude. Il importe d'adapter les recommandations aux populations spécifiques de l'étude (patients jeunes, en phase terminale...)

**9. Les Aspects juridiques** correspondent aux références légales relatives au Code de la Santé Publique ; il est donc inutile d'énumérer les articles et leurs références. La phrase type « *Nous vous proposons de participer à une Recherche Biomédicale, encadrée par la Loi destinée à vous protéger* » est suffisante.

**10. Les mentions CNIL** ne sont pas modifiables bien que ce texte ne réponde pas à nos recommandations d'intelligibilité et de lisibilité. Un groupe de travail CNCP, DGS et LEEM a été constitué pour réfléchir sur une proposition d'un texte plus accessible à la CNIL.

De la même façon, un groupe de travail formé de juristes doit être créé pour vérifier si la phrase couramment retrouvée sur le « transfert des données Hors Europe » est suffisante pour assurer la protection des personnes. Notamment doit-on exiger des promoteurs d'ajouter la phrase suivante : le promoteur s'engage à assurer le niveau de sécurité équivalent à la loi française ou européenne pour vos données envoyées à l'étranger.

### **11 : Les aspects financiers**

Les informations sur les Brevets et la propriété intellectuelle ne sont pas obligatoires car elles ne visent pas à protéger le patient.

Concernant l'indemnisation, la mention de l'existence d'une assurance contractée par le promoteur est indispensable, par contre le numéro de la police n'est pas obligatoire. Des mesures ou des précautions visant à limiter la portée de l'assurance n'ont pas à figurer dans la notice d'information.

Les frais éventuels (les expliciter clairement) seront pris en charge en totalité par le promoteur. Pour le respect de la confidentialité des données par rapport au promoteur, le recours par un tiers de confiance est indispensable pour procéder à la gestion des remboursements.

Quelque soit le contexte, une indemnité du fait des contraintes subies peut être versée à la personne. Dans ce cas, elle est à préciser dans le document d'information

L'affiliation à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime (ayant droit) est à mettre dans la notice et le formulaire de recueil de consentement

## **12 : Conflits d'intérêts**

La déclaration d'Helsinki recommande aux investigateurs de déclarer leurs conflits d'intérêt aux patients mais ceci peut se faire par oral. Il est à noter que l'explication à la personne des différentes sources de financement notamment lors de partenariats public-privé est plutôt une source de confusion. En toute rigueur, les conflits d'intérêts de l'investigateur se rapportent par rapport au promoteur qui étudie un médicament ou un dispositif médical, mais aussi aux éventuels industriels concurrents.

En fonction de ces éléments, nous recommandons de ne pas imposer par écrit la déclaration de conflit d'intérêt de chaque investigateur, celui-ci peut le faire par oral.

## **13. Signatures multiples et variées**

Le document devra être signé par le patient. Le patient pourra faire appel à un témoin uniquement quand il ne peut ou ne sait pas écrire. Pour les mineurs ou incapables majeurs seule la signature du Représentant légal sera nécessaire. Lors de situation d'urgence ou de coma, seule la personne habilitée par la loi sera autorisée à signer.

La signature de l'Investigateur n'est pas requise par la Loi, mais elle concrétise un engagement de l'investigateur. La table ronde la recommande donc.

Les parafes ne sont pas obligatoires, chaque page du document d'information doit comporter les références de l'étude (date, version). Notice et attestation de consentement pourraient constituer un même document non séparable.

Conclusion :

Ces recommandations doivent devenir une réelle aide pour les promoteurs lors de rédaction de la notice d'information et pour les CPP lors de l'analyse des études qui leur sont soumises. Elles nécessiteront d'être avalisées par l'ensemble des partenaires (Coordination des Promoteurs Institutionnels, LEEM), CNCP et par les différentes autorités (DGS, AFSSAPS).