



**HAL**  
open science

## Version française des recommandations de la déclaration d'Ottawa sur la conception et la conduite éthique d'essais randomisés en clusters, dans le contexte législatif français.

A. Bourmaud, Adrian Fianu, Charlotte Kervran, A. Verga-Gérard, I. Fournel, A. Dumas, J. Mancini, Francois Alla, A. Omorou, Bruno Giraudeau

### ► To cite this version:

A. Bourmaud, Adrian Fianu, Charlotte Kervran, A. Verga-Gérard, I. Fournel, et al.. Version française des recommandations de la déclaration d'Ottawa sur la conception et la conduite éthique d'essais randomisés en clusters, dans le contexte législatif français.. *Epidemiology and Public Health = Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2023, 71 (4), pp.101847. 10.1016/j.respe.2023.101847 . hal-04140733

**HAL Id: hal-04140733**

**<https://hal.science/hal-04140733>**

Submitted on 26 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Available online at  
**ScienceDirect**  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
 www.em-consulte.com



Article original

## Version française des recommandations de la déclaration d'Ottawa sur la conception et la conduite éthique d'essais randomisés en clusters, dans le contexte législatif français



### French version of *The Ottawa Statement on the Ethical Design and Conduct of Cluster Randomized Trials, in a French law context*

A. Bourmaud<sup>a,\*</sup>, A. Fianu<sup>b</sup>, C. Kervan<sup>c</sup>, A. Verga-Gérard<sup>d</sup>, I. Fournel<sup>e</sup>, A. Dumas<sup>f</sup>, J. Mancini<sup>g</sup>, F. Alla<sup>h</sup>, A. Omorou<sup>i</sup>, B. Giraudeau<sup>j</sup>, Pour le groupe « Designs complexes » du réseau RECaP (Recherche en épidémiologie clinique et en santé publique)/F-CRIN

<sup>a</sup> Unité d'épidémiologie clinique, CIC-EC 1426, Hôpital Universitaire Robert Debré, AP-HP, Paris et Université Paris-Cité, Paris, France

<sup>b</sup> Inserm CIC1410, CHU Réunion, Saint-Pierre, France/CERPOP, Université de Toulouse, Inserm, UPS, Toulouse, France

<sup>c</sup> Equipe MeRISP, Inserm UMR U1219, Bordeaux Population Health Research Center (BPH), Université de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>d</sup> CIC-EC 1433, Nancy, Inserm ; RECaP/ F-CRIN, Nancy, France

<sup>e</sup> CHU Dijon Bourgogne, Inserm, Université de Bourgogne, CIC 1432, Module Épidémiologie Clinique, F21000 Dijon, France

<sup>f</sup> Université Paris-Cité, ECEVE UMR 1123, Inserm, Paris, France

<sup>g</sup> Aix Marseille Université, AP-HM, Inserm, IRD, ISSPAM, SESSTIM, BioSTIC, Marseille, France

<sup>h</sup> Université de Bordeaux, Inserm U1218, Bordeaux 33000, France; Prevention Department, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, France

<sup>i</sup> CHRU-Nancy, Inserm, Université de Lorraine, CIC, Épidémiologie clinique, F-54000 Nancy, France

<sup>j</sup> Université de Tours, Université de Nantes, Inserm, SPHERE U1246, Tours, France; INSERM CIC1415, CHRU de Tours, Tours, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 avril 2022

Accepté le 27 mars 2023

Disponible sur Internet le xxx

Mots-clés :

Éthique

consentement libre et éclairé

essais randomisés en clusters

#### R É S U M É

**Introduction.** – Il existe une littérature croissante sur les défis éthiques soulevés par les essais randomisés en clusters (ou en grappes). Cette spécificité n'est pas prise en compte dans les textes réglementaires qui régissent la recherche, ce qui est source de difficultés pour les chercheurs utilisant ces schémas expérimentaux. La Déclaration d'Ottawa (Weijer et al. 2012) vise à fournir des conseils détaillés sur l'éthique de la conception, de la conduite et de l'évaluation des essais en clusters. Elle a pour objectif d'aider l'ensemble des acteurs de la recherche (parties prenantes et décideurs) à prendre des décisions éclairées en termes d'éthique relative à la particularité de ces schémas expérimentaux. Il semble que cette déclaration internationale ne soit pas assez accessible auprès de l'ensemble des acteurs français de la recherche en santé. L'objectif de cet article est de proposer à ces professionnels une traduction française de l'« Ottawa Statement », contextualisée et illustrée.

**Méthode.** – Le groupe de travail « Design complexe » du réseau RECaP (Recherche en épidémiologie clinique et en santé publique) a réalisé ce travail. Une première version a été discutée par les auteurs au travers de plusieurs réunions. Elle a été complétée par des explications contextuelles et par des exemples d'études françaises actuellement menées par les auteurs. La dernière version a été obtenue par consensus et validée par le groupe.

**Résultats.** – Ce travail présente les 15 recommandations regroupées en sept grandes questions : quelle justification pour le design en clusters ? Comment soumettre à un comité d'éthique ? Comment identifier les participants à la recherche ? Quand et comment obtenir un consentement éclairé ? Qui sont les personnes référentes ? Comment évaluer les bénéfices et les risques ? Comment protéger les personnes vulnérables ? Chacune de ces recommandations porte spécifiquement sur les essais en clusters. Ces recommandations sont expliquées et détaillées au travers d'exemples.

**Conclusion.** – Ce travail permet de fournir un cadre pour la mise en place, la conduite et l'évaluation éthique des essais randomisés en clusters en France. Sans ingérence dans les lois actuelles françaises. Dans le contexte

**Titre courant :** Ottawa adaptation

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : aurelie.bourmaud@inserm.fr (A. Bourmaud).

<https://doi.org/10.1016/j.respe.2023.101847>

0398-7620/© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

actuel, il est indispensable que l'ensemble des groupes concernés puissent appuyer leurs décisions sur des recommandations en accord avec les principes élémentaires de l'éthique de la recherche en santé.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## A B S T R A C T

**Keywords :**  
Ethics  
Informed Consent  
Cluster randomized trial

**Introduction.** – There is growing evidence on the ethical challenges raised by cluster randomized trials. This specificity is not reflected in the legal texts regulating research, which creates difficulties for researchers implementing these experimental designs. The Ottawa Statement (Weijer et al. 2012) aims to provide detailed guidance on the ethical design, conduct and assessment of cluster trials. More broadly aims to help research stakeholders and decision-makers to make informed ethical decisions regarding the particularity of these experimental designs. It seems that this international statement, written in English, is not sufficiently accessible to all of the French professionals involved in health research. The aim of this article is to provide these professionals with a contextualized and illustrated French translation of the "Ottawa statement".

**Method.** – The "complex design" working group of the RECaP network (Research in Clinical Epidemiology and Public Health), carried out this work. A first version was discussed by the authors in several meetings. It was completed by contextual explanations and examples of French studies currently conducted by the authors. The final version was obtained by consensus and validated by the group.

**Results.** – This work reports 15 recommendations grouped into 7 key questions: How to justify cluster design? How to submit an article to an ethics committee? How to identify research participants? How and when to obtain informed consent? Who are the gatekeepers? How to assess benefits and harm? How to protect vulnerable participants? Each of these recommendations is specific to cluster trials. The recommendations are explained and detailed through concrete examples.

**Conclusion.** – Without interfering with current French laws, this work provides a framework for the organization, conduct and ethical assessment of cluster randomized trials in France. In the present-day context, it is essential that all concerned groups can base their decisions on recommendations in line with the elementary principles of health research ethics.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Groupe Designs Complexes RECaP / F-CRIN

Alla François<sup>1</sup>, Bourmaud Aurélie<sup>2</sup>, Caille Agnès<sup>3</sup>, Cottet Vanessa<sup>4</sup>, Essilini Anais<sup>5</sup>, Fianu Adrian<sup>6</sup>, Fournel Isabelle<sup>7</sup>, Giorgi Roch<sup>8</sup>, Giraudeau Bruno<sup>3</sup>, Glenisson Florence<sup>9</sup>, Guillot Jordan<sup>5</sup>, Kervan Charlotte<sup>10</sup>, Leroy Taylor<sup>13</sup>, Mancini Julien<sup>8</sup>, Omorou Abdou<sup>12</sup>, Tubach Florence<sup>13</sup>, Verga-Gerard Amandine<sup>11</sup>

- 1 Université de Bordeaux, Inserm U1218, Bordeaux 33000, France; Prevention Department, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, France
- 2 Unité d'Epidémiologie Clinique, CIC-EC 1426, Hôpital Universitaire Robert Debré, AP-HP, Paris et Université Paris-Cité
- 3 Université de Tours, Université de Nantes, INSERM, SPHERE U1246, Tours, France; INSERM CIC1415, CHRU de Tours, Tours, France
- 4 Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (CHU Dijon) et Inserm UMR 1231 LNC
- 5 SSMIP - Service de Soutien Méthodologique, Innovation et Prévention, CHU de Bordeaux
- 6 INSERM CIC1410, CHU Réunion, Saint-Pierre, France / CERPOP, Université de Toulouse, Inserm, UPS, Toulouse, France.
- 7 CHU Dijon Bourgogne, INSERM, Université de Bourgogne, CIC 1432, Module Épidémiologie Clinique, F21000 Dijon, France.
- 8 Aix Marseille Univ, APHM, Inserm, IRD, ISSPAM, SESSTIM, BioSTIC, Marseille, France
- 9 Univ. Bordeaux, ISPED, F-33000 Bordeaux, France; INSERM, ISPED, Centre INSERM U1219- Bordeaux Population Health, F-33000 Bordeaux, France; CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Service d'information médicale, F-33000 Bordeaux, France
- 10 Equipe MeRISP, Inserm UMR U1219, Bordeaux Population Health Research Center (BPH), Université de Bordeaux, Bordeaux, France
- 11 CIC-EC 1433, Nancy, Inserm ; RECaP/ F-CRIN
- 12 CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie Clinique, F-54000 Nancy, France

13 Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Département de Santé Publique, Centre de Pharmacopépidémiologie (Cephepi), CIC-1901, F75013 Paris, France.

## 1. Introduction

Depuis plusieurs années la recherche en santé publique s'intéresse à évaluer l'efficacité des politiques et des programmes de santé. Ces politiques et programmes peuvent être qualifiés d'interventions complexes, multiniveaux, qui influencent au niveau systémique les organisations humaines. Le meilleur moyen pour évaluer ces interventions est de réaliser des études de type essais contrôlés randomisés. Pour ces études, la randomisation des individus exposés ou non à l'intervention peut ne pas être pertinente soit parce que l'intervention est conçue pour être mise en œuvre au niveau de groupes d'individus, soit parce que le mécanisme d'action de l'intervention se déploie au niveau du groupe.

Par exemple, dans la recherche sur les services de santé, l'intervention peut avoir pour cible le professionnel de santé et impliquer des changements dans l'organisation des soins. Dans ce cas, la randomisation au niveau individuel est inadaptée pour des raisons méthodologiques. Elle peut être source d'une contamination intergroupes qui apparaît lorsque l'intervention expérimentale est aussi reçue, au moins en partie, par les participants du groupe de référence, communément appelé contrôle, ou comparateur. En effet, il est généralement impossible, dans une telle situation, d'appliquer des changements organisationnels uniquement aux individus randomisés dans le groupe expérimental. Ce risque de biais est particulièrement élevé dans les essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur des interventions complexes impliquant des professionnels de santé. Ainsi une intervention visant à modifier les pratiques d'un professionnel de santé concernant la prise en charge d'un patient du groupe expérimental, aura-t-elle aussi un impact sur les pratiques du

même professionnel envers un prochain patient appartenant au groupe comparateur. La contamination inter-groupes rend le groupe comparateur plus similaire au groupe expérimental : elle atténue le contraste entre les groupes comparés et donc tend à sous-estimer l'effet de l'intervention. Ainsi devant un tel risque de biais de contamination la randomisation individuelle n'est pas indiquée.

La randomisation individuelle peut aussi être impossible à mettre en œuvre dans l'essai pour des raisons pratiques. Par exemple, dans un essai comparant des horaires de travail d'équipes infirmières de 12 heures à des horaires de travail de 8 heures, la mise en œuvre de ces procédures avec tirage au sort individuel des patients est impossible. Dans ce cas, seule la randomisation de services, d'étages ou d'unités fonctionnelles est adaptée.

Le schéma expérimental de randomisation par clusters (ou en grappes) [1] diffère de celui des essais contrôlés randomisés individuellement en ce sens que l'unité de randomisation n'est pas l'individu, mais un groupe d'individus définis par leur appartenance à ce groupe. Ce schéma expérimental est couramment utilisé dans des domaines tels que l'éducation et la recherche en santé des populations, dès que des modifications de comportements sont attendues, de par la nature sociale de tout comportement en santé (par opposition aux effets physiologiques individuels, voire organiques d'un médicament par exemple).

L'essai randomisé en clusters (nous l'appellerons ainsi tout au long de l'article car c'est ainsi qu'il est couramment dénommé par l'ensemble des chercheurs francophones, même si le terme français *sensu stricto* est « en grappes ») est donc devenu un outil méthodologique de plus en plus important dans la recherche en santé publique. Dans ces essais, des unités organisationnelles ou des clusters d'individus, tels que des services médicaux, des communautés ou des écoles sont alloués aléatoirement entre des situations d'intervention expérimentale et des situations contrôles. Dans ce schéma méthodologique, les interventions sont dispensées à l'ensemble du cluster randomisé en tant qu'unité, ou à des individus au sein des clusters. Tous les membres appartenant à un même cluster bénéficient de la même intervention.

Les différences méthodologiques substantielles entre les essais randomisés de type clusters et les essais randomisés classiques sont à l'origine de véritables enjeux éthiques de la recherche, et ce pour plusieurs raisons. Premièrement, dans un essai en clusters, les unités de randomisation, d'intervention et de mesure des résultats diffèrent. Par exemple, dans un essai en clusters où l'on teste une nouvelle technique d'hygiène des mains pour prévenir la transmission d'infections dans les services hospitaliers, l'unité de randomisation est l'hôpital, l'intervention est déployée auprès des professionnels de santé du service et les données sont recueillies au niveau des patients. Cela implique une identification différente des participants à la recherche, par rapport à ce qui est classiquement fait dans les essais à randomisation individuelle, et donc un circuit différent du recueil du consentement éclairé. Deuxièmement, dans certains essais en clusters, les interventions sont administrées au niveau du cluster et peuvent donc avoir une incidence directe ou indirecte sur des individus qui ne font pas initialement partie de la population cible de l'étude. Par exemple, dans un essai randomisé en clusters évaluant une campagne de promotion du sevrage tabagique au moyen d'affiches placardées dans les rues des villes participantes, l'intervention peut potentiellement affecter tous les habitants locaux mais aussi les voyageurs et touristes qui n'habitent pas dans ces lieux. Troisièmement, dans les essais en clusters, les clusters sont souvent randomisés avant qu'il ne soit possible d'identifier et de recruter des individus pour recueillir leur consentement éclairé. Par exemple, si on randomise un médecin pour évaluer une nouvelle organisation des soins ou des modalités de prise en charge, les patients se verront proposer d'être inclus dans l'essai après que les clusters ont été randomisés. Quatrièmement, il peut être difficile, voire impossible, d'éviter qu'un individu du cluster ne participe à l'intervention

déployée dans le cluster. Cela compromet la possibilité de pouvoir refuser de participer à l'essai : en anglais on parle de « no opt-out option ». Par exemple dans un essai qui évaluerait l'intérêt d'installer des fontaines à eau dans les écoles, il est évident que les élèves scolarisés dans les écoles allouées au groupe expérimental (i.e. les écoles où les fontaines à eau sont implantées), ne pourraient pas échapper à l'intervention. Cinquièmement, les essais en clusters emploient souvent des établissements ou des unités de soins comme unités de randomisation, mais le statut moral de ces clusters et de leurs représentants, et donc leur niveau de responsabilité, peut ne pas être clairement défini. Sixièmement, alors que les risques liés à la recherche, pour le cluster dans son ensemble, peuvent paraître mineurs, les risques pour des sous-groupes vulnérables au sein du cluster peuvent être non négligeables et difficiles à identifier. Il devient donc compliqué de protéger spécifiquement ces populations de la recherche, alors qu'ils sont difficiles à atteindre. Ainsi, si l'on randomise des zones géographiques, il peut être difficile d'identifier les participants mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, ou les sujets sous tutelle ou curatelle afin d'éventuellement les soustraire à la recherche.

Il existe à ce jour une littérature de plus en plus abondante sur les défis éthiques soulevés par les essais contrôlés randomisés en clusters [2–7]. Cette spécificité n'est pourtant pas prise en compte dans les textes réglementaires qui régissent la recherche, ce qui est source de difficultés pour les chercheurs utilisant ces schémas expérimentaux. En effet dans le cas précis de la situation française, la proposition d'un protocole de recherche suivant cette méthodologie peut souvent amener les chercheurs à recevoir des interrogations, des incompréhensions, voire des refus de la part des comités de protection des personnes (CPP) ou des comités d'éthique de la recherche (CER, pour les recherches ne relevant pas de recherche impliquant la personne humaine au sens de la loi), qui sont les deux types d'instances évaluant la conformité de la recherche aux normes éthiques reconnues et à la législation en vigueur.

Un groupe d'experts international a publié des recommandations afin de donner aux chercheurs et aux comités d'éthique des lignes directrices pour les essais contrôlés randomisés en clusters. Ces recommandations n'ont pas pour objectif de remplacer les lois et règlements des pays hôtes mais d'aider l'ensemble des acteurs de la recherche en santé publique (parties prenantes et décideurs) à prendre des décisions éclairées en termes d'éthique relative à la particularité de la randomisation en clusters. Ces recommandations forment un guide consensuel qui s'intitule l'« Ottawa Statement » [8]. Cette déclaration a été publiée en 2012 dans PLOS Medicine, par l'« Ottawa Ethics of Cluster Randomised Trials Consensus Group », composé d'un panel d'experts (sept chercheurs en éthique, en statistique ou en santé publique) et d'un panel de relecteurs externes (13 membres de représentants éthiciens, chercheurs, décideurs, financeurs, éditeurs de journaux médicaux). La Déclaration d'Ottawa vise à fournir des conseils détaillés sur l'éthique de la conception, de la conduite et de l'évaluation des essais contrôlés randomisés en clusters. Elle donne 15 recommandations. Ces recommandations fournissent des indications sur la justification du choix du cluster, l'identification des participants à la recherche, l'obtention du consentement éclairé, le rôle des représentants (« gatekeeper ») des intérêts du groupe, l'évaluation des avantages et des inconvénients du choix d'une randomisation en clusters et la protection des personnes vulnérables.

La Déclaration d'Ottawa a été rédigée en dehors du contexte réglementaire et il convient donc de transposer les préconisations faites de telle sorte qu'elles soient en cohérence avec la réglementation en vigueur du pays. En France, il convient de distinguer les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) au sens de la loi Jardé et les autres recherches en santé (dites « hors RIPH »). Les RIPH visent le développement des connaissances biologiques ou médicales et passent par la réalisation « d'actes » sur les personnes qui n'auraient pas

été réalisés s'il n'y avait pas eu la recherche, c'est-à-dire non justifiée pour sa prise en charge dans le cadre des soins (ces actes pouvant simplement être la réalisation d'un examen d'imagerie sans aucun risque pour la personne). Les recherches hors RIPH peuvent impliquer des actes, mais sans objectif de développement des connaissances biologiques ou médicales, ou elles peuvent participer au développement des connaissances biologiques ou médicales, mais sans acte sur les personnes. La qualification des recherches en RIPH/hors RIPH peut parfois poser question, notamment dans le domaine de la prévention et de façon plus générale de la santé publique, qui est à la frontière de plusieurs champs disciplinaires. Le guide de qualification des recherches produit par le Comité d'évaluation éthique de l'Inserm (CEEI) peut être, par exemple, mobilisé par l'ensemble des parties prenantes pour aider à cette qualification [9]. Les essais en clusters portent notamment sur des interventions non médicales, organisationnelles et/ou en santé des populations. Ils peuvent ainsi ne pas être considérés comme des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » selon la définition du Code de la santé publique. Cela pour deux raisons : 1) les interventions ne portent pas sur « l'être humain » mais sur des organisations et 2) les essais afférents n'ont pas pour objectif le « développement des connaissances biologiques ou médicales » mais des connaissances de l'ordre des sciences sociales par exemple. Ainsi, selon la nature de l'intervention et de la question de recherche, et selon les interprétations, ces essais sont aujourd'hui considérés en RIPH ou hors RIPH par les promoteurs et les CPP.

Dans ce contexte, il a semblé au groupe de recherche sur les designs complexes du réseau RECaP (Réseau national français de recherche en épidémiologie clinique et en santé publique) que cette déclaration écrite en anglais, n'était pas assez accessible auprès (i) des acteurs (cliniciens, méthodologistes) de la recherche clinique ; (ii) des comités d'éthique français qui évaluent le bien-fondé de ces études et le respect des personnes qui y participent ; et (iii) des diverses directions de la recherche de nos établissements de santé, qui aident à la mise en œuvre technico-réglementaire de ces études. C'est pourquoi l'objectif de cet article est de proposer à toutes ces parties prenantes de la recherche en santé publique une traduction française de l'« Ottawa statement » ou déclaration d'Ottawa, avec une explication de chacun des items proposés et une prise en compte du contexte législatif français grâce à des exemples précis.

## 2. Méthode

La traduction française de l'« Ottawa Statement » a été réalisée dans le cadre du réseau RECaP. Le réseau RECaP (<http://recap-inserm.fr>) est le Réseau national français de recherche en épidémiologie clinique et en santé publique soutenu par l'Inserm et membre de F-CRIN (« French Clinical Research Infrastructure Network »). Il est composé de 15 structures de recherche en épidémiologie clinique et en santé publique. Dans le cadre de son fonctionnement, ce réseau a mis en place des groupes thématiques de travail dont le groupe « Designs complexes ». Ce groupe s'intéresse aux différentes problématiques méthodologiques des nouveaux designs utilisés en recherche en santé publique et regroupe des chercheurs issus de différentes disciplines dans le champ des sciences de la santé. Dans ce cadre et au vu du contexte décrit ci-dessus, le groupe a décidé de proposer une version adaptée au contexte français des recommandations de la déclaration d'Ottawa [8] ainsi que des schémas d'aide à la décision développés autour de ces recommandations [10].

Le groupe « Designs complexe » est composé de 17 experts chercheurs français, pour la plupart enseignants chercheurs dans les hôpitaux universitaires français. Une première version de la traduction française a été réalisée par la cheffe de projet du groupe RECaP (AVG). Elle a ensuite été proposée au groupe d'experts. Cette traduction a été discutée successivement lors de cinq réunions en

visioconférence avec projection et diffusion des écrits. Elle a été reprise par six auteurs de cet article pour expliciter chacun des grands thèmes des recommandations. Elle a été complétée par trois membres du groupe afin d'apporter des exemples pertinents de situations litigieuses. Puis l'ensemble du groupe a relu la dernière version. La résolution des désaccords a été effectuée par reformulation puis consensus entre les co-auteurs.

## 3. Résultats

La déclaration d'Ottawa pour la mise en place et la conduite éthique d'essais randomisés en clusters comprend 15 recommandations regroupées en sept grands principes [11] (Tableau 1). Même si les principes discutés ne sont pas particuliers aux études en clusters, chacune de ces recommandations rapporte tout spécialement les spécificités éthiques et méthodologiques des essais en clusters. Celles-ci sont présentées ci-dessous, expliquées et détaillées à travers un texte de contextualisation. Deux figures ont de plus été produites pour aider à la décision quant à l'identification des participants (Fig. 1) et aux conditions de consentement (Fig. 2), inspirées de Taljaard et al. [10]. Des annexes ont été produites pour rapporter des exemples concrets d'études ayant amené à des situations litigieuses et expliquer comment « en pratique » il est possible de répondre à ces cas de figure.

### 3.1. Justification du design de randomisation en clusters

Les chercheurs doivent fournir une justification claire de l'utilisation d'un design de randomisation en clusters.

Le choix du design d'étude et les méthodes statistiques sont systématiquement examinés par le(s) comité(s) d'éthique sollicité(s) (cf. recommandation suivante) afin de vérifier qu'ils permettent de répondre aux objectifs de recherche formulés. La déclaration d'Ottawa souligne l'importance de justifier le recours à une randomisation en clusters plutôt qu'à une randomisation individuelle. En effet, la plus grande ressemblance (effet grappe) entre participants d'un cluster qui se traduit par une corrélation dans les données conduit à une diminution de la puissance statistique ; le nombre faible d'unités randomisées est quant à lui associé à un risque de déséquilibre initial entre les groupes comparés. En outre, le risque de biais de sélection augmente quand les participants sont identifiés ou inclus après la randomisation en clusters car il n'y a plus d'allocation secrète. Le protocole devra donc expliciter une des multiples raisons possibles pour recourir à ce type de design : intervention qui ne peut être appliquée qu'au niveau d'un cluster ou qui est potentialisée lorsque appliquée à un groupe (par exemple via une immunité collective), risque de contamination inter-groupes, ou encore des raisons plus pratiques permettant de maximiser la faisabilité de l'étude notamment en facilitant l'adhésion au protocole et en diminuant les coûts de celui-ci via une limitation de la dispersion géographique. À titre d'exemple, est présentée dans l'annexe 1 une situation qui a conduit à randomiser des clusters pour des questions de faisabilité (Annexe 1). À noter par ailleurs que la situation présentée illustre l'interaction qui peut exister entre des aspects méthodologiques de l'essai (prévention de biais) et la gestion de l'information aux participants, interaction qui est une particularité des essais en clusters. À côté de cela, la déclaration d'Ottawa insiste sur le fait qu'il ne faut pas faire l'erreur de choisir une randomisation en clusters pour éviter le recueil de consentements (cf. recommandations 4 à 8 ci-dessous).

### 3.2. Soumission à un comité d'éthique

Les chercheurs doivent obtenir l'approbation d'un comité d'éthique avant de débiter un essai randomisé en clusters impliquant la personne humaine.

**Tableau 1**

Les quinze recommandations de la déclaration d'Ottawa (traduites de[11]).

Principe	Numéro	Recommandation
Justification du design de randomisation en cluster	1	Les chercheurs doivent fournir une justification claire de l'utilisation d'un design de randomisation en cluster.
	2	Les chercheurs doivent obtenir l'approbation d'un comité d'éthique avant de débiter un essai randomisé en cluster impliquant la personne humaine.
Identification des participants à la recherche	3	Les chercheurs doivent clairement identifier les participants à la recherche dans les essais randomisés en cluster.
Obtention d'un consentement éclairé	4	Les chercheurs doivent obtenir le consentement éclairé des personnes participantes à la recherche dans un essai randomisé en cluster sauf si une dispense de consentement est autorisée par un comité d'éthique dans des conditions particulières.
	5	Quand le consentement éclairé des participants est requis mais que le recrutement des participants n'est pas possible avant la randomisation en cluster, les chercheurs doivent chercher à obtenir le consentement des participants aussi rapidement que possible après la randomisation – c'est-à-dire dès que le participant a été identifié ET avant que le participant ait été affecté par l'une des interventions de l'étude ou une procédure de collecte de données.
	6	Un comité d'éthique peut valider une dispense ou une modification des conditions du consentement quand : 1) la recherche n'est pas faisable sans une dispense ou une modification du consentement et 2) les interventions de l'étude et les procédures de collectes de données présentent des risques minimes.
	7	Les chercheurs doivent obtenir un consentement éclairé des professionnels ou des fournisseurs de services qui sont des participants à la recherche sauf si les conditions pour une dispense ou une modification du consentement sont remplies.
	8	Les personnes référentes ne doivent pas fournir un consentement par procuration au nom des individus dans leur cluster.
Personnes référentes	9	Quand un essai randomisé en cluster peut fortement affecter les intérêts de l'organisation ou du cluster et que la personne référente possède l'autorité de prendre des décisions au nom de l'organisation ou du cluster, le chercheur doit obtenir la permission de la personne référente d'inclure l'organisation ou le cluster dans l'essai. Une telle autorisation ne remplace pas le besoin d'un consentement éclairé pour chaque participant à la recherche.
	10	Quand les interventions d'un essai randomisé en cluster peuvent fortement affecter les intérêts du cluster, les chercheurs doivent chercher à protéger les intérêts du cluster par la consultation du cluster pour informer sur le design, la réalisation et le suivi de l'étude. Lorsque cela est pertinent, les personnes référentes peuvent souvent faciliter cette consultation.
	11	Les chercheurs doivent s'assurer que les interventions de l'étude sont convenablement justifiées. Les avantages et inconvénients des interventions de l'étude doivent être en adéquation avec ceux des compétences pratiques mobilisées par l'essai randomisé en cluster.
Évaluation des Bénéfices et Risques	12	Les chercheurs doivent justifier convenablement le choix de la condition contrôle. Quand le bras contrôle est la pratique usuelle ou l'absence de traitement, les individus dans le bras contrôle ne doivent pas être privés de soins ou de programmes efficaces auxquels ils auraient pu avoir accès s'il n'y avait pas eu d'essai.
	13	Les chercheurs doivent s'assurer que les procédures de collecte de données sont convenablement justifiées. Les risques des procédures de collecte de données doivent : 1) être minimisés en accord avec le design et 2) être en adéquation raisonnable avec les connaissances à acquérir.
Protection des personnes vulnérables	14	Les clusters peuvent inclure des personnes vulnérables. Dans ces circonstances, les chercheurs et les comités d'éthique doivent statuer si l'ajout de protections supplémentaires est nécessaire.
	15	Quand le consentement éclairé individuel est requis et qu'il y a des individus qui peuvent être moins aptes à librement consentir de participer à cause de leur position dans un cluster ou dans la hiérarchie de l'organisation, les comités d'éthique doivent faire particulièrement attention au recrutement, à la vie privée et aux procédures pour obtenir le consentement de ces participants.

Le comité d'éthique est une entité ou un organisme pouvant être consulté afin d'émettre un avis sur la sécurité et le bien-être des participants à la recherche. En France, cette définition englobe le Comité de protection des personnes (CPP) ainsi que les comités d'éthiques de la recherche locaux (CHU) et de l'Inserm. La notion de personne humaine faite ici n'est pas celle de la loi Jardé. On verra au point suivant que la déclaration d'Ottawa définit la notion de participant d'un essai, et qui doit donc pouvoir bénéficier d'une potentielle protection, ce que les comités d'éthiques sont en charge de vérifier. Il est préconisé que toute recherche sur des êtres humains, définie comme étant une investigation systématique dont on attend qu'elle produise des connaissances nouvelles, doit être soumise à un comité d'éthique. Les démarches d'amélioration de la qualité des soins sont considérées comme hors champ et ne nécessitent pas l'aval d'un comité d'éthique. À noter cependant que la différence entre une recherche et une évaluation de démarche d'amélioration de la qualité des soins est parfois ténue [12,13].

### 3.3. Identification des participants à la recherche (cf. Fig. 1)

Les chercheurs doivent clairement identifier les participants à la recherche dans les essais randomisés en clusters.

La définition d'un participant à la recherche, selon la déclaration d'Ottawa, va bien au-delà de ce dont on a l'habitude en recherche clinique et en santé publique. En effet, un participant à la recherche peut être un individu dont les intérêts peuvent être affectés par l'intervention ou les procédures de collecte de données. Il s'agit d'un individu : 1) qui est exposé à une intervention (expérimentale ou contrôle), 2) qui est la cible directe d'une modification (expérimentale ou contrôle) de son environnement, 3) avec qui un investigateur interagit dans le but de collecter des données sur cet individu, et/ou 4) à propos de qui un investigateur obtient des informations identifiantes dans le but de collecter des données sur cet individu. Pour chacune de ces quatre situations, considérons les exemples suivants. Tout d'abord, dans un essai visant à évaluer l'implémentation de recommandations de prise en charge médicale, ce sont les médecins qui sont exposés à l'intervention (situation 1) et qui doivent donc être considérés comme des participants. À titre d'exemple de la situation 1, est présenté dans l'annexe 2, un projet dans lequel au sein du même essai plusieurs participants à la recherche sont identifiés selon qu'ils soient concernés par l'intervention ou la collecte de données pour évaluer celle-ci (Annexe 2, paragraphe 3). Pour la deuxième situation, prenons un essai dans lequel est évalué l'impact d'une distribution gratuite de moustiquaire pour prévenir la transmission du paludisme : il faut considérer qu'on modifie l'environnement des sujets, lesquels sont donc des participants à l'étude. La

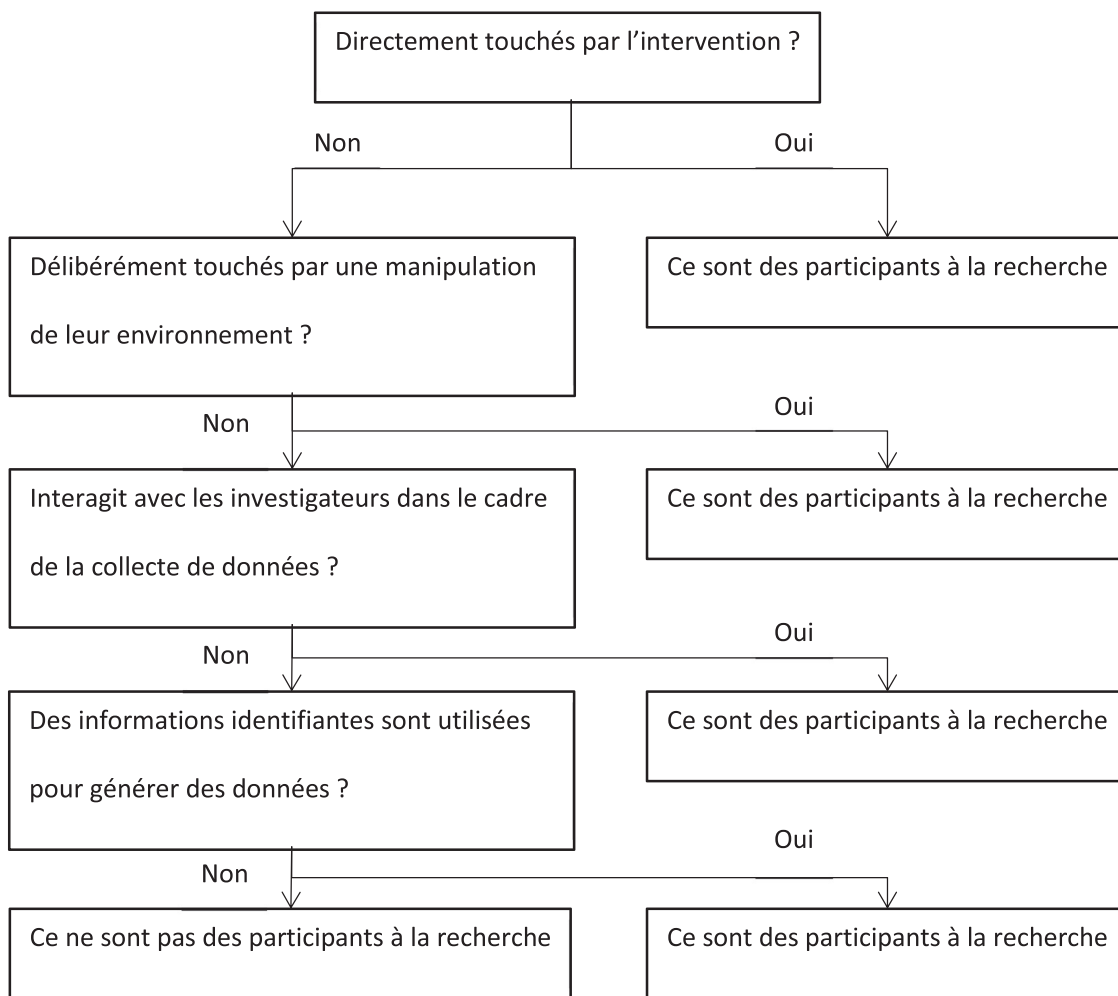


Fig. 1. Procédures pour l'identification des participants à la recherche dans les essais randomisés en clusters.

situation 3 correspond plus classiquement à ce que l'on connaît dans les essais à randomisation individuelle : tout participant qui bénéficie d'un examen clinique, d'une imagerie, d'un prélèvement pour analyse biologique est un participant. Enfin la dernière situation correspond par exemple aux essais dans lesquels on recueille des données dans les dossiers médicaux administratifs des sujets, lesquels doivent donc être considérés comme des participants. À noter que dès lors que les sujets du groupe expérimental doivent être considérés comme des participants (et donc être sujets à une potentielle protection), il doit en être de même pour les sujets du groupe comparateur, lesquels ne doivent pas être privés d'une prise en charge à laquelle ils auraient pu avoir droit en dehors du cadre de l'essai. Dès lors qu'un ou plusieurs des quatre critères précités est validé, l'individu doit être considéré comme un participant à la recherche.

### 3.4. Obtention d'un consentement éclairé (cf. Fig. 2)

Ø Les chercheurs doivent obtenir le consentement éclairé des personnes participantes à la recherche dans un essai randomisé en clusters sauf si une dispense de consentement est autorisée par un comité d'éthique dans des conditions particulières.

Les essais en clusters ne dérogent pas à la règle d'une obligation d'obtention de consentement des participants à la recherche telle que définie ci-dessus. Ce consentement doit être obtenu après une information dite claire du participant. L'information fournie au participant doit porter à la fois sur le (les) objectif(s) de l'étude, le contenu

de l'intervention, les données qui seront collectées ainsi que les bénéfices, risques et contraintes attendus. Le contenu exact de l'information nécessaire pour obtenir un consentement relève des législations nationales (Loi Jardé en France) ou internationales. La nature de l'information donnée peut différer entre les groupes comparés (cf. Annexe 1). À noter également que les participants peuvent être amenés à donner différents niveaux de consentement en fonction de leur niveau de participation. Par exemple, dans un essai en clusters portant sur les modifications de prises en charge des patients dans une structure de santé, les professionnels doivent donner leur consentement sur leur participation à la mise en place de l'intervention tandis que les patients doivent donner leur consentement sur la collecte de leurs données personnelles permettant d'évaluer l'efficacité de l'intervention. Il s'agit ici d'un point sur lequel la déclaration d'Ottawa et la loi française (Loi Jardé) sont en désaccord : la loi française ne demande pas à ce que les professionnels de santé soient informés et aient donné leur accord. Cela probablement pour répondre au principe de réalité selon lequel, dans une équipe de professionnels de santé il est difficile de trouver un consensus à participer à une étude. Aussi probablement parce que les professionnels de santé ne sont pas considérés comme les sujets de recherche en santé. Le cas des professionnels de santé est donc un cas particulier dans notre contexte national, en matière de consentement. Toutefois, on peut remarquer que dans les faits, cette différence d'opinion est moins évidente et que le consentement des professionnels peut être requis dans certaines circonstances. À titre d'exemple,

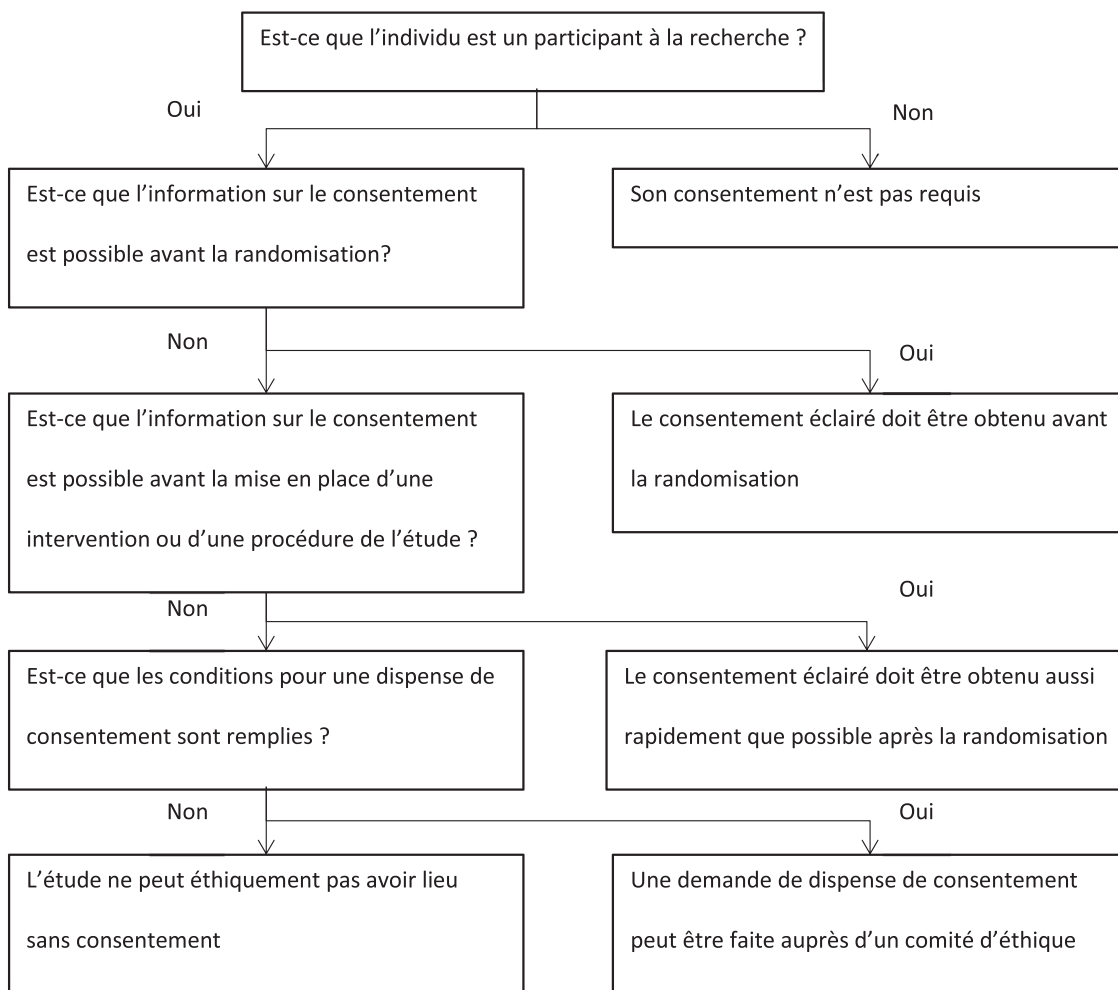


Fig. 2. Procédures pour déterminer les conditions de consentement dans les essais randomisés en clusters.

l'annexe 4 présente une étude en clusters où le comité d'éthique a demandé aux investigateurs d'informer sur la recherche et de demander un consentement : i) aux participants à la recherche du niveau cluster (pharmaciens), ii) mais aussi aux patients sur lesquels l'intervention avait des conséquences (Annexe 4).

Ø Quand le consentement éclairé des participants est requis mais que le recrutement des participants n'est pas possible avant la randomisation en clusters, les chercheurs doivent chercher à obtenir le consentement des participants aussi rapidement que possible après la randomisation – c'est-à-dire dès que le participant a été identifié ET avant que le participant ait été affecté par l'une des interventions de l'étude ou une procédure de collecte de données.

Dans l'idéal, ne seront randomisés dans un essai randomisé en clusters ou classique que les participants qui ont donné leur consentement pour y participer. Cependant, dans certaines situations, l'obtention de ce consentement ne peut se faire qu'après l'étape de la randomisation. Prenons l'exemple d'un essai en clusters visant à évaluer l'efficacité d'un programme de promotion de l'alimentation et de l'activité physique pour réduire le surpoids en milieu scolaire. L'obtention du consentement des élèves en surpoids (ou de leur représentant légal s'ils sont mineurs) ne peut se faire qu'après la randomisation des établissements scolaires. Ce consentement doit néanmoins être obtenu après randomisation des établissements scolaires, dès l'identification des élèves en surpoids et avant la mise en

place de toute intervention individuelle. D'autres situations plus complexes peuvent conduire à ne recueillir le consentement qu'après l'intervention, auquel cas le consentement ne porte que sur l'utilisation et/ou le recueil des données (cf. exemple Annexe 2, paragraphe 3, où les femmes ne se voient demander leur consentement qu'après avoir accouché et avoir été exposées pendant leur grossesse à l'intervention), ou à un consentement différentiel selon le bras d'allocation (cf. exemple Annexe 3).

Ø Un comité d'éthique peut valider une dispense ou une modification des conditions du consentement quand : 1) la recherche n'est pas faisable sans une dispense ou une modification du consentement et 2) les interventions de l'étude et les procédures de collectes de données présentent des risques minimes.

On parle de dispense de consentement lorsque le comité d'éthique supprime l'obligation d'obtenir un consentement éclairé tandis que dans le cadre d'une modification de consentement, le comité d'éthique autorise des modifications ou des suppressions de certains éléments qui sont habituellement présents dans un document d'information pour obtenir un consentement. Un comité d'éthique de la recherche peut approuver une modification ou une dispense de consentement éclairé si : 1) la recherche n'est pas réalisable sans dispense ou sans modification ; 2) la recherche présente une valeur sociale importante et 3) la recherche n'expose pas les participants au-delà du risque minimal [14]. Lorsqu'il est impossible d'obtenir le consentement éclairé dans les conditions de la réglementation en



vigueur pour un essai en clusters (que ce soit avant ou après la randomisation), les chercheurs doivent demander une dispense ou une modification du consentement auprès d'un comité d'éthique, à condition que l'intervention et la collecte des données ne présentent pas un risque supérieur au risque minimal pour les participants. Ici, le risque minimal fait référence aux risques de la vie quotidienne, et comprend les risques associés aux examens cliniques de routine et à l'examen des dossiers médicaux des participants.

Pour une dispense de consentement, il revient au chercheur de démontrer au comité d'éthique que : 1) l'obtention du consentement est infaisable et 2) que la participation à l'étude ne présente qu'un risque minime. La non-faisabilité du recueil du consentement peut dépendre de plusieurs facteurs tels que la taille des clusters (e.g. randomisation de zones géographiques), le fait que les individus appartenant aux clusters des deux groupes - expérimentaux et comparateurs - soient en interaction permanente, physique et sociale ; la complexité du processus de recueil du consentement. À titre d'exemple, l'annexe 5 présente une étude en clusters où le comité d'éthique a dispensé les investigateurs d'informer sur la recherche et à demander un consentement car l'obtention du consentement était en pratique, infaisable (Annexe 5). Une modification des conditions de consentement peut se faire par la tolérance à une rétention d'informations par les chercheurs, et cela dans le but de préserver la validité scientifique de la recherche. Certains chercheurs peuvent être préoccupés par le fait que, fournir des informations aux participants afin d'obtenir leur consentement peut conduire à des biais (effet Hawthorne : le participant est conscient du fait qu'il participe à un essai, et donc change son comportement en conséquence – risque de contamination : en donnant une information complète on s'expose à ce que les participants alloués au groupe comparateur agissent pour avoir accès au moins en partie, à l'intervention à l'étude) rendant non interprétables les résultats de l'essai. Dans cette situation, plutôt que de recourir à une dispense de consentement, le chercheur et le comité d'éthique peuvent proposer un processus de consentement dit dégradé en ne donnant pas certaines informations aux participants. On peut ainsi envisager que l'information donnée aux participants soit différentielle, par exemple en ne donnant pas aux participants du groupe comparateur l'intégralité des détails de l'intervention à l'étude (cf. exemple présenté dans l'Annexe 1).

Ø Les chercheurs doivent obtenir un consentement éclairé des professionnels ou des fournisseurs de services qui sont des participants à la recherche sauf si les conditions pour une dispense ou une modification du consentement sont remplies.

Un essai en cluster visant à modifier les pratiques professionnelles par une intervention au sein d'une structure de santé est autant que faire se peut (sauf avis contraire d'un comité d'éthique, cf. infra) soumis au besoin d'obtenir un consentement des différents professionnels qui y travaillent et ce avant la randomisation des services dans un ou l'autre des groupes (intervention, comparateur).

Beaucoup d'essais en clusters proposent des interventions auprès de professionnels (médecins, sages-femmes, professeurs des écoles) ou de fournisseurs de services dans le but de produire un effet sur les membres des clusters (patients, élèves, clients). Ces professionnels ou prestataires de services sont considérés comme les participants à la recherche et ont droit à une protection éthique. Cette protection comprend la nécessité pour le chercheur d'obtenir un consentement éclairé sauf en cas de dispense fournie par un comité d'éthique (voir la recommandation 6). La participation à une recherche qui améliore les soins des patients est un argument qui devrait encourager la participation des professionnels de santé. Toutefois, cette situation ne dispense pas de l'obligation d'obtenir leur consentement éclairé pour participer à l'étude. Ce consentement doit intégrer les risques liés aux carrières des professionnels, y compris ceux liés à la détection d'incompétences ou de négligences. La confidentialité des données relatives à la performance des professionnels doit être garantie par

l'équipe de recherche sauf si la législation oblige à en informer un organisme professionnel de certification ou d'autorisation.

Les conditions de dispense ou de modification du consentement peuvent être remplies dans diverses circonstances impliquant des professionnels dans les essais en clusters (voir recommandation 6). Sous réserve que l'exigence de risque minimal est respectée, ces circonstances sont les suivantes : 1) lorsque le nombre de professionnels affectés aux interventions de l'étude rend l'obtention de leur consentement éclairé irréalisable en termes de logistique ou de ressources nécessaires ; 2) lorsque les interventions au niveau du groupe impliquent que le professionnel ne peut pas valablement refuser l'intervention (par ex. lorsque les interventions sont dispensées à des équipes de soins de santé entière en tant qu'unité) ; et 3) lorsque les chercheurs ont des raisons de croire que l'adhésion incomplète à l'intervention ou les informations fournies aux participants potentiels à la recherche au cours du recueil du consentement éclairé menaceraient la validité des résultats de l'essai. C'est par exemple le cas d'une intervention visant à modifier les pratiques de prescription d'antibiotiques des médecins généralistes en cabinet d'une région par la réalisation d'un antibiogramme ciblé *versus* un antibiogramme complet. Il peut être difficile d'obtenir le consentement éclairé de tous les médecins ou encore le fait de fournir un certain nombre d'informations sur l'antibiogramme ciblé peut modifier la façon de prescrire même chez les professionnels du groupe comparateur. Le cas du projet 5A-QUIT-N (Annexe 2, paragraphe 3), met en évidence qu'une intervention organisationnelle au niveau d'un territoire, basée sur la mobilisation et l'organisation de l'ensemble des soignants, rend impossible le recueil du consentement individuel des professionnels pour l'intervention (les professionnels de santé sont en effet exposés *de facto* en fonction de leurs lieux d'exercice). Comme nous l'avons déjà spécifié, à ce jour en France, les différents comités d'éthique ne considèrent pas les soignants comme des sujets de la recherche. Il y a donc un hiatus entre les recommandations d'Ottawa et les pratiques des comités d'éthiques français, où le cas de validité des dispenses de consentement semble appliqué en permanence à ces professionnels.

### 3.5. Personnes référentes

Le terme « personnes référentes » correspond à la traduction anglaise du terme « gatekeepers » qui peut aussi être traduit comme « points d'entrée » ou « gardiens de l'accès » selon les contextes. Dans le cadre des essais randomisés en clusters, les « gatekeepers » peuvent aussi être appelés représentants des clusters. Les personnes référentes jouent un rôle important dans ces essais car elles sont appelées à protéger les intérêts des participants individuels à l'étude, des clusters ou des organisations qui servent de cadre à ces essais [9].

Le recours à des personnes référentes dans les essais en clusters est né des difficultés que posent ces essais : 1) les clusters sont souvent randomisés dans un bras de l'étude avant qu'il soit possible d'approcher les membres dudit cluster pour obtenir un consentement éclairé de leur part. Dans ce cas, même s'il est possible d'obtenir le consentement éclairé pour d'autres aspects de l'étude, il est impossible d'obtenir le consentement pour la randomisation ; 2) lorsque les interventions testées dans l'étude visent à produire un changement de comportement, les chercheurs peuvent chercher à ne pas divulguer les détails de ces interventions dans les autres bras de l'essai [15]. Comme le montre l'exemple de l'Annexe 2 (paragraphe 2) du projet 5A-QUIT-N : contrairement à un essai clinique classique définissant clairement les rôles de l'investigateur principal de la recherche, ces rôles peuvent être disjoints et délégués à différents acteurs comme des personnes référentes, du fait des spécificités des essais en clusters notamment pour l'inclusion et le recueil de consentement des participants.

Ainsi des personnes référentes doivent être identifiées pour défendre le cluster et ses membres, pour promouvoir leurs intérêts et

préservent leur confiance quel que soit le cadre de l'étude proposée. Ce sont ces personnes référentes qui réfléchiront au bien-fondé de la participation du cluster dans un essai. Ce sont elles qui détermineront si la participation est dans l'intérêt du groupe. Elles joueront aussi un rôle de communication, dans un sens informant les chercheurs des conditions particulières du cluster, et dans l'autre en informant les membres du cluster du projet de recherche.

Les personnes référentes selon leur hiérarchie, fonction et contexte peuvent prendre plusieurs rôles : 1) être l'autorité de décision (ou non) de la randomisation, du choix du cluster et du déploiement de l'essai au sein du cluster, 2) participer à l'identification des membres concernés par l'étude, 3) donner l'autorisation d'approcher les membres du cluster, 4) organiser des consultations auprès des membres du cluster, voire 5) valider le protocole. Les personnes référentes peuvent 6) contrôler l'accès aux organisations, comme les cabinets de médecine générale, les hôpitaux et les écoles, en autorisant les chercheurs à mener leurs essais en utilisant leurs installations, leurs ressources et leur personnel. Par contre les personnes référentes ne peuvent légitimement fournir un consentement par procuration au nom des membres du groupe. En effet l'autorisation de déploiement de l'étude au sein du cluster ne supplante pas le besoin de consentement éclairé des membres du cluster.

Le « Medical Research Council » [16] explique que « le principe est ici que [la personne de référence] agisse de bonne foi, et à cet égard uniquement dans l'intérêt du groupe représenté ». Ainsi la personne de confiance se doit d'éviter tout conflit d'intérêts et se doit de déclarer tous les conflits inévitables.

Si une personne référente peut servir à protéger les intérêts de certaines parties prenantes, cette personne référente n'est peut-être pas en mesure de prendre en compte les intérêts de toutes les parties prenantes. Par exemple, les intérêts d'une organisation (comme un établissement de santé ou une direction scolaire) peuvent entrer en conflit avec les intérêts des clusters au sein de cette organisation (les cabinets médicaux ou les écoles) ou avec les intérêts des membres individuels des clusters (les patients ou les étudiants). Les chercheurs doivent s'efforcer d'identifier les situations dans lesquelles les intérêts des différentes parties prenantes d'un essai en clusters peuvent entrer en conflit.

C'est dans ce contexte que sont justifiées les trois recommandations suivantes de la déclaration d'Ottawa, relatives aux personnes référentes :

- Les personnes référentes ne doivent pas fournir un consentement par procuration au nom des individus dans leur cluster.

Le consentement légitime par procuration exige que le décideur par procuration connaisse bien les valeurs et les croyances du participant éligible à la recherche, ce qui fait qu'il peut prendre des décisions conformes aux souhaits ou aux intérêts du participant éligible. Ce cas de figure est utilisé lorsque le participant éligible est incapable de prendre la décision pour lui-même. Dans les essais en clusters, ces conditions ne sont pas a priori remplies : les personnes référentes ne sont pas légitimes à fournir un consentement par procuration au nom des membres individuels du cluster.

- Quand un essai randomisé en clusters peut fortement affecter les intérêts de l'organisation ou du cluster et que la personne référente possède l'autorité de prendre des décisions au nom de l'organisation ou du cluster, le chercheur doit obtenir la permission de la personne référente d'inclure l'organisation ou le cluster dans l'essai. Une telle autorisation ne remplace pas le besoin d'un consentement éclairé pour chaque participant à la recherche.

L'obtention de la permission d'une personne référente est un moyen de protéger les intérêts du cluster ou de l'organisation. Par exemple, dans le cas d'un essai en milieu scolaire, le directeur de

l'école agissant comme personne référente peut donner la permission d'inscrire une école dans l'essai, après avoir examiné l'impact sur l'école, y compris la disponibilité du personnel, les implications financières de la participation et la probabilité que les enseignants ou les élèves soient disposés à participer.

Les personnes référentes ne peuvent donner la permission d'inscrire un cluster que s'ils ont une autorité légitime pour le faire, qui dépend de : 1) leur rôle au sein du cluster qui leur confère l'autorité de prendre des décisions au nom du cluster, par exemple, ils occupent un poste politique ou un poste administratif au sein d'une organisation et de 2) la reconnaissance de leur autorité par les membres du cluster. Cette permission ne remplace pas le consentement éclairé des participants individuels à une recherche dans un essai en clusters. Lorsque les essais en clusters ont plusieurs niveaux de personnes référentes, les chercheurs doivent chercher à sauvegarder les intérêts de tous les individus ou groupes qui peuvent être affectés par les interventions de l'étude.

- Quand les interventions d'un essai randomisé en clusters peuvent fortement affecter les intérêts du cluster, les chercheurs doivent chercher à protéger les intérêts du cluster en informant et consultant les membres de ce cluster sur le design, la réalisation et le suivi de l'étude. Lorsque cela est pertinent, les personnes référentes peuvent souvent faciliter cette information.

Les personnes référentes peuvent faciliter cette consultation sur les objectifs, la conception et la mise en œuvre de l'étude, ainsi que les résultats de la recherche. Les modes de consultation peuvent inclure des forums publics ouverts, des conseils consultatifs communautaires, des réunions avec des leaders d'opinion, des présentations dans des organisations religieuses ou civiques, et l'utilisation de la radio, de la télévision ou d'Internet. La nécessité et l'ampleur de la consultation des groupes dépendent des circonstances particulières de l'étude. Par contre, lorsqu'il existe de bonnes raisons, les chercheurs peuvent refuser d'apporter les changements suggérés à une étude.

### 3.6. Évaluation des bénéfices et des risques

Contrairement aux essais avec randomisation individuelle, dans un essai en cluster, les interventions étudiées (campagnes de promotion de la santé, interventions de santé publique, interventions visant à modifier le comportement de professionnels de santé...) peuvent affecter non seulement les participants à l'essai, mais également d'autres parties prenantes (clusters, organisations, communautés) dont les intérêts sont à considérer. La déclaration d'Ottawa a émis trois recommandations [8] pour évaluer le rapport bénéfice risque des essais randomisés en clusters.

- Ø Les chercheurs doivent s'assurer que les interventions de l'étude sont justifiées. Les avantages et inconvénients des interventions de l'étude doivent être en adéquation avec ceux des compétences pratiques mobilisées par l'essai randomisé en clusters.

L'allocation aléatoire des clusters aux groupes d'interventions de l'étude n'est justifiée que s'il existe une incertitude dans la communauté d'experts concernés (professionnels de santé pour les questions cliniques, chercheurs en santé publique pour les interventions en santé publique, ou décideurs ou analystes pour les questions de politique de santé) sur la balance bénéfice-risque entre les deux groupes (principe d'ambivalence). Par ailleurs, dans un essai en clusters, les interventions à l'étude peuvent présenter des avantages pour les participants à l'échelon individuel, mais peuvent également, dans certains cas, bénéficier aux groupes, organisations ou communautés dont sont issus les participants à la recherche. Ainsi, lorsque l'essai en clusters vise à évaluer l'effet de la vaccination sur la réduction de

l'incidence d'une maladie infectieuse transmissible, les personnes n'ayant pas participé à la recherche mais appartenant à un cluster dans lequel la vaccination était proposée peuvent malgré tout bénéficier d'un éventuel effet (protecteur) via l'immunité collective. À contrario, les risques des interventions de l'étude peuvent être supportés par une partie prenante qui n'en tire pas nécessairement un avantage. Il y a donc besoin d'étendre le principe d'ambivalence à tous les niveaux de l'essai, où les balances bénéfiques risquent peuvent différer.

Ø Les chercheurs doivent justifier le choix des critères de constitution du groupe comparateur. Quand le bras comparateur est la pratique usuelle ou l'absence de traitement, les individus dans le bras comparateur ne doivent pas être privés de soins ou de programmes efficaces auxquels ils auraient pu avoir accès s'il n'y avait pas eu d'essai.

Au minimum, la stratégie adoptée dans le bras comparateur doit correspondre à la prise en charge habituelle proposée dans le contexte de l'étude, et s'appuyer soit sur la prise en charge de référence, basée sur des recommandations ou sur un consensus lorsqu'ils existent, soit, en l'absence de recommandations ou de consensus, sur les pratiques des structures participantes.

Dans certains cas, afin de favoriser la participation à l'essai, les chercheurs et les comités d'éthique peuvent proposer des soins renforcés dans le groupe comparateur, mais avec le risque d'interférer avec la validité scientifique de l'étude en augmentant les risques de minimiser la différence entre les groupes ou d'observer un résultat faussement négatif, ou en réduisant la généralisation de l'étude [17].

Ø Les chercheurs doivent s'assurer que les procédures de collecte de données sont justifiées. Les risques des procédures de collecte de données doivent 1) être minimisés en accord avec le schéma d'étude et 2) être en adéquation avec les connaissances à acquérir.

Les entretiens, enquêtes spécifiques, examens physiques supplémentaires et toute autre procédure de collecte de données ne faisant pas partie de la prise en charge standard ne sont pas susceptibles de bénéficier directement aux participants de l'étude. De ce fait, il est recommandé d'utiliser les dossiers médicaux électroniques ou les sources de données administratives. En effet, la charge et le risque liés à la collecte des données sont ainsi considérablement réduits, à condition que 1) les données brutes soient entièrement dé-identifiées avant de parvenir au chercheur et 2) des procédures fiables pour empêcher la réidentification soient maintenues tout au long du processus de recherche.

### 3.7. Protection des personnes vulnérables

Les clusters peuvent inclure des personnes vulnérables. Dans ces circonstances, les chercheurs et les comités d'éthique doivent statuer si l'ajout de protections supplémentaires est nécessaire.

Dans la configuration d'un essai contrôlé randomisé en clusters, l'ensemble des clusters sélectionnés couvre, selon la définition retenue pour ces derniers, une diversité d'aires géographiques, par exemple : des villes, des quartiers, des entreprises, des établissements scolaires, des services de santé. Ces aires géographiques peuvent héberger des populations sédentaires (les résidents), de passage (les travailleurs, les étudiants, les patients), ou mobiles (les voyageurs), potentiellement concernées par l'intervention évaluée. L'intervention vise en général à modifier, dans ces aires géographiques, l'environnement de vie ou de travail, les conditions d'offre, d'accès ou de recours aux soins, d'une population cible (éligible à l'essai), sur une période donnée. Cependant, parmi l'ensemble des personnes exposées à l'intervention sans distinction de

leur appartenance ou pas à la population cible, certaines d'entre elles peuvent présenter des vulnérabilités sociales [18] préexistantes (telles que de mauvaises conditions de vie ou de travail, voire une grande précarité) ou des vulnérabilités en santé (telles qu'un handicap, une incapacité, une maladie chronique invalidante, un statut de femme enceinte ou de personne dépendante comme les enfants et les personnes âgées). Pour les chercheurs et les comités d'éthique, l'attention doit donc se porter sur l'identification *à priori* de ces publics vulnérables - parfois cachés ou peu visibles -, en connaissance des aires géographiques couvertes par l'essai (clusters), des populations hébergées par ces clusters, des modalités d'intervention et de sa durée. L'objectif étant de discuter la nécessité d'ajouter des protections supplémentaires en direction de ces publics vulnérables pour prévenir des effets indésirables non intentionnels liés à l'intervention [19] qui pourraient accroître les inégalités sociales de santé [20].

Ø Quand le consentement éclairé individuel est requis et qu'il y a des individus qui peuvent être moins aptes à librement consentir de participer à cause de leur position dans un cluster ou dans la hiérarchie de l'organisation, les comités d'éthique doivent faire particulièrement attention au recrutement, à la vie privée et aux procédures pour obtenir le consentement de ces participants.

La déclaration d'Ottawa attire en particulier l'attention des comités d'éthique sur une forme de vulnérabilité qui concerne les personnes rencontrant des difficultés à consentir à participer à la recherche proposée, telles que les personnes sous curatelle, ou celles subordonnées à une hiérarchie sociale ou professionnelle. Dans cette dernière catégorie, les recommandations précisent le cas de figure des employés qui, de par leur posture dans l'entreprise, peuvent avoir des problèmes à librement exprimer leur intention de participer ou pas à un essai contrôlé randomisé en clusters en milieu professionnel, indépendamment de leur supérieur hiérarchique. Dans cette situation impliquant des rapports de pouvoir et l'exercice possible d'une contrainte influençant la décision individuelle (coercition), il est conseillé de réduire l'emprise potentielle des chefs d'entreprise et de prendre en compte les risques pour la carrière de l'employé dans les discussions autour du consentement à participer à l'essai. Cette fois-ci, il s'agirait de prévenir : 1) à titre individuel, les effets collatéraux dommageables (par exemple, le risque de licenciement pour l'employé) ; 2) à titre collectif, le défaut de généralisation des résultats de l'essai (si trop de refus individuels de participation surviennent) et des biais de recrutement qui pourraient traduire des inégalités sociales de participation à la recherche en santé publique.

## 4. Discussion

En publiant en français la déclaration d'Ottawa, en l'explicitant et en la situant dans le contexte législatif français, le groupe « Designs complexes » du réseau RECaP espère faciliter la mise en œuvre globale des essais randomisés en clusters, dans le respect des personnes. Devant le nombre croissant d'études impliquant des schémas expérimentaux de ce type, il est indispensable que l'ensemble des groupes concernés (chercheurs, éthiciens, responsables des établissements impliqués) puissent appuyer leurs décisions sur des textes originaux, des recommandations en accord avec les principes élémentaires de l'éthique de la recherche en santé ; cela dans une volonté de protection des participants à la recherche, des sous-groupes les plus vulnérables mais aussi dans une volonté de réalisation de recherche de qualité, non biaisée.

La déclaration d'Ottawa n'est pas un texte figé. En effet des débats sur son contenu continuent d'avoir lieu [21,22] et des extensions à d'autres types d'essais « cluster-like » sont à l'étude (stepped-wedge, quasi-expérimentaux) [23,24].

La déclaration d'Ottawa n'a pas pour volonté de remplacer les lois souveraines des pays. Il est attendu qu'il persiste en France des problématiques légales et éthiques qui ne sont pas abordées dans cette déclaration, de même qu'il est attendu que certaines dissensions entre les orientations de la déclaration d'Ottawa *versus* celles des lois françaises ne soient pas résolues. En France, les textes légaux encadrant la pratique de la recherche sont issus d'une part de la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé) et ses textes subséquents, inscrits dans le Code de la santé publique ; et, d'autre part, dans le cas où la recherche repose sur le traitement des données personnelles, de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, plus connue sous le nom de « loi informatique et libertés » (LIL) et du règlement européen n° 2016/679, dit Règlement général sur la protection des données (RGPD).

Déterminer si la recherche repose sur le traitement de données personnelles est majeur pour les essais en clusters puisqu'elle va impliquer le respect de la LIL et du RGPD. Or, nombre d'essais vont éventuellement utiliser des données agrégées (non individuelles) ou des données individuelles qui ne sont pas pour autant des données « personnelles ». En effet, une donnée personnelle est « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable, soit directement, soit indirectement » (par recoupement, par exemple en croisant un métier et un lieu d'habitation). Ce qui inclut les données dites « pseudonymisées », c'est-à-dire qui ne permettent de revenir à l'identité de la personne que par le moyen d'une table de correspondances. Si des données personnelles sont recueillies, et en particulier des données dites « sensibles » (c'est le cas de toute donnée de santé), le consentement des participants est requis. Celui-ci peut être donné sous plusieurs formes par les participants (écrit, oral) tant qu'il peut être tracé. La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) propose que le consentement soit de préférence écrit dans le cas de la collecte de données sensibles, mais elle peut toutefois délivrer des dérogations à l'obligation de recueillir le consentement (écrit ou oral) si cela est justifié. Les essais en clusters se situent souvent à l'intersection entre le recueil de données non personnelles et de données personnelles. Or le *distinguo* précis entre les deux peut permettre de lever de nombreux freins, ainsi que l'obtention, le cas échéant, d'une dérogation par la CNIL.

Ce travail possède des limites. La principale étant que les auteurs sont tous des méthodologistes français, et que donc seule la réglementation française a pu être discutée dans ce travail. Nous espérons toutefois que cet article pourra servir à initier ce type de réflexions dans d'autres pays francophones.

En conclusion, la traduction, l'explicitation et la mise en perspective avec le cadre français de ces recommandations devraient permettre de fournir un cadre pour la mise en place, la conduite et l'évaluation éthique des essais randomisés en clusters en France. Mais ces recommandations n'ont pas vocation à surseoir ni à commenter l'application précise des lois actuelles en vigueur dans ce pays. Nous espérons ainsi que ce travail permette de nourrir les argumentaires voire d'éclaircir plusieurs problèmes actuellement rencontrés de toute part.

### Annexe 1 – Exemple d'une justification à randomiser en clusters

*Evaluation d'une intervention de pharmacie clinique à la sortie de l'hôpital : intrication entre choix méthodologiques et information des participants*

L'étude de Pourrat et al. (Br J Clin Pharmacol. 2020 Dec ; 86 (12) : 2441-2454) visait à évaluer une intervention de pharmacie clinique au sortir d'une hospitalisation. L'intervention consistait en : (i) une conciliation médicamenteuse de sortie réalisée spécifiquement par un pharmacien hospitalier (et non le médecin prescripteur) et (ii) une communication entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine (la majorité des résidents français sont fidèles à leur

officine) afin qu'il n'y ait pas de rupture médicamenteuse. L'effet de l'intervention était évalué par l'absence de « problème médicamenteux » à échéance de sept jours après la sortie de l'hôpital, où un problème médicamenteux était défini par le fait que pour au moins un des médicaments prescrits : (i) le traitement n'était pas le bon (identité, galénique, dose), (ii) le patient avait abusivement stoppé la prise ou (iii) il y avait eu une rupture du fait d'un défaut de dispensation à l'officine.

L'intervention évaluée s'applique à l'échelon individuel, quand bien même cela modifie également les pratiques du service. En théorie, on aurait donc pu envisager un essai en randomisation individuelle. Cependant, l'information au patient se serait révélée compliquée. La randomisation individuelle aurait en effet conduit à proposer à un patient d'être randomisé entre : (i) un groupe dans lequel un pharmacien viendrait spécifiquement vérifier ses traitements, lui (ré)-expliquer les modalités d'administration et enfin que ces informations seraient transmises à son pharmacien d'officine et (ii) un groupe dans lequel on ne ferait rien de tout cela. On aurait très vraisemblablement eu des difficultés d'inclusion importantes car même si l'effet positif de l'intervention n'était pas évident (c'était là l'objectif de l'étude), on ne voit pas bien quels seraient les potentiels effets négatifs. D'où une vraie difficulté à motiver les patients à participer à une telle étude.

Le choix a donc été fait de recourir à la randomisation en clusters avec une information différentielle. Ainsi, dans les clusters alloués au groupe expérimental les patients avaient une information complète : objectif de l'étude, intervention évaluée, modalités d'évaluation. À l'inverse, les patients de clusters alloués au groupe comparateur étaient simplement informés de l'existence d'une étude sur la prise des traitements et sollicités pour répondre à une évaluation sept jours après leur sortie de l'hôpital.

De façon anecdotique, mais sans que cela ne change quoi que ce soit à ce qui vient d'être expliqué, l'essai a été planifié en clusters *cross-over* : chaque service hospitalier inclus participait sur deux périodes, l'une en phase expérimentale et l'autre en phase contrôle, et l'ordre des deux périodes était aléatoire.

Cet exemple illustre une des particularités des essais randomisés en clusters à savoir que les aspects d'information aux participants et donc d'éthique interagissent parfois avec les aspects méthodologiques et qu'il est donc impératif d'aborder les deux conjointement.

### Annexe 2 – Exemple de l'évaluation d'une intervention organisationnelle de sevrage tabagique chez les femmes enceintes

Le projet de recherche 5A-QUIT-N est un essai contrôlé pragmatique en clusters de type « stepped-wedge », qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une intervention organisationnelle du sevrage tabagique chez les femmes enceintes. Une des principales difficultés sur les aspects juridiques de ce projet tient, à la fois, de la nature de l'intervention (non pas individuelle auprès des patientes, mais collective sur les organisations et offreurs de soins) et du design d'étude en clusters, indispensable dans le cas de l'évaluation de ce type d'intervention. En effet, l'intervention étant organisationnelle, elle vise à coordonner, organiser les offreurs de soins et les outils existants (professionnels de santé et structures) du suivi de grossesse et spécialisés en tabacologie pour améliorer le sevrage tabagique des femmes pendant leur grossesse sur un territoire. De par la nature organisationnelle de l'intervention le choix d'un essai en clusters était évident. L'effet de l'intervention est évalué par la prévalence de femmes fument du tabac à l'accouchement. Pour cela, toutes les femmes fument du tabac en début de grossesse seront incluses rétrospectivement au moment de leur accouchement dans les maternités des clusters. Cependant, l'identification du rôle et l'implication des personnes dans ce projet sont complexes.

Il s'agit en particulier de la définition de ce qu'est l'investigateur de la recherche. En recherche clinique, l'investigateur est la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu (article L1121-1 Code de la santé publique). Celui-ci doit justifier de ses compétences médicales et assurer la continuité des soins. Ce professionnel : 1) inclut les patients dans l'étude, 2) informe et recueille le consentement, 3) conduit la recherche. Dans le cadre de 5A-QUIT-N, ces rôles sont disjoints. Dans ce projet, l'investigateur est le chercheur, qui va intervenir au niveau des clusters correspondant à des territoires de santé regroupant les offreurs de soins, pour déployer et évaluer l'intervention organisationnelle. L'offreur de soins n'est pas investigateur mais cible de l'intervention qui vise à changer ses pratiques. L'information et le recueil du consentement sont réalisés par des enquêteurs qualifiés sous la responsabilité de l'investigateur dans les différents lieux de recrutements pour la mesure du critère de jugement (les maternités). Ainsi, ni les offreurs de soins cibles de l'intervention, ni les maternités qui sont des centres de recrutements au sens de la loi, ni les enquêteurs recueillant le consentement ne sont des investigateurs, mais peuvent être considérés comme des personnes référentes pour les clusters en fonction de leurs rôles dans l'essai.

Une autre difficulté est de distinguer l'unité d'intervention et l'unité de mesure des résultats dans cette recherche et leur implication en termes juridiques. En effet, l'unité d'intervention correspond aux clusters, incluant les offreurs de soins et bénéficiaires indirectes de l'intervention, les femmes enceintes fumant du tabac, au sein de ces clusters. D'autre part, l'unité de mesure correspond aux femmes dans le but de recueillir des données pour répondre à l'objectif d'évaluer l'efficacité de l'intervention. Ainsi, dans ce projet, nous pouvons identifier plusieurs participants à la recherche ayant des implications juridiques différentes selon qu'ils soient concernés par l'intervention ou la mesure de celle-ci. En effet, les offreurs de soins et les femmes enceintes au sein des clusters sont tous concernés par l'intervention, car elle se déploie au niveau des clusters qui sont des territoires. Ainsi, il n'est pas possible d'obtenir un consentement des femmes enceintes, car elles sont de fait exposées de par leur lieu d'habitation et de prise en charge (par exemple si dans le cadre de l'intervention une affiche d'information sur le tabac est affichée dans la maternité, les femmes y sont exposées de facto). Le consentement préalable des femmes enceintes ne sera donc pas recherché pour leur participation à l'intervention. Cependant pour la mesure des résultats d'efficacité (collecte de données) en termes de prévalence de tabagisme à l'accouchement, les femmes fumant du tabac en début de grossesse sont sollicitées dans les maternités et recevront dans ce cadre une information individuelle et un consentement pour le recueil des données.

Projet 5A-QUIT-N :

<https://www.chu-bordeaux.fr/Patient-proches/Prise-en-charge-du-cancer/Actualités-cancérologie-CHU-de-Bordeaux/Innover-contre-le-tabac-Développement,-évaluation-et-mise-à-l'échelle-d'organisations-de-soins-de-santé-primaires-pour-le-sevrage-tabac-que/>

### Annexe 3 – Exemple d'un consentement différentiel

*Effet d'un contact téléphonique en période de confinement de la part du médecin généraliste à ses patients atteints de maladie cardio-vasculaire ou de maladie mentale*

L'essai Coviquet (NCT04359875) a été mis en place durant le premier confinement de 2020 lié à la pandémie due au virus SARS-Cov-2. Les médecins généralistes alloués au groupe expérimental devaient prendre l'initiative d'appeler leurs patients chroniques pour vérifier leur état de santé et les interroger sur un éventuel besoin de consultation. L'effet de cette intervention était évalué par la proportion de patients ayant dû être hospitalisés durant le mois qui suivait l'inclusion. Les hospitalisations étaient auto-déclarées par les patients et cette information était recueillie par téléphone.

La présente étude a été classée en RIPH2 par le CPP et l'une des difficultés rencontrées a eu trait aux modalités d'information des patients. Les patients du groupe expérimental étaient informés de l'étude lors du premier appel et devaient consentir oralement. Pour les patients alloués au groupe comparateur les choses étaient plus complexes puisqu'il n'était pas envisageable de les informer à l'inclusion (ce qui aurait signifié qu'on les aurait informés de l'étude sans leur dire de quoi il retournait ni même prendre de leurs nouvelles). Les patients alloués au groupe comparateur étaient en réalité informés un mois après initiation de l'étude, lorsqu'ils étaient contactés pour savoir s'ils avaient été hospitalisés dans le mois précédent.

La difficulté supplémentaire a été que la CNIL a souhaité qu'une information écrite soit donnée aux patients inclus. Il n'était pas possible de donner un document écrit lors de l'inclusion puisqu'on était en période de confinement avec justement la problématique de ce que les patients chroniques ne venaient plus consulter leurs médecins généralistes. Au final la solution mise en œuvre, avec l'aval de la CNIL, a été que l'information orale donnée lors des échanges téléphoniques était complétée par une information écrite donnée *à posteriori*, lors d'une consultation future au cabinet médical.

### Annexe 4 – Exemple de consentement exigé pour toutes les personnes se prêtant à la recherche

*Impact de l'utilisation de l'outil POPI (Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée) sur les prescriptions inappropriées et omissions de prescription en pédiatrie, étude multicentrique prospective*

L'étude POPI6 a pour objectif de rationaliser la prescription des médicaments chez les enfants grâce à un outil numérique consultable par les professionnels de santé, renseignant ceux-ci sur l'aspect inadapté de la prescription de certains médicaments chez les enfants, à partir de données de la littérature. Chaque professionnel peut utiliser cet outil, POPI, pour évaluer une prescription faite à un enfant et s'assurer de l'absence de contre-indication ou du risque d'interaction. Cela tout en gardant son indépendance dans l'exercice de ses fonctions. L'étude POPI6 est donc un essai contrôlé randomisé en clusters dont l'unité du cluster est le pharmacien. La randomisation ventile les pharmaciens participants soit dans le groupe pratique usuelle soit dans le groupe expérimental POPI où cet outil numérique d'aide à la décision et à la délivrance lui est proposé. Il a été prévu qu'une information soit donnée et qu'une déclaration de non opposition soit recueillie auprès des pharmaciens, même si dans la loi française, ils sont considérés comme professionnels de santé, donc non éligibles à cette démarche. Cela a été jugé comme adéquat dans ce contexte, par les méthodologistes et le comité d'éthique de la recherche. Mais les investigateurs et méthodologistes de l'étude ont demandé une dispense de consentement pour les patients car non seulement la faisabilité d'une telle démarche n'était pas du tout assurée (le pharmacien devait informer et demander le consentement à tous ses clients pour pouvoir utiliser l'outil numérique) mais il avait aussi été considéré que le patient n'était pas l'objet de l'étude, qu'il s'agissait plutôt d'une étude organisationnelle portant sur les pratiques des pharmaciens. Les méthodologistes avaient avancé comme argument que les patients ne s'exposaient à aucun risque supplémentaire par rapport à leur prise en charge habituelle et que comme les patients n'étaient pas impliqués directement par cette recherche, les chercheurs avaient proposé que cette étude ne soit pas classée en RIPH mais en recherche hors loi Jardé.

Le comité d'éthique a accepté le classement de la recherche en Hors loi Jardé, et a donc accepté de l'évaluer, sur ces arguments. Mais la CNIL, quant à elle, a refusé la dispense d'information et de recueil de non opposition des patients. Elle a reposé sur argumentaire sur le texte suivant : « Or, en application de l'article 58 de la loi « informatique et libertés », les personnes doivent faire l'objet d'une information individuelle. Son contenu est fixé par les articles 13 et 14 du RGPD, selon que l'information a été collectée ou non auprès de la personne concernée. En vertu de

*l'article 14-5-b du RGPD, l'obligation d'information individuelle de la personne concernée peut faire l'objet d'exceptions dans l'hypothèse où la fourniture d'une telle information se révèle impossible, exigerait des efforts disproportionnés, rendrait impossible ou compromettrait gravement la réalisation des objectifs du traitement. En pareils cas, le responsable de traitement prend des mesures appropriées pour protéger les droits et libertés, ainsi que les intérêts légitimes de la personne concernée, y compris en rendant les informations publiquement disponibles.*

*Dès lors qu'une information individuelle n'est pas envisagée, il convient de la justifier et de mettre en œuvre des mesures appropriées. » Il s'agit donc ici d'une interprétation du texte de loi, puisqu'il aurait pu être considéré par la CNIL que l'étude POPI6 était bien dans la situation où : « l'obligation d'information individuelle de la personne concernée peut faire l'objet d'exceptions dans l'hypothèse où la fourniture d'une telle information se révèle impossible, exigerait des efforts disproportionnés, rendrait impossible ou compromettrait gravement la réalisation des objectifs du traitement. »*

Ainsi ces deux décisions ont été prises, par deux institutions différentes, alors qu'elles sont par définition exclusives. POPI6 a donc eu l'accord d'un comité d'éthique comme projet de recherche hors loi Jardé sur l'argument que les patients n'étaient pas impliqués par la recherche, Mais a eu un refus de la CNIL concernant la demande de dispense d'information et de recueil de consentement de ces-dits patients.

#### **Annexe 5 – Exemple de dispense de consentement obtenue pour des raisons : 1) de non faisabilité de la recherche et 2) d'exposition des populations par la recherche à un risque minime**

*Programme de recherche interventionnelle et évaluative mené pour la prévention du suicide : PRINTEMPS (NCT03565562)*

PRINTEMPS est une étude menée par l'Inserm. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en clusters où l'unité du cluster est la ville. L'objectif de cette étude est d'évaluer si une technique de communication urbaine portée par les mairies (affiches sur les panneaux d'affichages, de publicité, flyers, messages dans les transports en communs, dans les différents établissements des collectivités locales) informant les citoyens de l'existence d'une application de prévention du risque suicidaire, pouvait avoir un impact sur la santé mentale des habitants de la ville. Au vu des techniques de communication employées par les villes (accessibles à tous, habitants de la ville ou simple citoyen de passage) Il était impossible pour cette étude d'informer l'ensemble des personnes exposées à l'intervention, eu égard à la taille et à l'origine géographique diverse de la population concernée.

Les chercheurs ont donc obtenu une dispense d'information pour la population concernée, sur les arguments de l'impossibilité de pouvoir informer tous les individus qui seraient potentiellement exposés et sur l'argument que le risque couru par les individus lors d'une exposition à cette campagne d'information était minime, et pas plus importante qu'une exposition quotidienne à d'autres messages d'information.

#### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette communication.

#### **Références**

- [1] Donner A, Klar N. Design and Analysis of Cluster Randomization Trials in Health Research. [Internet]. Arnold, London; 2000 [cité 10 janv 2020]. (Arnold ; Copublished by the Oxford University Press). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.957>
- [2] Edwards SJL, Brauholtz DA, Lilford RJ, Stevens AJ. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised controlled trials. *BMJ* 1999;318(7195):1407–9.
- [3] Hutton JL. Are distinctive ethical principles required for cluster randomized controlled trials? *Stat Med* 2001;20(3):473–88.
- [4] Eldridge SM, Ashby D, Feder GS. Informed patient consent to participation in cluster randomized trials: an empirical exploration of trials in primary care. *Clin Trials* 2016 [cité 10 janv 2020]; Disponible sur <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1740774505cn0700a>.
- [5] Klar N, Donner A. Ethical Challenges Posed by Cluster Randomization. *Wiley Encyclopedia of Clinical Trials*. American Cancer Society; 2007. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780471462422.eoct050>.
- [6] Mann H, Reyes M. Identifying the human research subject in cluster randomized controlled trials. *IRB* 2008;30(5):14–8.
- [7] Sim J, Dawson A. Informed consent and cluster-randomized trials. *Am J Public Health* 2012;102(3):480–5.
- [8] Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, McRae AD, White A, Brehaut JC, et al. The Ottawa statement on the ethical design and conduct of cluster randomized trials. *PLOS Med* 2012;9(11):e1001346.
- [9] Comité d'évaluation éthique de l'Inserm (CEEI-IRB) Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/ethique/comite-devaluation-ethique-de-linserm-ceed-irb/>
- [10] Taljaard M, Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, Ottawa Ethics of Cluster Randomized Trials Consensus Group. The Ottawa Statement on the ethical design and conduct of cluster randomized trials: precis for researchers and research ethics committees. *BMJ* 2013;346:f2838.
- [11] Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, McRae AD, White A, Brehaut JC, et al. The Ottawa statement on the ethical design and conduct of cluster randomized trials. *PLoS Med* 2012;9(11):e1001346.
- [12] Fan E, Laupacis A, Pronovost PJ, Guyatt GH, Needham DM. How to Use an Article About Quality Improvement. *JAMA* 2010;304(20):2279–87.
- [13] Sugarman J, Califf RM. Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials. *JAMA* 2014;311(23):2381–2.
- [14] World Health Organization. Council for international organizations of medical sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017.
- [15] Gallo A, Weijer C, White A, Grimshaw JM, Boruch R, Brehaut JC, et al. What is the role and authority of gatekeepers in cluster randomized trials in health research? *Trials* 2012;13:116.
- [16] Medical Research Council: Cluster Randomised Trials: Methodological and Ethical Considerations. 2002. Disponible sur: <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002406>; date accessed: sept, 2021
- [17] Smelt AFH, van der Weele GM, Blom JW, Gussekloo J, Assendelft WJ. How usual is usual care in pragmatic intervention studies in primary care? An overview of recent trials. *Br J Gen Pract*. 2010;60(576):e305–18.
- [18] Frohlich KL, Potvin L. Transcending the known in public health practice: the inequality paradox: the population approach and vulnerable populations. *Am J Public Health* 2008;98(2):216–21.
- [19] Petticrew M, Viehbeck S, Cummins S, Lang T. A mêmes mots, sens différents – les difficultés de la terminologie épidémiologique avec la recherche en interventions en santé des populations [Same words, different meanings: How epidemiological terminology struggles with population health intervention research]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016;64(Suppl 2):S43–54.
- [20] Lorenc T, Petticrew M, Welch V, Tugwell P. What types of interventions generate inequalities? Evidence from systematic reviews. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(2):190–3.
- [21] van der Graaf R, Koffijberg H, Grobbee DE, de Hoop E, Moons KGM, van Thiel GJM, et al. The ethics of cluster-randomized trials requires further evaluation: a refinement of the Ottawa Statement. *J Clin Epidemiol* 2015;68(9):1108–14.
- [22] Weijer C, Taljaard M. The ethics of cluster randomized trials: response to a proposal for revision of the Ottawa Statement. *J Clin Epidemiol* 2019 [cité 18 nov 2019]; Disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435619300563>.
- [23] Hemming K, Taljaard M, Marshall T, Goldstein CE, Weijer C. Stepped-wedge trials should be classified as research for the purpose of ethical review. *Clin Trials* 2019;16(6):580–8.
- [24] Goldstein CE, Weijer C, Brehaut JC, Fergusson DA, Grimshaw JM, Horn AR, et al. Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: a review of the recent literature identifies gaps in ethical argumentation. *BMC Med Ethics* 2018;19(1):14. 27.