

Titre	Recrutement et suivi des sujets
Codification	MON_12 v02
Date d'approbation (jj-mmm-aaaa)	23-mai-2019

Approbation du MON

Nom et titre (inscrire en lettres moulées)	Version	Date (jj-mmm-aaaa)
France Cookson Directrice intérimaire, Direction des affaires universitaires, corporatives et de la qualité	v01	23-déc-2013
Alain Goudreau Directeur des services professionnels, hospitaliers et des affaires médicales	v01	23-déc-2013
Alex Battaglini Directeur administratif de l'enseignement universitaire et de la recherche	v02	13-mai-2019
Chantal Friset Présidente-directrice générale adjointe	v02	23-mai-2019

1. OBJECTIF

Dans le cadre des principes inhérents aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH), ce mode opératoire normalisé (MON) décrit le processus de recrutement et de suivi des sujets pour un essai clinique. Il est applicable à tous les essais cliniques avec sujets humains qui sont menés dans l'établissement.

2. PORTÉE

Ce MON s'adresse à tout le personnel et aux médecins de l'établissement travaillant en recherche clinique et doit être observé par tous ceux qui travaillent à la réalisation des essais cliniques avec des sujets humains. L'établissement fait référence à l'Hôpital-de-la-Cité-de-la-Santé du Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval. Le terme « personnel » inclut également les collaborateurs (pharmaciens, physiciens, etc.).

3. RESPONSABILITÉS

L'investigateur / chercheur qualifié doit veiller à ce que toutes les personnes participant à un essai clinique soient adéquatement informées au sujet du protocole, des produits de recherche et de leurs tâches et fonctions liées à l'essai (CIH 4.2.4).

Le promoteur-chercheur ou l'investigateur principal / chercheur qualifié est l'ultime responsable de la conduite de son étude et des procédures décrites dans le présent MON. Il peut déléguer certaines responsabilités qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON, mais sa responsabilité demeure. Cette délégation doit être documentée (MON_03) et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude (MON_02).

4. DÉFINITIONS

Pour la liste des définitions, se référer à la liste des acronymes et terminologie.

5. PROCÉDURES

5.1 Généralités

5.1.1 L'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer que tous les moyens sont mis en place pour le recrutement et le meilleur suivi des sujets. La protection des sujets humains exige d'assurer aux participants de la recherche les mêmes droits qu'aux usagers recevant des soins de santé ou des services sociaux. L'objectif de ce MON est de s'assurer d'un processus de recrutement adéquat et que les droits, la dignité et le bien-être des sujets sont protégés.

5.1.2 Référence au Code Civil du Québec, L.Q., 1991, Chapitre 64

Article 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

Un mineur ou un majeur inapte ne peut participer à une recherche susceptible de porter atteinte à son intégrité qu'à la condition que le risque couru, en tenant compte

de son état de santé et de sa condition personnelle, ne soit pas hors de proportion avec le bienfait qu'on peut raisonnablement en espérer.

Il ne peut, en outre, participer à une telle recherche qu'à la condition que la recherche 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.

Dans tous les cas, il ne peut participer à une telle recherche s'il s'y oppose alors qu'il en comprend la nature et les conséquences.

Le projet de recherche doit être approuvé et suivi par un comité d'éthique de la recherche compétent. Un tel comité est institué par le ministre de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ou désigné par lui parmi les comités d'éthique de la recherche existants; la composition et les conditions de fonctionnement d'un tel comité sont établies par le ministre et sont publiées à la Gazette officielle du Québec¹.

Le consentement à une recherche susceptible de porter atteinte à l'intégrité du mineur est donné, pour ce dernier, par le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur. Le mineur de 14 ans et plus peut néanmoins consentir seul si, de l'avis du comité d'éthique de la recherche compétent, la recherche ne comporte qu'un risque minimal et que les circonstances le justifient.

Le consentement à une recherche susceptible de porter atteinte à l'intégrité du majeur inapte est donné, pour ce dernier, par le mandataire, le tuteur ou le curateur. Cependant lorsque le majeur n'est pas ainsi représenté et que la recherche ne comporte qu'un risque minimal, le consentement peut être donné par la personne habilitée à consentir aux soins requis par l'état de santé du majeur. Le consentement peut aussi être donné par une telle personne lorsque l'inaptitude du majeur est subite et que la recherche, 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 tel représentant en temps utile. Dans les deux cas, il appartient au comité d'éthique de la recherche compétent de déterminer, lors de l'évaluation du projet de recherche, si le projet satisfait aux conditions requises.

¹ Le CSÉR du CSSS de Laval est un comité d'éthique de la recherche désigné par le MSSS du Québec.

5.1.3 Référence à la Loi sur les services de santé et les services sociaux, L.R.Q., chapitre S-4.2

Article 19

Le dossier d'un usager est confidentiel et nul ne peut y avoir accès, si ce n'est avec le consentement de l'utilisateur ou de la personne pouvant donner un consentement en son nom. Un renseignement contenu au dossier d'un usager peut toutefois être communiqué sans son consentement :

- a. sur l'ordre d'un tribunal ou d'un coroner dans l'exercice de ses fonctions;
- b. à la demande du commissaire local aux plaintes et à la qualité des services en vertu de l'article 36, d'un médecin examinateur en vertu du troisième alinéa de l'article 47, d'un comité de révision visé à l'article 51 ou de l'un de ses membres en vertu du deuxième alinéa de l'article 55, d'un commissaire régional aux plaintes et à la qualité des services en vertu de l'article 69, d'un conseil des médecins, dentistes et pharmaciens ou d'un expert externe à l'établissement auquel ce conseil a recours en vertu du deuxième alinéa de l'article 214;
- c. à la demande d'une personne qu'une agence désigne pour faire une inspection en vertu du deuxième alinéa de l'article 413.2 ou à la demande d'une agence ou d'une personne que celle-ci désigne pour faire une enquête en vertu du deuxième alinéa de l'article 414;
- d. au ministre en vertu de l'article 433, pour l'exercice de ses fonctions prévues à l'article 431;
- e. à une personne autorisée à faire une inspection en vertu du deuxième alinéa de l'article 489 ou de l'article 489.1;
- f. à une personne désignée par le gouvernement en vertu du deuxième alinéa de l'article 500 et chargée d'enquêter sur une matière visée au premier alinéa de cet article;
- g. dans les cas et pour les finalités prévus aux articles 19.0.1, 19.0.2, 19.0.3, 19.2 et 27.1, au septième alinéa de l'article 78, au deuxième alinéa de l'article 78.1, au quatrième alinéa de l'article 107.1, au cinquième alinéa de l'article 108, au deuxième alinéa de l'article 185.1, à l'article 204.1, au quatrième alinéa de l'article 349.3 et aux articles 520.3.0.1 et 520.3.1;
- h. à la demande, en vertu de l'article 77, de tout comité de révision visé à l'article 41 de la Loi sur l'assurance maladie (chapitre A-29) ou d'une personne ou d'un comité visé à l'article 192 du Code des professions (chapitre C-26), lorsque la

- communication du renseignement est nécessaire pour l'accomplissement de leurs fonctions;
- i. dans le cas où le renseignement est communiqué pour l'application de la Loi sur la santé publique (chapitre S-2.2);
 - j. dans les cas et pour les finalités prévues aux articles 8 et 9 de la Loi visant à favoriser la protection des personnes à l'égard d'une activité impliquant des armes à feu (chapitre P-38.0001);
 - k. à toute personne ou tout organisme lorsque ce renseignement est détenu par un établissement qui exploite un centre de protection de l'enfance et de la jeunesse ou un centre de réadaptation et qu'il est nécessaire pour l'application de la Loi sur le système de justice pénale pour les adolescents (L.C. 2002, c. 1), pour la réadaptation ou la réinsertion sociale de cet usager ou en vue d'assurer la protection du public;
 - l. dans le cas où le renseignement est communiqué pour l'application de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (chapitre I-13.03);
 - m. dans le cas où le renseignement est communiqué pour l'application de la Loi concernant le partage de certains renseignements de santé (chapitre P-9.0001);
 - n. dans le cas où le renseignement est communiqué pour l'application de la Loi concernant les soins de fin de vie (chapitre S-32.0001);
 - o. dans les cas et pour les finalités prévus au deuxième alinéa de l'article 41.2 de la Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée (chapitre A-5.01);
 - p. dans les cas et pour les finalités prévus au paragraphe 7 de l'article 10 de la Loi sur l'assurance-hospitalisation (chapitre A-28);
 - q. à une personne autorisée à faire une inspection ou une enquête en vertu de l'article 19.1 ou de l'article 20 de la Loi sur la Régie de l'assurance maladie du Québec (chapitre R-5);
 - r. dans les cas et pour les finalités prévus au paragraphe 1.1 de l'article 18 de la Loi sur l'assurance maladie (chapitre A-29).

Article 19.2

Le directeur des services professionnels d'un établissement ou, à défaut d'un tel directeur, le président-directeur général peut autoriser un professionnel à prendre

connaissance du dossier d'un usager, à des fins d'étude d'enseignement ou de recherche.

Le directeur doit cependant, avant d'accorder une telle autorisation, s'assurer que les critères établis par l'article 125 de la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (chapitre A-2.1) sont satisfaits. Il doit refuser d'accorder son autorisation s'il est d'avis que le projet du professionnel ne respecte pas les normes d'éthique ou d'intégrité scientifique généralement reconnues.

L'autorisation doit être limitée dans le temps et elle peut être assortie de conditions. Elle peut être révoquée en tout temps si le directeur a des raisons de croire que le professionnel autorisé ne respecte pas le caractère confidentiel des renseignements ainsi obtenus ou ne se conforme pas aux conditions imposées ou aux normes d'éthique ou d'intégrité scientifique généralement reconnues.

5.2 Le recrutement

5.2.1 Avant d'entreprendre un essai, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit obtenir une approbation / opinion favorable écrite et datée du CEE / CEI concernant le protocole de l'essai, le formulaire de consentement éclairé, les mises à jour apportées au formulaire de consentement, les méthodes de recrutement des sujets (ex. : annonces) et tout autre document d'information à fournir aux sujets. (CIH/BPC 4.4.1).

5.2.2 L'investigateur principal / chercheur qualifié doit pouvoir démontrer (aux moyens de données rétrospectives) qu'il est apte à recruter le nombre requis de sujets appropriés dans les limites de la période de recrutement établie (CIH/BPC 4.2.1).

Cette démonstration peut être exigée par le promoteur, le promoteur-investigateur, le CÉR, l'établissement ou lors de la surveillance ou de la vérification de l'étude par les autorités réglementaires.

5.2.3 L'investigateur principal / chercheur qualifié doit définir les stratégies de recrutement en fonction de la population à étudier. Les méthodes doivent être appropriées et non coercitives; elles doivent avoir reçu l'approbation du CÉR et peuvent inclure notamment :

- a. l'envoi de lettres;
- b. des appels téléphoniques;
- c. de la publicité à la télévision, à la radio, dans les journaux, etc.

- 5.2.4 Lors du processus de recrutement, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit être particulièrement vigilant sur l'existence d'éléments de nature à perturber l'essai notamment :
- impossibilité de suivi des sujets (ex. : sujets résidant à grande distance du lieu de l'essai);
 - inaptitude de certains sujets à suivre les contraintes du protocole (ex. : problème linguistique);
 - interférences possibles (ex. : médecin traitant, participation du sujet à d'autres essais).
- 5.2.5 L'investigateur principal / chercheur qualifié doit dans ses stratégies de recrutement, tenir compte qu'il ne peut forcer ou influencer indûment un sujet pour qu'il participe à l'essai.
- 5.2.6 L'investigateur principal / chercheur qualifié ne doit faire participer des sujets que s'ils sont admissibles, suivant les critères définis dans le protocole. Dans certains cas exceptionnels, une dérogation peut être accordée par le promoteur afin d'inclure un patient ne répondant pas à tous les critères d'éligibilité de l'étude. Cette dérogation doit être documentée par écrit et conservée avec les documents essentiels de l'étude.
- 5.2.7 Pour un essai clinique dont les soins sont non urgents, le recrutement d'un sujet dans une étude doit inclure la signature d'un formulaire de consentement éclairé. Il importe de préciser qu'aucune activité de recherche effectuée en prévision d'un essai clinique ne peut être réalisée avant que le sujet n'ait signé le formulaire de consentement éclairé. Ainsi, on ne peut exiger du sujet 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 formulaire de consentement éclairé. Se référer au MON_09 pour plus d'informations sur le processus de consentement et le formulaire de consentement éclairé du sujet.
- 5.2.8 En conformité avec la section 8 de la CIH/BPC, les informations suivantes liées au recrutement des sujets font partie de la documentation essentielle à l'essai :
- Registre de sélection des sujets** : ce document fait état de l'identité des sujets faisant l'objet de la sélection pré-essai. Ce registre peut être fourni au promoteur à sa demande;
 - Registre d'inscription des sujets** : ce document fait état de l'inscription chronologique des sujets par numéro d'essai. Ce registre peut être fourni au promoteur à sa demande;

- c. **Liste des codes d'identification des sujets** : ce document est une liste confidentielle du nom de tous les sujets à qui un numéro d'essai a été attribué. Cette liste ne doit en aucun cas être fournie au promoteur.

Les équipes de recherche peuvent utiliser les différents formulaires fournis par le promoteur, ou s'ils ne sont pas fournis, développer leurs propres formulaires pour recueillir ces informations.

De plus, au Québec, le MSSS oblige les établissements à tenir un répertoire des sujets participant à des projets de recherche. Au CISSS de Laval, le CÉR est chargé de la tenue de ce registre. Ainsi, tous les chercheurs doivent fournir au CÉR la liste de tous leurs sujets de recherche (réf. au RPP 079-2018-DEUR).

- 5.2.9 En plus des documents mentionnés en 5.3.1, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit conserver, dans sa documentation essentielle à l'essai, les informations suivantes :
- a. Les annonces et publicités utilisées pour recruter les sujets, s'il y a lieu;
 - b. L'approbation datée du CÉR concernant les annonces et les publicités utilisées.

5.3 Suivi du sujet pendant le déroulement de l'étude

- 5.3.1 L'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer que le sujet adhère à tous les aspects du protocole (médication prise, examens faits, questionnaires remplis, etc.). Ceci doit être documenté dans les documents de base.
- 5.3.2 En conformité avec le principe 4.12 des BPC de la CIH et au MON_20, si l'essai est abandonné ou interrompu prématurément pour une raison quelconque, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit informer rapidement les sujets et veiller à ce qu'un traitement et un suivi appropriés leur soient fournis.
- 5.3.3 Si le sujet déménage pendant sa participation à l'étude, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit tenter d'obtenir ses nouvelles coordonnées afin d'assurer un suivi adéquat dans le cadre de l'étude. Toutes les tentatives afin d'obtenir ces coordonnées (téléphone, courriel, lettre ou autre) doivent être consignées dans les documents de base.
- 5.3.4 Un sujet qui ne se présente pas à ses rendez-vous et / ou qui ne peut être rejoint sera considéré « perdu au suivi » selon les critères établis par le promoteur de l'étude. Si le promoteur de l'étude n'a pas de critères spécifiques, un sujet sera considéré « perdu au suivi » si aucun contact n'a pu être établi sur une période d'au moins un an malgré trois tentatives de contact ou plus. Les tentatives de contact doivent être échelonnées dans le temps et le dernier contact doit avoir lieu au moins un an ou plus après le dernier

contact avec le sujet. Les tentatives de rejoindre ou de localiser le sujet devraient idéalement être variées et peuvent inclure par exemple des contacts téléphoniques, la vérification du dossier médical, l'envoi d'une lettre enregistrée, la vérification du registre provincial des avis de décès, la communication avec une personne listée dans les contacts du sujet, etc. Toutes les tentatives de contact doivent être consignées dans les documents de base.

5.3.5 Un sujet a le droit de retirer son consentement à une étude en tout temps. Ce retrait peut être partiel comme par exemple le sujet peut désirer cesser le traitement sous étude et accepter un suivi selon le protocole ou à être contacté, lui-même ou d'autres personnes de son entourage, pour collecter certaines informations requises pour l'étude. Le sujet peut également accepter que la collecte d'informations soit faite à partir de son dossier médical ou de source publique (ex. : registre provincial de décès). Le retrait peut également être complet. Dans ce cas, le sujet refuse de poursuivre sa participation et tout suivi dans l'étude ainsi que toute collecte d'informations supplémentaires à son sujet. Il est important de faire cette distinction et de vérifier auprès du sujet son désir réel. Ceci doit être documenté dans un document de base. Même si le sujet n'est pas tenu de fournir les raisons qui l'incitent à se retirer prématurément de l'essai, l'investigateur principal / chercheur qualifié doit faire les efforts raisonnables pour obtenir ces raisons tout en respectant le droit du sujet. Si les raisons de ce retrait sont connues, elles doivent être consignées dans les documents de base. Si applicable, le sujet doit être informé des autres possibilités de traitements. L'investigateur principal / chercheur qualifié doit également informer le CÉR de tout retrait d'un sujet. Cette information peut être transmise dans une correspondance ponctuelle ou lors de la demande de renouvellement annuel et en indiquer les raisons si elles sont connues.

5.3.6 Dans le cas d'un incident thérapeutique (IT) ou d'une réaction indésirable (RI), le sujet doit être suivi jusqu'à résolution de l'IT / RI (réf. au MON_15) ou selon les indications du protocole. Ce suivi doit être documenté dans les documents de base.

5.3.7 Conformément au principe voulant que le consentement s'inscrive dans un processus en continu, le sujet ou son représentant légal doit être informé rapidement de tous les renseignements additionnels connus en cours d'étude pouvant influencer son désir de poursuivre sa participation à l'essai (réf. au MON_09).

5.4 Suivi du sujet après la fin du traitement à l'étude

5.4.1 Le promoteur peut définir dans le protocole une période de suivi des sujets pour les incidents thérapeutiques et les réactions indésirables après la fin du traitement à

l'étude. Cette période est souvent de 30 jours mais peut varier selon le type de protocole.

- 5.4.2 L'investigateur principal / chercheur qualifié doit s'assurer de faire le suivi adéquat auprès des sujets suite à la fermeture de l'étude, notamment en ce qui concerne les incidents thérapeutiques et les réactions indésirables graves ou non (MON_15 et MON_20). De plus, toutes les RIG ayant une relation suspectée avec un produit expérimental doivent être déclarées au promoteur peu importe le délai d'apparition suite à la fin d'une étude.

6. RÉFÉRENCES

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_02 v03 – Organisation d'un site pour la recherche clinique, 2018.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_03 v03 – Équipe de recherche : rôles, responsabilités et délégations des tâches, 2018.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_09 v02 – Processus de consentement et formulaire de consentement éclairé du sujet, 2016.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_15 v01 – Gestion des réactions indésirables et incidents thérapeutiques, 2016.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. MON_20 v01 – Fermeture d'étude, 2018.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. RPP 079-218-DEUR – Cadre réglementaire – Comité scientifique et d'éthique de la recherche, 2017.

Conseils de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et génie du Canada et Instituts de recherche en santé du Canada. Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, 2014. [En ligne]. Disponible à <http://www.ger.ethique.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/> [Consulté le 13 septembre 2018].

Gouvernement du Québec. Code civil du Québec, chapitre 64, mis à jour le 1^{er} juin 2018. [En ligne]. Disponible à <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/CCQ-1991> [Consulté le 15 août 2018].

Ministère de la Santé et des Services sociaux. Loi sur les services de santé et les services sociaux, ch. S 4.2, mis à jour le 1^{er} juin 2018. [En ligne]. Disponible à

http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/S_4_2/S4_2.html [consulté le 15 août 2018].

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées ICH thème E6 (R2), mis à jour le 25 mai 2017. [En ligne]. Disponible à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6r2-step4-fra.php> [Consulté le 2 août 2018].

7. HISTORIQUE DES VERSIONS VALIDÉES

Date	Versions	Description de la modification
23-déc-2013	v01	
23-mai-2019	V02	<p>Titre du MON changé pour « Recrutement et suivi des sujets » afin d'ajouter l'information sur le suivi des sujets pendant le déroulement de l'étude et après la fin du traitement à l'étude.</p> <p>Modification à la présentation visuelle afin de respecter le format utilisé par N2 (Réseau des réseaux).</p> <p>Suite à la modification de la présentation visuelle : ajout d'une section intitulée « Date d'approbation » à la page 1, retrait de la table des matières, retrait de la date d'approbation en pied de page et modification des sections du MON. Le point 1 « Politique » est remplacé par « Objectif(s) », le point 2 précédemment appelé « Politiques » devient « Portée », le point 3 demeure « Responsabilités », le point 4 contient maintenant les « Définitions », les points précédents 4 « Procédures » et 5 « Références » sont déplacés en 5 et 6 respectivement et ajout du point 7 « Historiques des versions validées » qui était précédemment à la page 1 des MON.</p> <p>Remplacement de CSSS de Laval par CISSS de Laval partout dans le document en raison du changement de nom de l'institution depuis le 1^{er} avril 2015.</p> <p>Modification de l'établissement au point « Portée » pour préciser que ce MON s'applique au personnel travaillant à</p>

		<p>la réalisation d'essais cliniques à l'Hôpital de la Cité-de-la Santé uniquement et non plus à toutes les installations du CISSS de Laval. La rationnelle de ce changement est que, depuis la fusion ayant mené à la création du CISSS de Laval, certaines installations du CISSS de Laval ont leurs propres MON.</p> <p>Point 5.4.4 : ajout d'un point traitant de la perte au suivi d'un sujet de recherche.</p> <p>Point 5.4.5 : informations additionnelles ajoutées concernant les modalités de retrait du consentement d'un sujet.</p> <p>Point 6 : modification du format et mise à jour des références.</p> <p>Autres corrections mineures et ajouts dans le document afin d'augmenter la clarté du texte.</p>
--	--	--