

**CONTRÔLE PRÉCOCE ET À DISTANCE**  
**de l'existence et de la conformité aux exigences réglementaires du**  
**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT SIGNÉ**  
**dans une unité d'essais cliniques française académique**

**Valérie JOURNOT**  
**Sophie PERUSAT**  
**Sandrine COUFFIN-CADIERGUES**  
**Aminata TALL**  
**Geneviève CHENE**  
**et le groupe collaboratif OPTIMON**

*INSERM CIC-EC 7 & U897, Bordeaux*  
*INSERM CIC-EC 7, Bordeaux*  
*ANRS, Paris*  
*INSERM U897*  
*CHU de Bordeaux, INSERM CIC-EC 7 & U897*

# Contexte et objectifs

## responsabilités

investigateur → consentement libre et éclairé, attesté par signature  
promoteur → vérification et mise en conformité

## vérification et mise en conformité

généralement en visite sur site  
mais tardif, après inclusion / randomisation

## Peut-on agir efficacement, précocement et à distance ?

formulaire de consentement masqué → respect de l'anonymat  
procédure bloquante → détection/mise en conformité précoce à distance

## performances de la procédure

efficacité = détection à distance des non conformités  
facteurs de risque de non conformité → pistes d'amélioration

## performances du consentement masqué

efficacité = respect de l'anonymat + détection des non conformités  
outil développé par tâtonnement, et encore imparfait → perfectionnement

# Le formulaire de consentement masqué

centre	patient	code lettres	FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	ANRS xxx ESSAI VERSION N°xx DU xx/xx/xx
Titre long ANRS xxx ESSAI Version n°x.x du xx/xx/xxxx ayant reçu l'avis favorable du CPP XXX le xx/xx/xxxx				
<p>Je soussigné(e) ..... (nom, prénom), certifie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>avoir reçu la note d'information du xx/xx/xxxx,</li> <li>avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr (nom, prénom) ..... qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cet essai,</li> <li>avoir eu un délai de réflexion.</li> </ul> <p>Je comprends les contraintes (en particulier les visites plus fréquentes à l'hôpital et les prélèvements de sang) et les avantages liés à ma participation à cet essai qui durera xx mois.</p> <p>J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cet essai à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer mon médecin. Cela ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.</p> <p>J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état des connaissances sur le VIH et à l'évolution de ma propre maladie.</p> <p>J'ai bien noté que des prélèvements de sang seront effectués pendant l'essai, congelés et conservés (de façon anonyme). Ils permettront de pouvoir étudier un paramètre biologique particulier et, si je ne m'y oppose pas, ils pourront éventuellement être conservés afin de réaliser des recherches ultérieures. Dans l'hypothèse où je m'y oppose, ces prélèvements seront détruits à l'issue de l'essai.</p> <p>J'ai pris connaissance que cet essai a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes XXX le xx/xx/xxxx et l'autorisation de l'ANRS le xx/xx/xxxx.</p> <p>Le promoteur de l'essai (l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) 101 rue de Tolbiac, 75013 PARIS) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société XXX sous le numéro xxxxx conformément à la loi.</p> <p>J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cet essai soient collectées, traitées et informatisées. J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.</p> <p>J'accepte que seuls les médecins ou scientifiques impliqués dans le déroulement de cet essai, ainsi que le représentant des Autorités de Santé, en France et à l'étranger, en particulier en Europe et aux Etats-Unis, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.</p> <p>Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'essai de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.</p> <p>A l'issue de l'essai, conformément à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, je pourrai être informé des résultats globaux de cet essai par l'intermédiaire du médecin qui me suit.</p>				
<p>J'accepte librement de participer à cet essai dans les conditions précisées dans la note d'information.</p> <p>J'accepte de participer à la sous-étude XXX dans les conditions précisées dans la note d'information <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA</p> <p>Signature du patient</p>				
<p>J'autorise la conservation de mes prélèvements de sang pour des recherches ultérieures <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Le ...../...../.....</p>				
<p>Je soussigné(e), Dr..... certifie avoir communiqué toute information utile concernant cet essai. Je m'engage à faire respecter les termes de ce consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.</p> <p>Le ...../...../.....</p> <p>Signature du médecin</p>				
<p>Ecrire :</p> <p>Nom du service : .....</p> <p>Adresse : .....</p> <p>Téléphone : .....</p>				
Page 1 sur 4				

exemplaire original

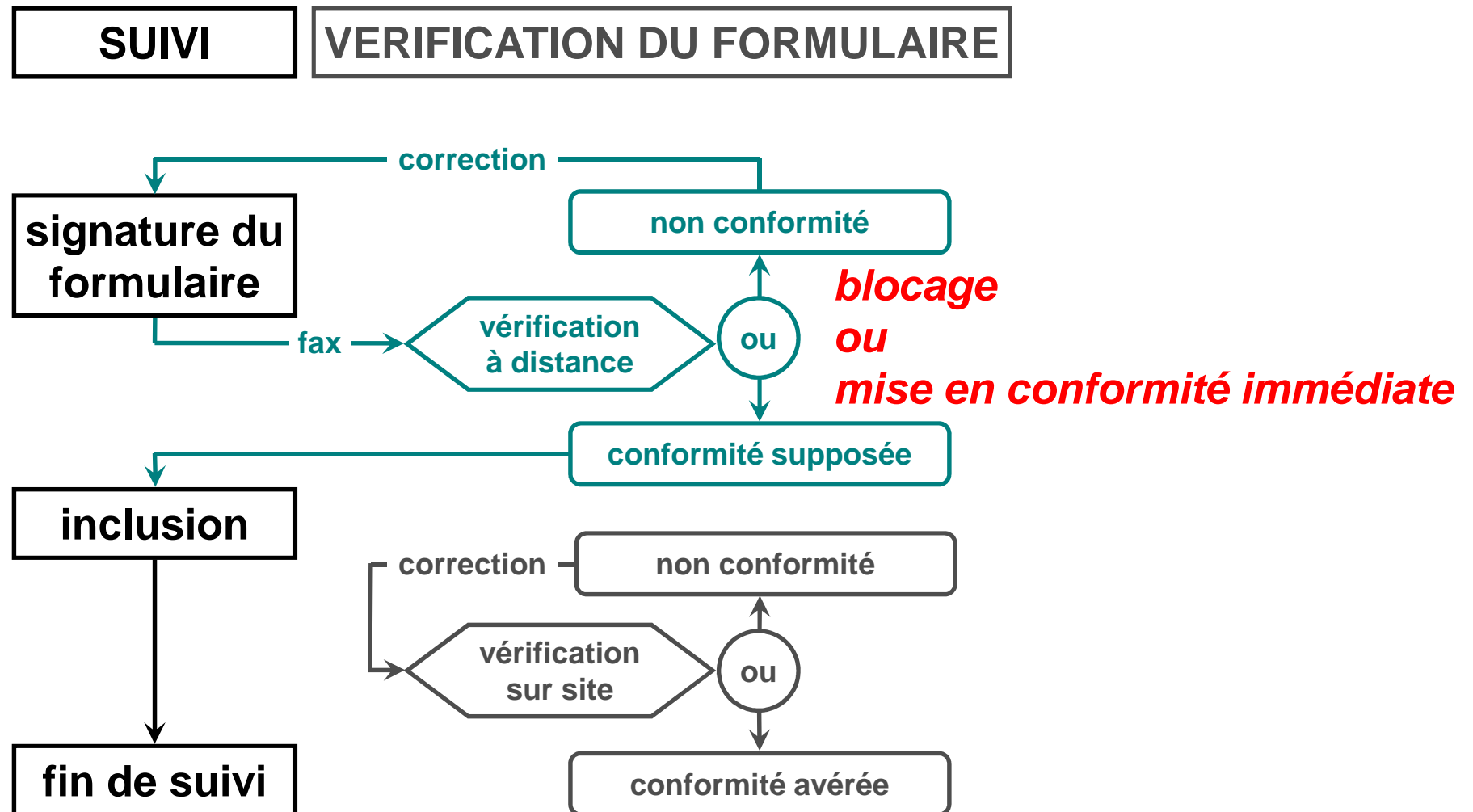
- A VERIFIER**
- Essai**
  - identification**
  - Consentement**
  - version**
  - Participant**
  - anonymisation**
  - nom**
  - date de signature**
  - signature**
  - Investigateur**
  - signature**
  - nom**
  - date de signature**
  - coordonnées**

centre	patient	code lettres	FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	ANRS xxx ESSAI VERSION N°xx DU xx/xx/xx
Titre long ANRS xxx ESSAI Version n°x.x du xx/xx/xxxx ayant reçu l'avis favorable du CPP XXX le xx/xx/xxxx				
<p>Je soussigné(e) ..... (nom, prénom), certifie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>avoir reçu la note d'information du xx/xx/xxxx,</li> <li>avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr (nom, prénom) ..... qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cet essai,</li> <li>avoir eu un délai de réflexion.</li> </ul> <p>Je comprends les contraintes (en particulier les visites plus fréquentes à l'hôpital et les prélèvements de sang) et les avantages liés à ma participation à cet essai qui durera xx mois.</p> <p>J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cet essai à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi, mais je ferai mon possible pour en informer mon médecin. Cela ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.</p> <p>J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état des connaissances sur le VIH et à l'évolution de ma propre maladie.</p> <p>J'ai bien noté que des prélèvements de sang seront effectués pendant l'essai, congelés et conservés (de façon anonyme). Ils permettront de pouvoir étudier un paramètre biologique particulier et, si je ne m'y oppose pas, ils pourront éventuellement être conservés afin de réaliser des recherches ultérieures. Dans l'hypothèse où je m'y oppose, ces prélèvements seront détruits à l'issue de l'essai.</p>				
<p>J'accepte librement de participer à cet essai dans les conditions précisées dans la note d'information.</p> <p>J'accepte de participer à la sous-étude XXX dans les conditions précisées dans la note d'information <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA</p> <p>Signature du patient</p>				
<p>J'autorise la conservation de mes prélèvements de sang pour des recherches ultérieures <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Le ...../...../.....</p>				
<p>Je soussigné(e), Dr..... certifie avoir communiqué toute information utile concernant cet essai. Je m'engage à faire respecter les termes de ce consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.</p> <p>Le ...../...../.....</p> <p>Signature du médecin</p>				
<p>Ecrire :</p> <p>Nom du service : .....</p> <p>Adresse : .....</p> <p>Téléphone : .....</p>				
Page 4 sur 4				

**voir que quelque chose est écrit ne pas lire**

copie masquée

# La procédure bloquante



## étude rétrospective

tout essai du CMG-EC INSERM U897 / ANRS

avec pré inclusions de 2006 à 2009

avec vérification à distance et sur site

tout pré inclus, inclus ou non

tout consentement signé pour inclusion, amendement, sous étude  
recueil des non conformités

nombre, nature, corrections apportées

## comparaison SANS vs AVEC procédure bloquante

pas de données disponibles SANS la procédure bloquante  
hypothèse

toute NC détectée à distance AVEC la procédure bloquante

aurait été détectée sur site en l'absence de procédure bloquante

→ reconstitution des données SANS procédure bloquante

**efficacité = réduire les NC restant à détecter sur site**

- 1 - nombre de non conformités détectées sur site AVEC la procédure  
nombre de non conformités détectées sur site SANS la procédure  
idem sur les consentements non conformes

**facteurs de risque de non-conformité (tout lieu de détection)**

- essai      année de début des pré inclusions  
phase de l'essai, risque participant d'après la grille Optimon  
modalités de visite d'initiation  
prévisions de nb participants, nb sites, nb participants/site
- formulaire      versions, motifs de masquage
- site      ancienneté dans le réseau ANRS  
file active 2009, nb participants pré inclus en 2009
- participant      rang de pré inclusion dans le site, finalement inclus ou non  
sexe, âge, pays de naissance  
infecté par le VIH, ancienneté de la contamination  
traitement antirétroviral, ancienneté du traitement
- régression logistique  
univariée (seuil 15%), puis multivariée (descendante, seuil 5%)

## 5 essais

- 2 débutés en 2006
- 2 débutés en 2007
- 1 débuté en 2009

## 415 participants pré inclus

## 518 consentements signés

- 439 (85%) consentements conformes
- 79 (15%) consentements non conformes
  - 64 (81%) consentements avec 1 non conformité
  - 15 (19%) consentements avec 2 non conformités
    - dont 6 : 2<sup>ème</sup> non conformité lors correction de la 1<sup>ère</sup>

## 94 non conformités détectées

- 75 (80%) à distance
- 19 (20%) sur site

***peut mieux faire***

## nature des 94 non conformités

	%	dont	%
essai	0		
formulaire	13	version incorrecte	12
		formulaire perdu sur site	1
participant	12	date de signature manquante ou incorrecte	7
investigateur	76	coordonnées manquantes ou incomplètes	54
		nom manquant	12

***importance des informations investigateur minorée par les sites***

## taux d'efficacité

sur les consentements non conformes 77% [68-86]

sur les non conformités 81% [73-89]

## évolution calendaire sur consentements non conformes

2006      2007      2009

25%      15%      0%

***effet d'apprentissage***



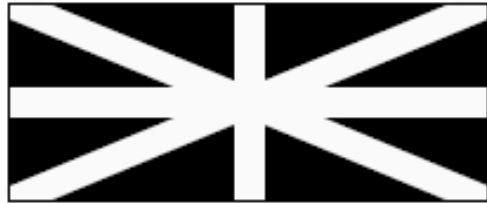
## facteurs de risque de non conformité

	univariée	multivariée		
	N=518	N=449		
	<i>p</i>	OR	IC <sub>95%</sub>	<i>p</i>
<b>essai</b>				
phase : III vs II	0,0008			0,39
risque participant : C vs D	0,09			0,86
année de début de pré inclusion : par an	<0,0001			0,15
taille prévue : pour 10 participants	0,001			0,29
nombre attendu de sites investigateurs : pour 10 sites	0,007			0,76
<b>formulaire de consentement</b>				
version : inclusion vs amendement ou sous étude	0,005	<b>2,4</b>	<b>0,9-5,9</b>	<b>0,07</b>
motif de massage : B vs C ou C vs D	<0,0001			0,96
<b>site investigateur</b>				
file active VIH en 2009 : pour 500 patients	0,12			0,23
participants pré inclus en 2006-2009 : pour 100 participants	0,007			0,76
<b>participant</b>				
rang de pré inclusion dans le site : per 10 rangs	0,02	<b>0,5</b>	<b>0,3-0,8</b>	<b>0,004</b>
finalement inclus : oui vs non	0,02	<b>2,4</b>	<b>1,1-5,3</b>	<b>0,03</b>
pays de naissance : à l'étranger vs France ou inconnu	0,003			0,16

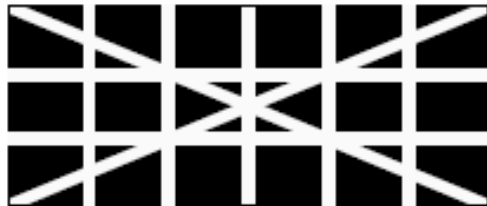
**effet d'inattention**

**effet d'apprentissage**

## motifs successivement utilisés au CMG-EC



texte lisible dans la barre horizontale



texte lisible dans les zones noires après fax



texte non lisible mais non visible, sauf à l'extérieur



texte visible, potentiellement lisible selon la répartition des bandes blanches **à perfectionner**

## 8 motifs évalués

zoom du fond	100% / 50%
espacement entre bandes blanches	5,0 mm / 7,5 mm
largeur des bandes blanches	1 mm / 2 mm

## plan expérimental

8 pseudo formulaires avec 1 motif et 6 lignes par page	
5 identités fictives trouvées sur Internet	<b>varier les identités</b>
remplissage par 5 membres du CMG-EC	<b>varier les écritures</b>
fax des pseudo formulaires	<b>minimiser l'influence du fax</b>
3 relecteurs expérimentés	<b>maximiser la reconnaissance</b>

## critères de sélection du motif

taux maximal de repérage des cases vides / remplies  
taux minimal de reconnaissance des mots / lettres

## repérage

100% des cases vides

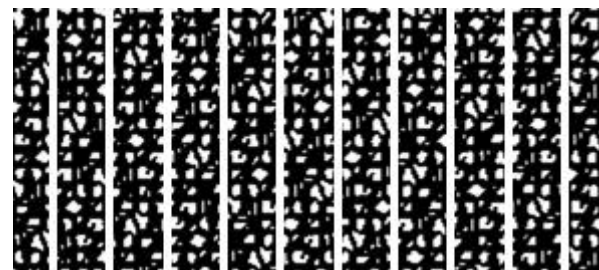
100% des cases remplies

## reconnaissance

0% des mots

19% des lettres

**zoom 100%**  
**espacement 7,5 mm**  
**largeur 1 mm**



# Conclusions

## la procédure bloquante

efficace

fort effet d'apprentissage sur site et au CMG-EC

→ amélioration des performances

→ généraliser l'utilisation

applicable dès que le site attend une info

attention plus grande du moniteur si participant inclus ou CST d'inclusion

→ sensibiliser les moniteurs

## le formulaire de consentement partiellement masqué

amélioration du motif → reconnaissance du nom impossible

respect de l'anonymat et détection des non conformités

## On peut agir efficacement, précocement et à distance

distinction fraude vs. négligence / désorganisation

vérification sur site

existence du participant et absence de fraude

incontournable, mais peut être différée

# Contrôle précoce et à distance du consentement

