

Titre	Inconduite scientifique et non-respect du protocole : comment les gérer
Codification	MON_13 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)
Alex Battaglini Coordonnateur aux affaires universitaires	v01	22-avr-2016
Sylvie Bourassa Directrice générale adjointe	v01	03-mai-2016
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) émises par Santé Canada, ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les méthodes de collecte et de documentation des inconduites scientifiques ou de non-respect du protocole, ainsi que le processus de soumission aux instances appropriées. Il tient également compte de la politique sur la conduite responsable et l'intégrité en recherche (réf. au RPP 046-2017-DEUR) mise en place au Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval (NPG 11) en conformité avec la Politique sur la conduite responsable en recherche des Fonds de recherche du Québec.

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 d'essais cliniques avec sujets

humains. L'établissement fait référence à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé du CISSS de Laval. Le terme « personnel » inclut également les collaborateurs (pharmaciens, physiciens, etc.).

3. RESPONSABILITÉS

3.1. L'investigateur principal / chercheur qualifié est responsable :

- 3.1.1. d'assumer les responsabilités qui lui incombent avec loyauté et intégrité;
- 3.1.2. de sensibiliser les membres de son équipe dont les actions sont sous sa responsabilité à l'importance de l'intégrité scientifique et au respect du protocole;
- 3.1.3. d'informer le promoteur et le comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur de toute déviation au protocole de recherche selon les exigences énoncées par ce dernier. S'il s'agit du CÉR du CISSS de Laval, il faut tenir compte de ses exigences particulières stipulées à l'Annexe 17.

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).

3.2. Le CÉR évaluateur est responsable :

- 3.2.1. d'évaluer la conformité des projets de recherche aux règles éthiques et d'en faire le suivi;
- 3.2.2. d'assurer le respect des droits des participants, leur protection, leur sécurité et leur bien-être.

3.3. L'établissement est responsable :

- 3.3.1. des activités de recherche conduites au sein de ses installations, qu'elles soient fondamentales, cliniques, épidémiologiques, évaluatives ou autres;
- 3.3.2. de mettre en place des mesures d'encadrement en conformité avec les grands cadres normatifs en vigueur sur le plan international en matière d'éthique et d'intégrité scientifique;
- 3.3.3. de faire enquête sur les cas de manquement à l'éthique et les cas d'inconduite scientifique.

4. DÉFINITIONS

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

5. PROCÉDURES

5.1. Directives générales

Dans le but d'assurer son adhésion aux BCP de la CIH :

- 5.1.1. L'investigateur principal / chercheur qualifié doit réaliser l'étude en respectant le protocole approuvé par le promoteur et, s'il y a lieu, par les organismes de réglementation, et pour lequel le CÉR a donné une approbation / opinion favorable (BCP/CIH 4.5.1).
- 5.1.2. Le protocole, ou tout autre contrat, doit être signé par l'investigateur principal / chercheur qualifié, le promoteur ou toute autre partie si applicable, pour confirmer cet engagement (BCP/CIH 4.5.1).
- 5.1.3. L'investigateur principal / chercheur qualifié ne doit apporter aucune variante, ni aucune modification au protocole sans l'autorisation du promoteur et sans que le CÉR ait donné une approbation / opinion favorable après avoir examiné la modification proposée. Il peut y avoir exception à cette règle si le changement proposé est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les participants ou s'il concerne uniquement un aspect logistique ou administratif de l'étude (changement de surveillant, de numéro de téléphone, etc.) (BPC/CIH 3.3.8.a et 4.5.2). Dans le cas d'un changement apporté pour la sécurité des participants, le CÉR et le promoteur doivent en être informés dans les meilleurs délais.
- 5.1.4. L'investigateur principal / chercheur qualifié ou une personne désignée par ce dernier doit mettre par écrit et expliquer toute variante apportée au projet approuvé (BPC/CIH 4.5.3)
- 5.1.5. Toute transmission d'information au CÉR, au promoteur ou à toute autre instance concernant les non-respects du protocole et les inconduites scientifiques doit être documentée et conservée avec la documentation essentielle à l'étude, tel que mentionné dans le MON_02.

5.2. Inconduite scientifique

Une inconduite scientifique peut mettre en péril l'intégrité de l'investigateur principal / chercheur qualifié et celle du CISSS de Laval. Elle peut également mettre en péril la valeur des données qui sont soumises ou publiées et compromettre la mission de la recherche.

- 5.2.1. À titre d'exemples d'inconduite scientifique et de manquements aux principes d'intégrité scientifique, citons :
 - a. la falsification, la dissimulation, la destruction et la fabrication de données;
 - b. le plagiat, la subtilisation d'idées ou l'appropriation du travail d'une autre personne;

- c. l'utilisation sans autorisation d'informations confidentielles;
 - d. le non-respect de la confidentialité des informations obtenues à titre d'investigateur principal / chercheur qualifié;
 - e. l'utilisation ou tentative d'utilisation des fonds à des fins autres que celles pour lesquelles ils ont été alloués;
- 5.2.2. Toute inconduite scientifique par l'investigateur principal / chercheur qualifié ou un des membres de l'équipe de recherche doit être rapportée à l'investigateur principal / chercheur qualifié, au promoteur ou au promoteur-investigateur et au CÉR évaluateur. Dans notre institution, le RPP du CISSS de Laval portant le numéro 046-2017-DEUR traite de la conduite responsable et l'intégrité en recherche et énonce les procédures à suivre en cas d'inconduite scientifique.

5.3. Non-respect du protocole

Le terme de « non-respect » du protocole choisi dans ce MON englobe les termes : écart, violation, déviation ou dérogation au protocole, souvent utilisés. Il est important de noter que ces termes ne signifient pas nécessairement un manquement à l'éthique ou à l'intégrité scientifique.

5.3.1. À titre d'exemples de non-respect du protocole, citons :

- a. des tests prévus au protocole non faits;
- b. des visites et / ou procédures ne respectant pas les délais;
- c. des critères d'éligibilité à l'étude non respectés pour un sujet;

5.3.2. Afin de minimiser le nombre de non-respect au protocole et de se conformer aux directives des BPC de la CIH (4.2.4 et 5.20.1), et ainsi d'assurer le bien-être du participant, il importe de :

- a. bien former l'équipe de recherche sur le protocole, incluant les objectifs de la recherche, le profil de la population à recruter, les critères d'admissibilité, les produits de recherche, si applicable et tout autre aspect spécifique à l'étude, tel que mentionné au MON_03;
- b. bien informer le participant de l'importance de se conformer au protocole tel qu'il a été expliqué et de déclarer tout écart.

5.3.3. L'intégrité scientifique et l'intégrité des données de l'étude reposent, dans une large mesure, sur la conception de l'étude (BPC/CIH 6.4). Le protocole doit fournir des balises pour réduire au minimum le nombre d'irrégularités dans la conduite de l'étude qui pourraient nuire à la qualité de l'analyse (ex. : non-respect du protocole, retraits, valeurs manquantes).

- 5.3.4. Le degré de validité des résultats finaux et des conclusions de l'étude dépend de la qualité et de l'intégrité des données.
- 5.3.5. Si des non-respects au protocole sont observés régulièrement, le promoteur ou le promoteur-investigateur pourrait devoir amender le protocole. .
- 5.3.6. Le promoteur doit être informé de tout non-respect du protocole et doit recevoir les explications pertinentes. Ces non-respects et les actions entreprises en fonction de ceux-ci doivent être documentés dans les documents de base. Il est aussi recommandé d'établir un plan d'action en fonction des causes identifiées afin d'éviter que cela ne se reproduise.
- 5.3.7. Toute documentation relative aux non-respects du protocole doit être disponible en cas d'inspection par Santé Canada ou toute autre instance réglementaire tel que la Food and Drug Administration des États-Unis, ou un inspecteur externe mandaté par le promoteur.

5.4. Comité d'éthique de la recherche

L'investigateur principal / chercheur qualifié doit informer le CÉR de tout non-respect du protocole qui est susceptible de porter atteinte à l'intégrité, à la dignité ou au bien-être du participant ou qui met en péril l'aspect éthique ou scientifique du projet, et ce, dans les meilleurs délais.

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 délégation des tâches, 2018.

Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval. RPP 046-2017-DEUR – Politique sur la conduite responsable et l'intégrité en recherche, 2017.

Fonds de recherche du Québec. Politique sur la conduite responsable en recherche, 2014. [En ligne]. Disponible à http://www.scientifique-en-chef.gouv.qc.ca/wp-content/uploads/Politique-sur-la-conduite-responsable-en-recherche_FRQ_sept-2014.pdf [Consulté le 30 avril 2019].

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-avr-2016	v01	
23-mai-2019	v02	<p>Points 1 et 5.2.2 : référence à la NGP 11 remplacée par référence au RPP 046-2017-DEUR traitant de la conduite responsable en recherche.</p> <p>Le terme déviation au protocole a été remplacé par non-respect du protocole partout dans le document en conformité avec le titre du MON.</p> <p>Point 5.3.1 : ajout d'exemples de non-respect du protocole.</p> <p>Point 5.3.6 : recommandation d'un plan d'action à établir en cas de non-respect du protocole.</p> <p>Point 6 : mises à jour des références.</p> <p>Autres corrections mineures et ajouts dans le document afin d'augmenter la clarté du texte.</p>

ANNEXE 17

Soumission de déviation au protocole dans le cadre d'essai clinique

EXTRAIT DU PROCÈS-VERBAL DE LA RÉUNION DU COMITÉ SCIENTIFIQUE ET D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE TENUE À LA CITÉ DE LA SANTÉ DE LAVAL MARDI LE 21 NOVEMBRE 2006 À 17 HEURES AU LOCAL 1.56

8.4 Varia

Soumission des déviations aux protocoles dans le cadre des études cliniques

Les infirmiers de recherche en cardiologie et oncologie ont rencontré Mme Johanne Goudreau afin de clarifier les exigences du Comité scientifique et d'éthique de la recherche en regard de la soumission de déviations aux protocoles dans le cadre des études cliniques se déroulant au CSSSL. Suite à cette rencontre, il a été convenu que seules les déviations majeures aux protocoles seraient soumises, telles que la non-conformité aux critères d'éligibilité des études, les erreurs dans la distribution de la médication à l'étude et de la dose administrée, ou encore toute autre déviation qui porterait atteinte à la sécurité du patient. Le CSÉR ne désire pas être avisé des déviations mineures telles un test de laboratoire ou une procédure prévue au protocole non faits pour différentes raisons (ex. : oubli, patient non disponible), une visite en dehors du délai prévu, etc. Cette liste est non restrictive et le bon jugement de l'investigateur et du personnel de l'étude s'applique en tout temps.



Johanne Goudreau, inf., Ph.D.
Présidente
Comité scientifique et d'éthique de la recherche