

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

L'information écrite destinée aux participants d'un essai clinique.

Bernard Hirschel, Samia Hurst

Le processus par lequel une personne consent à sa participation à une recherche ne se limite pas à la signature d'un document écrit, mais comporte également l'information orale donnée par l'investigateur, les réponses aux questions des patients, le temps de réflexion et de discussion avec des proches. Les documents écrits constituent néanmoins une partie importante de ce processus et méritent qu'on y consacre réflexion et efforts.

1. Bases légales

Art. 54 de la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux :

{<http://www.pharmacoclin.ch/library/pdf/812.21.fr.pdf>}

1/ Pour que des essais cliniques puissent être effectués, il faut notamment:

a. que les sujets de recherche aient donné leur consentement libre, exprès et éclairé, par écrit (...), après avoir été informés notamment sur:

1. la nature et le but de l'essai;
2. l'ensemble des actes et des analyses impliqués;
3. l'existence d'autres traitements que ceux prévus dans l'essai;
4. les risques, les inconforts et les bénéfices prévisibles;
5. leur droit à une compensation en cas de dommages imputables à l'essai;
6. leur liberté de retirer leur consentement à tout moment sans préjudice pour leur prise en charge thérapeutique (...)

Art 6 de l'ordonnance sur les essais cliniques (OClin)

{<http://www.pharmacoclin.ch/library/pdf/OClinjanvier2008.pdf>}

1/ Dans le cadre d'un essai clinique, la protection des sujets de recherche doit être garantie (...).

2/ Le consentement éclairé des sujets de recherche doit être recueilli avant chaque essai clinique. Les exigences figurant au ch. 4.8 des Directives ICH (art. 4) doivent être respectées.

Le chapitre 4.8. des Directives de la conférence internationale d'harmonisation ICH

{<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>} fait partie d'un document de 59 pages décrivant les exigences gouvernant les essais cliniques. Ce chapitre traite de l'information du patient et contient notamment une liste de 20 points qui doivent être mentionnés dans la formule d'information et de consentement.

3. Qu'est-ce qui est raisonnable ?

Revenons au chapitre 4.8. du document qui décrit les bonnes pratiques cliniques. Dans la longue liste des sujets à mentionner il y a le point g) : «Les risques et inconvénients raisonnablement prévisibles...». Mais que veut dire "raisonnablement prévisibles..."?

Prenons, comme exemple, cet extrait d'une formule d'information récemment soumise au comité d'éthique du Département de Médecine:

"Des réactions allergiques graves peuvent se manifester par un arrêt du cœur et de la respiration. Dans ce cas, vous serez couché par terre, ou sur une table, ou une planche sera placée sous votre dos. Un soignant ou une soignante se mettra en califourchon sur vous et pressera sur votre sternum de manière rythmique pour faire circuler votre sang. Parfois, cette procédure résulte en des fractures de côtes. Un choc électrique peut être nécessaire pour redémarrer votre cœur. Un tube sera placé dans votre trachée et votre respiration sera assistée à l'aide d'un ballon. Aucune garantie quant à l'efficacité de ces mesures ne peut être donnée" (et ainsi de suite).

Il s'agissait de la phase 2 d'un médicament que nous appellerons X. Un des sujets ayant reçu X pendant la phase 1 s'était plaint de démangeaisons et de vertiges ; sa tension était normale; les symptômes ont disparu après la prise d'un antihistaminique.

Sachant cela, est-il raisonnable d'évoquer de manière drastique la possibilité d'un choc anaphylactique ? En l'occurrence, le comité d'éthique a décidé que non, et a demandé aux promoteurs d'enlever ce paragraphe.

Un deuxième exemple: le raltegravir. Il s'agit d'un nouveau médicament anti-VIH auquel, jusqu'à présent, aucun effet secondaire ne peut être attribué. Ce médicament fut testé d'abord chez des patients très immunosupprimés, avec

CRC INFO

Bulletin 3

Juin 2009

<http://crc.hug-ge.ch>

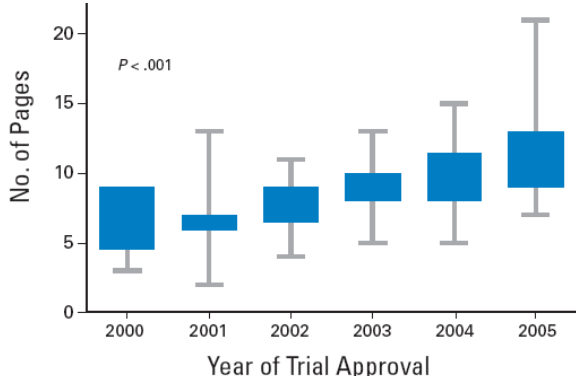
un virus résistant aux anciens anti-rétroviraux, en combinaison avec d'autres médicaments. Evidemment, de multiples événements adverses furent observés ; certains étaient dus à l'infection VIH sous-jacente, d'autres causés par les médicaments co-administrés.

Comment faut-il informer les patients ? Est-il raisonnable d'énumérer tous les malheurs qui sont arrivés à leurs prédécesseurs, même en absence de relation plausible avec le raltegravir ?

4. Longues...

A cette question, la plupart des formules d'information et de consentement proposé par des promoteurs industriels répondent résolument par "OUI". Elles ont donc tendance à s'allonger (voir graphique) (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe1.pdf>) et peuvent dépasser les 20 pages et 10'000 mots. A titre de comparaison, le New England Journal of Medicine limite la longueur de ces articles principaux à 2700 mots. Les formulaires trop longs ne sont ni lus (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe2.pdf>, <http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe3.pdf>)

ni compris (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe4.pdf>, <http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe5.pdf>) par les patients.



5. ... et compliquées

"Dans un effort d'établir des corrélations étiopathogéniques, les investigateurs peuvent être amenés à pratiquer des ECG, portant une attention particulière à l'intervalle QTc, en accord avec les critères établis par les instances régulatrices tels que FDA, EMEA et Swissmedic, et tout en respectant les exigences de confidentialité et de protection des données selon les exigences légales".

Il s'agit, vous l'aurez compris, encore une fois d'une citation d'un protocole existant, passant largement en dessus de la tête des sujets de

recherche (et de la plupart des médecins). L'exemple est malheureusement commun ; même si en théorie tout le monde exige simplicité et clarté, la pratique est à l'opposé. Les études et la pratique médicales peuvent induire une incapacité de s'exprimer simplement... C'est vrai aux Etats-Unis (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe6.pdf>) mais également en France, ou notre collègue Hummel a démontré comment les comités d'éthique ajoutaient des complications additionnelles à des formules déjà indigestes (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe7.pdf>).

6. Vers une solution

1. Longueur. Si le NEJM peut restreindre ses auteurs à 2700 mots, les comités d'éthiques peuvent faire pareil. Ainsi, le comité du Département de Médecine exige un résumé, chaque fois que la formule dépasse trois pages (http://ethiquerecherche.hug-ge.ch/library/information_consent_version6.doc).
2. Formules toutes faites. La plupart des points mentionnés dans le chapitre 4.8. du document ICH-GCP concernent des informations standard – confidentialité, annonce qu'il s'agit de recherche, couverture en cas d'accident etc. Ces formules se répètent dans tous projets, et sont disponibles sur le site du CRC (http://www.pharmacoclin.ch/recherche_clinique/SOPAV1_4.pdf). Il ne sert à rien de réinventer la roue.
3. Pertinence. L'explication des risques (et des bénéfices) doit porter sur ceux qui sont *liés à la participation à l'étude*. C'est à dire ceux que les participants n'auraient eus s'ils avaient refusé leur consentement. Inclure tous les risques liés à la maladie sous-jacente, ou à des traitements qui auraient été administrés de toute manière, est un obstacle à la compréhension des enjeux de l'étude.
4. Mesurer la complexité de l'information et simplifier si nécessaire. L'ordinateur permet de mesurer la complexité de votre texte, par utilisation des échelles de Flesch et de Kincaid disponible sous Word ou d'un logiciel spécialisé français (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe8.pdf>). En anglais, voici un guide pratique pour formuler de manière plus claire et plus simple (<http://crc.neospark.hcuge.ch/library/annexe9.pdf>). On peut compléter ces vérifications en demandant une relecture à une personne extérieure à la médecine...