



## NOTE D'INFORMATION

**STATVAS: Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes systémiques. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.**

**Cette recherche est organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Département de la Recherche Clinique et du Développement  
1 avenue Claude Vellefaux  
75010 Paris**

**Madame, Monsieur,**

Le Docteur..... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital ....., vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

### **1) Quel est le but de cette recherche?**

Cette recherche porte sur l'intérêt d'un traitement par la rosuvastatine (médicament destiné à baisser votre taux de cholestérol et le dépôt de ce cholestérol dans vos artères) pour diminuer l'athérosclérose asymptomatique (maladie liée aux dépôts de cholestérol dans les vaisseaux) et ainsi le risque de développer des complications cardio-vasculaires à moyen et long terme (comme les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux).

Il s'agit d'un essai thérapeutique comparant les patients recevant la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour et les patients recevant un placebo de la rosuvastatine (comprimé identique par la forme et sa couleur mais sans activité pharmacologique car sans rosuvastatine).

Il n'existe en effet pas de données à ce jour permettant d'affirmer qu'un traitement par rosuvastatine est bénéfique sur la diminution de l'athérosclérose asymptomatique chez les patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques, bien que des données dans d'autres populations de patients le suggèrent.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 162 personnes (81 patients recevant de la rosuvastatine et 81 patients recevant le placebo de la rosuvastatine) présentant une vascularite nécrosante systémique associée aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), suivis dans de multiples établissements de soins, situés en France, et faisant partie du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV).

### **2) En quoi consiste la recherche ?**

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer l'intérêt de la rosuvastatine. Vous bénéficierez par tirage au sort soit de la rosuvastatine soit du placebo de la rosuvastatine pendant la durée de votre participation. La rosuvastatine sera administrée, pour les patients tirés au sort, par voie orale à la dose de 20 mg par jour, qui est une dose supérieure à celle habituellement utilisée pour diminuer les taux de cholestérol, mais qui est une dose ayant montré son efficacité pour diminuer le risque de complications cardio-vasculaires dans de grandes études internationales déjà publiées.

### 3) Quel est le calendrier de la recherche ?

La recherche durera 5 années et votre participation sera de 24 mois. Après la signature de votre consentement, lors de la première visite, vous serez suivis en consultation tous les 3 mois afin d'assurer le suivi de votre maladie.

Les prélèvements sanguins nécessaires au suivi de votre maladie seront réalisés à chaque visite. Des tubes de sang supplémentaires destinés spécifiquement à la recherche seront prélevés au début de votre participation (14ml pour la sérothèque + 11ml pour la plasmathèque + 14ml pour la DNATHèque), puis à 6 mois, à 12 mois, à 18 mois et à la fin à 24 mois (14ml pour la sérothèque + 11ml pour la plasmathèque). Une biothèque est une banque de données d'échantillons biologiques.

La sérothèque correspond à une collection de sérums congelés et la plasmathèque à une collection de plasmas congelés, obtenus à partir de prélèvements de sang et conservés dans le but de réaliser des analyses ultérieures à des fins de recherche portant sur les maladies auto-immunes et maladies systémiques rares.

En cas d'échec lors de l'extraction d'ADN issu du premier prélèvement de sang qui a été fait lors de votre inclusion dans l'étude, il pourra vous être proposé de réaliser un second prélèvement au cours d'une consultation prévue pour la recherche STATVAS. Excepté ce cas, vous n'aurez pas d'autres prélèvements de sang supplémentaires pour la recherche.

La DNATHèque correspond à une collection d'échantillons d'ADN recueillis à partir de prélèvements de sang. Ce prélèvement sera analysé d'une part, dans le cadre de cette recherche, à des fins scientifiques pour identifier des marqueurs qui pourraient influencer la réponse au traitement à l'étude.

Avec votre accord ci-dessous, l'ADN sera conservé sans limitation de temps, pour que des confirmations complémentaires éventuelles puissent être réalisées ou que d'autres études génétiques françaises ou internationales sur les maladies auto-immunes et maladies systémiques rares et notamment les vascularites puissent être réalisées ultérieurement.

Les échantillons seront conservés au centre de référence maladies rares à l'hôpital Cochin sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, et ne seront détruits qu'en cas de retrait de votre consentement.

Des examens échographiques seront réalisés au début de la recherche, à 6 mois, à 12 mois et à la fin de votre participation, à 24 mois.

Pendant la durée de la recherche, votre vascularite sera prise en charge de manière habituelle, selon les habitudes thérapeutiques de votre médecin.

### 4) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?

Les bénéfices liés à votre participation sont :

- Une diminution de l'athérosclérose asymptomatique et du risque de complications cardio-vasculaires peut être espérée chez les patients traités par la rosuvastatine.
- De plus, en participant à cette recherche, vous bénéficierez d'un suivi médical étroit et spécifique pour lequel aucun frais supplémentaire ne vous sera demandé.
- Par ailleurs, vous contribuerez à une meilleure prise en charge dans le futur des patients atteints de vascularite nécrosante systémique.

Les contraintes liées à votre participation sont :

- Le prélèvement de tubes de sang supplémentaires lors des prises de sang habituellement réalisées dans le cadre du suivi de votre maladie
- La participation à cette recherche vous demandera en plus de vos visites nécessaires au suivi de votre maladie de réaliser des examens échographiques indolores, nécessaires à l'évaluation l'effet de la rosuvastatine.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Conserver sur vous en permanence la carte patient qui vous a été remise, indiquant que vous participez à cette recherche. Cette carte inclut le nom et le numéro de téléphone de votre médecin.
- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Prendre le traitement comme indiqué par le médecin de la recherche.

- Conserver votre traitement dans un endroit sûr pour votre seule utilisation et hors de portée des enfants.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse,...).
- Rapporter les emballages de traitement (boîtes et blisters) à chaque visite, de nouvelles boîtes vous seront dispensées même si les boîtes précédentes ne sont pas vides.
- Rapporter les documents spécifiques à la recherche (carnet patient).
- Ne pas prendre part à un autre projet de recherche sans l'accord du médecin de la recherche pendant toute la durée de votre participation à cette recherche, ceci pour vous protéger de tout accident possible pouvant résulter par exemple d'incompatibilités possibles entre les médicaments étudiés ou d'autres dangers.
- Ne pas avoir participé à une autre recherche avec médicament dans les 3 mois qui précède votre inclusion dans cette recherche
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

#### **5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?**

Tous les traitements sont autorisés pendant cette recherche, à l'exception des médicaments agissant sur le taux de cholestérol et l'athérosclérose (famille des statines ou des fibrates, ou l'ezetimibe ou encore la levure de riz rouge). Pour les patients recevant le placebo de la rosuvastatine, si l'utilisation d'un traitement visant à diminuer le cholestérol ou les triglycérides était justifiée en raison d'un événement cardio-vasculaire survenant pendant la durée de votre participation à cette recherche, il serait possible après signification auprès de votre médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche d'y avoir recours.

#### **6) Quels sont les risques prévisibles de la recherche?**

L'utilisation de la rosuvastatine peut s'accompagner d'effets secondaires, qui sont essentiellement une augmentation des enzymes hépatiques et musculaires dans environ 10 à 20% des cas, mais le plus souvent sans aucune conséquence clinique. La fréquence des patients devant interrompre le traitement en raison d'effets secondaires plus importants (hépatite, douleurs musculaires) est inférieure à 10%. Ces effets sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

#### **7) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?**

Les prélèvements de sang réalisés spécifiquement pour la recherche permettront de doser dans votre sang à la fin de la recherche, des marqueurs des dépôts de cholestérol dans vos artères. Ceci permettra d'évaluer l'efficacité de la rosuvastatine. Ces prélèvements seront congelés et la partie des prélèvements de la sérothèque non utilisée restant suite au dosage des marqueurs des dépôts de cholestérol, ainsi que ceux de la plasmathèque et de la DNAtèque seront conservés pour une durée illimitée afin de permettre d'autres recherches sur les maladies autoimmunes et maladies systémiques rares, afin d'améliorer la compréhension et sa prise en charge. Les prélèvements congelés seront conservés à -80°C à l'Hôpital Cochin, sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon.

Vous avez la possibilité à tout moment de demander au médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche, la destruction de ces prélèvements biologiques ou de vous opposer à toute utilisation ultérieure.

#### **8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?**

Il n'existe pas d'autre alternative médicale. Selon les recommandations actuelles, le fait d'avoir une vascularite nécrosante systémique ne justifie pas à lui seul de recevoir un traitement visant à diminuer le cholestérol, c'est-à-dire une statine ou un fibrate, sauf en cas de facteurs de risque de maladie cardio-vasculaire surajouté (comme l'âge avancé, le tabac, le diabète, des antécédents dans l'entourage de maladie cardio-vasculaire au 1<sup>er</sup> degré, ou l'hypertension artérielle). A l'exception de ces situations "à risque", vous ne recevriez pas ces traitements dans le cadre de votre maladie.

#### **9) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation?**

A la fin de votre participation, le suivi habituel de votre vascularite sera poursuivi par votre médecin qui vous suit pour votre vascularite.

Votre médecin pourra décider à tout moment de l'arrêt de la rosuvastatine en cas d'effet secondaire jugé trop important. Au contraire, il pourra décider d'introduire une statine (dans le cas où vous recevez le placebo de la rosuvastatine) en cas d'événement cardio-vasculaire justifiant l'introduction d'une statine.

## **10) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?**

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l'AP-HP vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

## **11) Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

L'AP-HP a souscrit une assurance (N°0100518814033-130020-10998) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HGI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDICINSURE dont l'adresse est Parc d'Innovation Bretagne Sud C.P.142 56038 Vannes Cedex.

L'AP-HP a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, Cette recherche est soumise aux articles L.1121-1 et suivants ainsi qu'aux articles R.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable initial du Comité de Protection des Personnes Ile de France III-Cochin pour cette recherche le 21/01/2014 et une autorisation initiale de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), le 04/03/2014.

## **12) Quels sont vos droits ?**

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés) vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par l'AP-HP pour la recherche et soumises au secret professionnel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Si vous acceptez de participer à la recherche après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M<sup>me</sup>, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom).....  
**accepte librement de participer à la recherche intitulée « STATVAS: Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes systémiques. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée »** organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur (nom, prénom, téléphone)....., médecin dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 3.0 du 27/09/2016 [4 pages] m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- J'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués. J'indiquerai alors au médecin qui me suit, si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient utilisées,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin,
- Avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 24 mois et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant la fin de ma participation, sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- J'ai été informé(e) qu'une partie de mes échantillons sanguins, prélevés dans le cadre de cette recherche, seront conservés et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur les maladies autoimmunes et maladies systémiques rares,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

**Signature de la personne participant à la recherche**

**Signature du médecin de la recherche**

Nom Prénom : .....

Nom Prénom : .....

Date : ..... Signature :

Date : ..... Signature :

### CONSENTEMENT SPECIFIQUE POUR LA GENETIQUE

**J'accepte** le prélèvement à des fins d'analyse de mes caractéristiques génétiques, analyse qui sera réalisée exclusivement dans le cadre de cette recherche, à des fins scientifiques pour identifier des marqueurs qui pourraient influencer la réponse au traitement à l'étude.

**J'accepte** que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

**Signature de la personne participant à la recherche**

**Signature du médecin de la recherche**

Nom Prénom : .....

Nom Prénom : .....

Date : ..... Signature :

Date : ..... Signature :

Ce document est à réaliser en quadrupliqué, dont l'un doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le second remis à la personne donnant son consentement, le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche et le quatrième envoyé au laboratoire qui conservera les prélèvements d'ADN à l'hôpital Cochin.