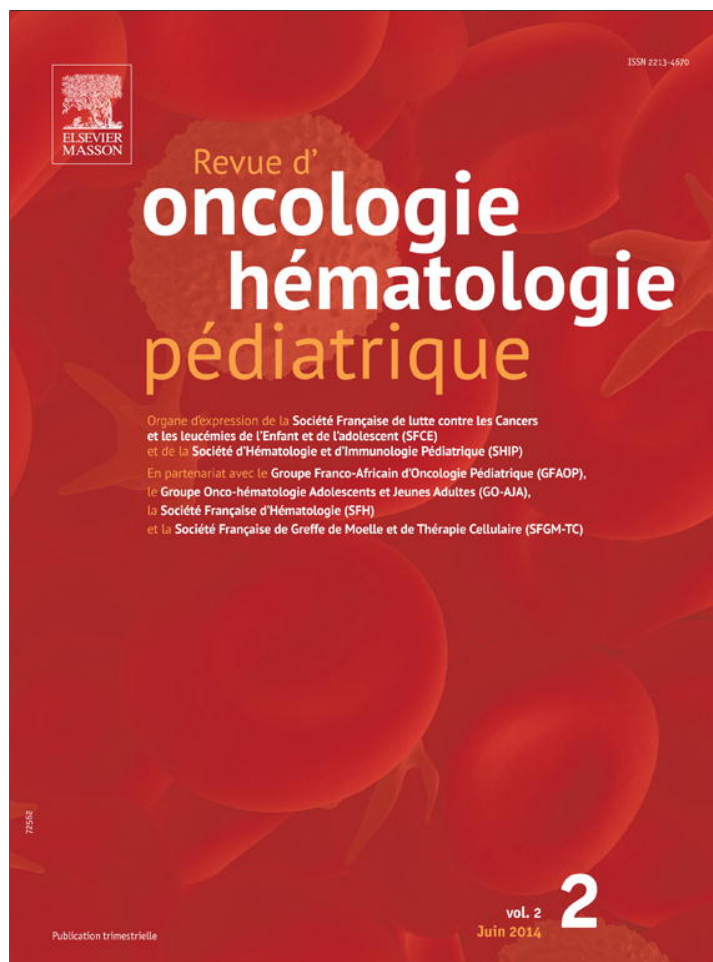


Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLES ORIGINAUX

Compréhension de l'information et décision parentale pour la participation de leur enfant dans un protocole de recherche



Parental comprehension and decision in informed consent in pediatric clinical trials

H. Chappuy^{a,*}, A.-C. Foubert^b, A. de Haut de Sigy^b

^a Service d'urgences pédiatriques, hôpital Armand-Trousseau, assistance publique–hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

^b Unité de recherche clinique Paris Centre, hôpital Necker-Enfants-Malades, assistance publique–hôpitaux de Paris, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 30 octobre 2013 ; accepté le 30 novembre 2013

Disponible sur Internet le 25 décembre 2013

MOTS CLÉS

Enfants ;
Cancer ;
Essai clinique
randomisé ;
Consentement éclairé

Résumé Ce qui dans d'autres disciplines est l'exception, la recherche est en oncologie la règle générale dans le but d'améliorer la prise en charge des enfants. Afin de les protéger, leurs parents (ou représentants légaux) reçoivent une information, ont un délai de réflexion avant de donner leur réponse pour la participation de leur enfant à un protocole de recherche. Cela fait 10 années que nous travaillons sur cette thématique du consentement à la recherche en oncologie. Nous avons utilisé deux approches. La première concerne le point de vue des parents et des enfants recueilli grâce à des entretiens semi-directifs. La seconde, concerne l'information écrite grâce à l'évaluation de la lisibilité des documents remis lors de la proposition d'inclusion. Près de 20% des parents ne savaient pas qu'il s'agissait d'un protocole de recherche, alors qu'ils avaient signé. Une majorité de parents avaient bien compris les notions d'ordre général (bénéfice collectif, volontariat, durée de participation, alternative, possibilité d'arrêter). Par contre, pour les informations plus spécifiques (but, randomisation, phases de traitement, risques) moins de la moitié des parents les avaient intégrées. La décision parentale semblait être liée à la confiance que les parents avaient envers le médecin investigateur et la relation qu'ils avaient avec lui. Les enfants avaient compris à des degrés divers certains éléments de l'information comme le but, le bénéfice, les risques qui sont les éléments

* Auteur correspondant. Service d'urgences pédiatriques, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France.

Adresse e-mail : helene.chappuy@trs.aphp.fr (H. Chappuy).

cruciaux dans ce processus d'information. Les documents avaient une très faible lisibilité correspondant à un niveau scolaire universitaire, y compris pour les documents destinés aux enfants.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Children;
Cancer;
Randomized clinical
trial;
Informed consent

Summary In oncology, unlike in other disciplines, inclusion in research studies is the rule rather than the exception, with the aim of improving the management of affected children. For the protection of the children involved, their parents (or legal representatives) receive an information document and are allowed time to reflect on its contents before having to give a response concerning the participation of their children in research protocols. We have been working on consent in cancer research studies for the last 10 years. We have used two approaches. The first relates to the points of view of the parents and children, collected through semi-directed interviews. The second approach concerns written information and focuses on evaluations of the readability of the documents provided to parents when they are asked about the possible participation of their child in a study. We have found that almost 20% of the parents signing informed consent forms do not realize that they are agreeing to the participation of their child in a research protocol. Most parents understand general notions (collective benefit, voluntary nature of participation, duration of participation, alternatives, right to withdraw). By contrast, less than half the parents understand more specific items of information (aim of the study, randomization, treatment phases, risks). Parental decisions seem to be linked to the trust that the parents have in the clinical trial investigator and their relationship with him or her. The children have various degrees of understanding of certain elements of the information with which they were provided, such as the aims of the study, and potential benefits and risks, which are crucial elements of the process of information. The readability of the documents provided was found to be very poor, corresponding to a university-level education, even for documents destined for children.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La cancérologie pédiatrique est caractérisée par le petit nombre de malades qui représentent environ un pour cent de l'ensemble des patients atteints de cancer, et par le fait qu'elle dispose de thérapeutiques très actives. Ce qui dans d'autres disciplines est l'exception, la recherche est ici la règle générale dans le but d'améliorer la prise en charge des enfants. La loi définit un régime de protection pour les sujets témoignant de la recherche d'un équilibre entre la protection des enfants en tant que groupe ayant des besoins de santé spécifiques, et la protection des droits et des intérêts de l'enfant en tant qu'individu participant à une recherche. Il faut répondre à la double exigence de promouvoir des recherches biomédicales pertinentes chez l'enfant afin que ses pairs puissent bénéficier de soins d'une qualité équivalente à celle des adultes et de le protéger de tout protocole inutile ou non respectueux de son intégrité et de ses droits. S'agissant du consentement, la règle retenue est celle de l'autorisation parentale (ou des tuteurs légaux). Mais cette extension du principe du consentement personnel vers le consentement pour autrui est contrebalancée par le fait que la France donne une valeur légale au refus de l'enfant et le fait de primer sur la volonté des parents. En choisissant de faire droit au refus de l'enfant, elle adoptait une approche nuancée qui fait place à l'autonomie naissante du grand enfant. Non pas que le refus soit le signe de l'autonomie, mais parce que la loi, en posant le principe de recueil de l'acceptation, institutionnalise ainsi le dialogue avec le mineur.

La question du consentement correspond à une situation qui est une relation spécifique, soumise à des contraintes propres et variables pour chacun des acteurs. Par notre travail, nous avons voulu décrypter les éléments faisant l'originalité propre de cette situation, qui est aussi relation. Pour cela, nous avons étudié grâce à des entretiens semi-directifs, la compréhension par les parents et enfants des informations obtenues lors de la demande de consentement. Nous avons également abordé cette problématique par une autre approche qui est celle de l'évaluation de l'information écrite des documents d'information qui accompagnent le recueil de consentement pour un protocole de recherche.

Méthodologie de la rencontre des parents et des enfants

Afin de bien comprendre comment nous avons mené ces travaux, nous rappelons ici la méthode utilisée. Les parents avaient donné leur consentement pour que leur enfant participe à un essai clinique. Après leur accord pour participer à notre étude, les parents et les enfants étaient vus à l'occasion de leur consultation prévue dans le cadre de leur suivi habituel ou lors d'une hospitalisation. Ce choix était justifié pour ne pas leur ajouter de contraintes (temporelles et géographiques). Nous leur rappelions les objectifs de notre recherche, que nous ne faisons pas partie de l'équipe médicale et que notre étude se réalisait sur plusieurs centres. Les parents et les enfants étaient vus en entretien semi-directif. Ces entretiens avaient lieu

sur place, étaient enregistrés et retranscrits intégralement « mots pour mots ». Les canevas d'entretien semi-directifs ont été réalisés en collaboration avec des psychologues, un parent d'ancien malade et les médecins investigateurs des différents centres impliqués. Pour construire cet entretien, nous nous sommes basés sur les textes de lois décrivant les éléments nécessaires au consentement valide [1,2], sur le travail d'équipes nationales et internationales [3,4]. Afin de pouvoir dire si les parents et les enfants avaient compris l'information, nous nous sommes référés au contenu des notices d'information des différents protocoles. Nous avons utilisé 11 items :

- le but du protocole ;
- le déroulement du protocole ;
- la durée de participation ;
- le(s) bénéfice(s) potentiel(s) pour leur enfant ;
- le(s) bénéfice(s) collectif(s) ;
- les risques ;
- la liberté de se retirer du protocole ;
- l'alternative (éventuelle) ;
- le volontariat ;
- le principe de randomisation ;
- de participation à la recherche.

Nous avons choisi le contexte particulier des essais de phase 3 randomisés dont la proposition d'inclusion est faite pour un traitement de première intention, les parents ayant appris le diagnostic récemment.

Résultats

Point de vue des parents et des enfants

Parents ayant un enfant atteint d'une leucémie aiguë [4]

Cinquante et un parents ont été rencontrés et 43 entretiens réalisés. Trente-cinq parents (81 %) pensaient que les informations étaient adaptées. Alors qu'ils avaient signé le formulaire de consentement, 8 parents (19 %) ne savaient pas qu'il s'agissait d'un protocole de recherche. Seize parents (39 %) n'avaient pas compris le principe de la randomisation. La compréhension était différente en fonction des items examinés : ainsi les parents avaient dans leur majorité bien compris la possibilité d'un bénéfice potentiel pour les autres enfants, la notion de volontariat, la possibilité d'arrêter et moins bien compris les notions qui faisaient appel aux données intrinsèques du protocole, c'est-à-dire, les buts, les différentes phases, les risques, l'alternative et même les bénéfices potentiels pour leur enfant. La moitié des parents ne voyaient aucun but ni bénéfice pour leur enfant à participer à cet essai clinique.

Vingt-deux parents (52 %) considéraient qu'ils « n'avaient pas eu le choix » de participer ou de ne pas participer. Les parents donnaient leur accord pour que leur enfant fasse partie d'un essai clinique en disant souvent qu'ils n'avaient pas toujours eu le choix. Non pas en raison d'une contrainte par le médecin investigateur mais parce que la possibilité d'une amélioration de la prise en charge d'autres enfants atteints de la même maladie représentait pour eux une obligation morale. La confiance dans le médecin investigateur

était aussi un élément central dans leur décision plus que leur connaissance du protocole.

Parents ayant un enfant atteint d'une tumeur [5]

Nous avons réalisé 40 entretiens, dont 4 parents avaient refusé l'inclusion dans un protocole de phase 3 randomisé (1 médulloblastome, 1 hépatoblastome, 2 rétinoblastomes). Six parents (15 %) confondaient le consentement pour les soins et le consentement pour la recherche : les protocoles concernés étaient tous les 6 différents. Nous retrouvons dans chacune de nos études [4,6] ce même pourcentage de 15–20 % de parents qui n'ont pas compris que leur enfant était inclus dans un protocole de recherche, alors qu'ils ont donné leur accord. Treize parents (34,2 %) ne savaient pas qu'il y avait eu une randomisation et 5 (13,2 %) savaient que la randomisation existait mais ne pouvaient pas l'expliquer clairement. A titre d'illustration pour la randomisation, certains parents jugeaient quel était le meilleur « bras » pour leur enfant : pour certains c'était celui correspondant au traitement standard car moins risqué que l'autre « bras » ou à l'inverse, d'autres étaient déçus d'être dans le « bras » standard car ne voyaient plus l'intérêt d'avoir donné leur consentement. Concernant les risques spécifiques à l'essai randomisé, 4 parents n'avaient pas pu en citer un seul (10 %), 35 parents (87,5 %) pouvaient en citer environ 4. Concernant le bénéfice potentiel pour leur enfant, lorsque les parents répondaient différemment de ce qui était écrit dans la notice d'information (65 %), ils exprimaient d'autres aspects du bénéfice espéré pour leur enfant. Pour certains, cela pouvait améliorer la qualité de vie avec moins d'hospitalisation et de déplacement diminuant ainsi l'absentéisme scolaire. Pour d'autres, c'était pour guérir leur enfant ou pour aider les autres enfants atteints de la même pathologie. La relecture de la notice d'information améliorait la compréhension des parents ($p=0,0025$). Même si c'était une décision difficile à prendre pour certains (25 %), cela restait néanmoins « logique » pour plus de la moitié des parents. Les parents avaient donné leur consentement parce qu'ils faisaient confiance à l'équipe médicale (39 %), pour avoir accès au meilleur traitement possible pour leur enfant (37 %) et/ou pour améliorer la qualité de vie de leur enfant (37 %).

Entretiens d'enfants et d'adolescents [7]

Lors d'une étude plus ancienne, nous avons pu rencontrer les patients qui étaient en âge de pouvoir nous rencontrer. Nous avons réalisé 29 entretiens. Les enfants/adolescents étaient âgés de 8,5 ans à 18 ans ($13,6 \pm 2,8$ années). Seize enfants (55 %) pensaient que l'information reçue était adéquate. Onze enfants (38 %) ne savaient pas qu'ils avaient participé à un protocole de recherche. Même si leur compréhension était moins bonne que celle de leurs parents, certains éléments étaient bien compris comme le but de l'étude ($n=18$, 62 %), les risques ($n=17$, 58 %), leur bénéfice potentiel ($n=18$, 62 %), le bénéfice potentiel pour les autres enfants ($n=17$, 58 %). Par contre, ils avaient moins bien compris le déroulement du protocole ($n=5$, 17 %), la possibilité d'alternative thérapeutique ($n=9$, 31 %), la durée de participation ($n=6$, 21 %), le droit de se retirer de l'étude à tout moment ($n=6$, 21 %) et le volontariat ($n=6$, 21 %). La compréhension était en corrélation avec l'âge et le score moyen était plus élevé chez les adolescents âgés de plus de

14 ans comparés à ceux de moins de 14 ans. Seize enfants (55 %) répondaient qu'ils avaient participé à la décision. Mais tous disaient que c'était leurs parents qui avaient pris la décision finale de les faire participer au protocole de recherche et cela leur convenait.

Lisibilité des documents d'information pour des protocoles de recherche

Nous avons vu que la relecture de la notice d'information améliorait la compréhension des parents ($p=0,0025$). C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la qualité de ces documents d'information (DI) qui accompagnent le recueil de consentement. Pour cela nous avons fait le choix d'étudier leur lisibilité selon un indice objectif qui est l'indice de Flesch, qui n'existait jusque-là que pour la langue anglaise et que nous avons adapté à la langue française. Il est désormais disponible en ligne (http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/?page_id=1069). La formule de Flesch attribue au texte un indice allant de 0 à 100. Le document est d'autant plus facile à lire que l'indice est élevé. Nous avons également recueilli la longueur du texte et la présence d'illustrations (schéma, tableaux, photos...).

Documents d'information destinés à l'adulte [8]

Nous avons récolté 275 versions informatiques de DI destinés à l'adulte. La lisibilité des DI était faible : l'indice de Flesch médian était de 24 ce qui correspond à un niveau scolaire universitaire. Moins de 7 % des DI analysés contenaient une illustration qui était soit un schéma, un tableau ou une photo. La longueur médiane des DI était de 1304 mots, soit 5 pages. La faible lisibilité des DI était homogène, malgré la diversité des protocoles inclus : 40 spécialités médicales ; protocoles thérapeutiques, épidémiologiques ou physiopathologiques ; adultes ou pédiatriques ; avec des niveaux de risques très différents. Les DI analysés étaient composés pour 52 % de paragraphes médicaux qui étaient plus lisibles de manière significative que les paragraphes réglementaires.

Nous avons comparé ces DI à des textes choisis comme références : articles de presse, extraits d'œuvres littéraires d'auteurs français du 19^{ème} siècle, discours politiques et contrats de la vie courante. La lisibilité des DI était inférieure à celle des textes choisis comme références et se rapprochait de celle des contrats de la vie courante (contrat de bail, de travail, de mariage...).

Documents d'information destinés à l'enfant [9]

Nous avons récolté 91 versions informatiques de DI destinés au patient mineur. Soixante-dix-huit pour cent des protocoles pédiatriques inclus avaient prévu une notice spécifique pour l'enfant, bien que cela ne soit pas réglementairement obligatoire (mais conseillé par les CPP). La longueur médiane des DI destinées spécifiquement au patient mineur était de 608 mots, soit moins de trois pages. L'indice de Flesch médian était de 40 ce qui correspond à un niveau scolaire de 1^{er} cycle universitaire. On notait un effort de rédaction (texte moins long et meilleure lisibilité) lorsque les DI s'adressaient spécifiquement à des enfants entre 6 et 11 ans. Nous avons comparé ces DI à des textes choisis

comme références : extraits de livres scolaires de français destinés à des enfants de 6 à 8 ans et de 8 à 11 ans, sujets d'examens de l'épreuve de français du brevet des collèges et extraits d'ouvrages littéraires infantiles pour les enfants. La lisibilité des DI destinés aux enfants était faible, inférieure à celle des textes choisis comme référence.

Conclusion

Obtenir un consentement éclairé valable est déjà très difficile chez l'adulte mais l'est encore plus chez les personnes qui ne sont pas légalement en mesure de consentir. Le consentement éclairé du responsable et de l'enfant ne se limite pas à la seule signature d'un document. En effet, il doit être le fruit d'un dialogue continu entre le chercheur, les enfants et leurs parents. Cette information ne peut d'ailleurs être donnée en une fois. Au contraire, des contacts multiples sont nécessaires pour arriver au consentement. Cependant, des décisions doivent parfois être prises en urgence. Il appartient au médecin investigateur de donner les informations et d'obtenir le consentement. En effet, c'est lui qui entretient une relation de confiance avec l'enfant et ses parents, et cette relation de confiance constitue la base de la procédure. La vigilance s'impose au médecin investigateur afin de ne pas valoriser une option par rapport à une autre et de rechercher ardemment le point de vue des parents et de l'enfant. Le discours médical doit être suffisamment ouvert pour que les familles puissent s'y loger et faire percevoir leurs désirs aux soignants.

L'information orale a un support écrit mais malheureusement comme nous l'avons montré la lisibilité de ces documents est très faible. Le texte est long, très peu illustré et complexe. La lisibilité des documents est très inférieure à celle des textes choisis comme références. Un effort est à fournir afin que ces documents puissent être compris par leurs lecteurs. Ces documents doivent insister sur le libre choix, l'alternative de traitement et la liberté de cesser la participation au projet de recherche. Pour aider les parents et les enfants à mieux comprendre les enjeux de la recherche en pédiatrie d'une manière générale, le CERPed (cercle d'éthique pour la recherche pédiatrique), en concertation avec de nombreux acteurs particulièrement impliqués dans la recherche clinique pédiatrique (chercheurs-cliniciens, associations de parents d'enfants malades, promoteurs, agence de santé) a élaboré un support de communication à destination des enfants et de leur famille. Il s'agit d'un livret d'information qui s'intitule « Et la recherche en pédiatrie tu connais ? » [10].

Ce qui peut apparaître pour le médecin investigateur comme une mauvaise compréhension du protocole de recherche peut correspondre à la construction que font les parents de la situation pour la rendre acceptable et ainsi remplir leur rôle protecteur pour leur enfant.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions les parents et les enfants qui ont accepté de participer à ces travaux. Nous remercions également les médecins investigateurs de la Société française des cancers de l'enfant et les attachés de recherche clinique pour leur aide précieuse.

Financement : Ces travaux ont été financés par un CIRC et des PHRC (DRRC APHP).

Références

- [1] Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 april 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. <http://europa.eu.int> ; Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal Officiel de la République Française du 11 août 2004.
- [2] Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, Malviya S. Priorities for disclosure of the elements of informed consent for research: a comparison between parents and investigators. *Paediatr Anaesth* 2002;12(4):332–6.
- [3] Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Do they understand? (Part I) Parental consent for children participating in clinical Anesthesia and Surgery research. *Anesthesiology* 2003;98:603–8.
- [4] Chappuy H, Baruchel A, Leverger G, Oudot C, Brethon B, Haouy S, et al. Parental comprehension and satisfaction in informed consent in pediatric clinical trials: a prospective study on childhood leukaemia. *Arch Dis Child* 2010;95(10):800–4.
- [5] Chappuy H, Bouazza N, Minard-Colin V, Patte C, Brugières L, Landman-Parker J, et al. Parental comprehension of the benefits/risks of first-line randomised clinical trials in children with solid tumours: a two-stage cross-sectional interview study. *BMJ Open* 2013;3.(5).
- [6] Chappuy H, Doz F, Blanche S, Gentet JC, Pons G, Tréluyer JM. Parental consent in pediatric clinical research. *Arch Dis Child* 2006;91:112–6.
- [7] Chappuy H, Doz F, Blanche S, Gentet JC, Tréluyer JM. Children's views on their involvement in clinical research. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1043–6.
- [8] Ménoni V, Lucas N, Leforestier JF, Dimet J, Doz F, Chatellier G, et al. The readability of information and consent forms in clinical research in France. *PLoS One* 2010;5(5).
- [9] Ménoni V, Lucas N, Leforestier JF, Doz F, Chatellier G, Jacqz-Aigain E, et al. Readability of the written study information in pediatric research in France. *PLoS ONE* 2011;6(4):e41848.
- [10] http://issuu.com/module-etrange/docs/livret_cerped-recherche-pediatrique?mode=window&viewMode=doublePage