

Titre complet de recherche :

« Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients atteints de vascularite cérébrale primitive :
Etude de la démarche diagnostique et thérapeutique et recherche d'anomalies
de la fonction des cellules endothéliales cérébrales (COVAC') »

**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**

NOTE D'INFORMATION POUR LES PATIENTS INCLUS DE MANIÈRE PROSPECTIVE

Madame, Mademoiselle, 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 d'information, 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 non-interventionnelle, avec constitution de collections biologiques et recueil de données associées, porte sur la constitution d'une cohorte de patients chez lesquels un diagnostic de vascularite cérébrale primitive (VCP) est fortement suspecté et/ou confirmé (recueil de données de manière prospective) ou a été retenu initialement et/ou confirmé par la suite durant les 20 dernières années (recueil de données de manière rétrospective) en France. L'objectif de la recherche est d'établir un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, chez qui un diagnostic de VCP est suspecté.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure entre 60 et 150 personnes présentant une VCP ou une forte suspicion de VCP, dans des établissements de soins français, identifiés centres de référence et de compétence pour les Vascularites nécrosantes dans le cadre du plan national maladies rares et dans les hôpitaux appartenant au GFEV (Groupe Français d'Etude des Vascularites) et à travers les différents réseaux pour les pathologies des petits vaisseaux cérébraux (Hôpital Lariboisière, Paris).

2) En quoi consiste la recherche ?

Cette recherche n'est pas une recherche interventionnelle, c'est-à-dire qu'elle ne comporte aucune interférence avec vos soins et qu'elle ne modifie pas votre prise en charge habituelle.

Elle ne comporte pas d'évaluation de stratégie thérapeutique dirigée, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'administration de médicament dans le cadre de cette recherche. Les médicaments que vous prenez continueront à vous être prescrits de la manière habituelle.

En effet, aucun médicament ne sera évalué dans le cadre de cette recherche. Vous serez traités suivant les règles de bonnes pratiques cliniques. Les bonnes pratiques cliniques de traitement sont des normes et/ou des consensus mis en place pour la prise en charge globale des patients et pour la mise en œuvre d'investigations diagnostiques et/ou d'un traitement. Ces normes et/ou consensus sont en général établis par des groupes d'experts (recommandations nationales ou internationales) et/ou des sociétés savantes afin d'homogénéiser et d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'une maladie spécifique.

La biopsie cérébrale, qui est un argument diagnostique important lorsqu'on suspecte une vascularite cérébrale, mais qui n'est pas indispensable, ne sera en aucun cas proposée, ni demandée spécifiquement dans le cadre de cette recherche. Son indication est laissée à l'appréciation de votre médecin.

Aucun examen spécifique supplémentaire ne sera exigé dans le cadre de cette recherche, en plus de ce qui est effectué de façon courante lors de la prise en charge de tout patient atteint de VCP ou chez qui ce diagnostic est suspecté. Il n'y aura notamment aucune visite de suivi supplémentaire par rapport à votre suivi habituel, dans les années à venir. Nous recueillerons simplement les informations existantes dans votre dossier médical, qui sont notées par votre médecin, lors de vos visites de suivi à l'hôpital.

Vous n'aurez aucun examen supplémentaire de diagnostic ou de surveillance par rapport à votre suivi habituel, ni aucune modification de votre traitement.

Dans la recherche proposée, nous allons au moment du diagnostic de votre maladie :

- recueillir les données médicales concernant votre maladie
- prélever une quantité de sang supplémentaire (facultatif), à l'occasion du bilan biologique standard réalisé pour le diagnostic ou le suivi de votre maladie.

Tous les six mois, les nouvelles données nécessaires à la recherche seront collectées simplement à partir de votre dossier médical, tenu par votre médecin.

3) Quel est le déroulement de la recherche ?

S'agissant de la constitution d'une cohorte (groupe homogène de personnes choisi pour l'étude d'une pathologie), qui se veut pérenne (durable) par la suite, aucune durée maximale de recherche n'est fixée. Une première analyse des résultats de cette recherche est prévue en décembre 2013. Votre participation est donc souhaitée jusque là. Vous pourrez, cependant, sortir de la recherche à tout moment si vous le désirez, avant ou après la fin de l'année 2013, simplement en le demandant à votre médecin. Nous arrêterons alors de recueillir les données cliniques vous concernant, sans que cela n'affecte en quoi que ce soit votre prise en charge ou votre suivi par votre médecin.

Après la signature de votre formulaire de consentement, en même temps que la prise de sang qui est habituellement effectuée à l'occasion du bilan nécessaire au diagnostic et au traitement de votre maladie, un prélèvement de sang supplémentaire vous sera proposé : 7 ml pour constituer une sérothèque (recueil de sérum), 10 ml pour constituer une cellulothèque (recueil des cellules) et 10 ml pour constituer une DNATHèque (recueil d'ADN).

Les quantités supplémentaires de sang de 7 ml pour constituer la sérothèque et de 10 ml pour la cellulothèque seront également proposées en phase de rémission durable et en cas de rechute éventuelle de votre maladie.

Un prélèvement d'une quantité supplémentaire de 5 ml de sang (facultatif) sera proposé à 20 patients récemment diagnostiqués et encore non traités, pour l'étude de la fonction des cellules endothéliales cérébrales.

Toutes ces quantités supplémentaires de sang (sérothèque, cellulothèque, DNATHèque, étude de la fonction des cellules endothéliales) qui seront prélevées au moment des prises de sang faites dans le cadre du suivi habituel de votre maladie sont facultatives et vous pouvez participer à la recherche même si vous les refusez.

Pour les patients chez qui une biopsie cérébrale est prévue dans le cadre du diagnostic de la maladie, une relecture centralisée des lames (qui en général sont conservées dans le laboratoire de l'hôpital où elles ont été analysées la première fois) sera effectuée par le Pr. Gray, à l'Hôpital Lariboisière à Paris.

Il sera également proposé (facultatif) à ces patients de conserver un échantillon de tissu cérébral frais et congelé à partir de leur biopsie cérébrale, qui sera adressé dans le laboratoire d'Anatomie et de Cytologie-Pathologie du Pr. Gray, à l'Hôpital Lariboisière à Paris, afin de constituer une « banque de tissu cérébral », utile pour d'éventuelles recherches futures sur cette pathologie rare, qu'est la VCP.

Vous n'aurez pas d'autres quantités de sang supplémentaires prélevées pour la recherche, mais vous serez suivi régulièrement en consultation par votre médecin (au rythme habituel, puisqu'aucune date de visite n'est imposée dans le cadre de cette recherche). A l'occasion de ces consultations, prévues dans le cadre du suivi habituel de votre maladie, en moyenne tous les 6 mois, des données cliniques, biologiques, thérapeutiques, et éventuellement radiologiques et histologiques (si vous avez eu de nouvelles explorations radiologiques ou des biopsies) concernant votre maladie seront recueillies dans une base informatique, sécurisée, à laquelle seuls les médecins investigateurs de la recherche auront accès (aucune des données recueillies vous concernant ne seront transmises à des organismes tiers). Ces données correspondent aux résultats des examens qui sont faits de façon courante, selon les bonnes pratiques cliniques.

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

Votre participation à cette recherche n'implique aucune contrainte, si ce n'est celle d'accepter, éventuellement, d'avoir des quantités supplémentaires de sang prélevées, lors de vos bilans sanguins habituels, mais cela est sans obligation.

Les bénéfiques de cette recherche ne sont pas connus et dépendront du résultat des recherches effectuées. Les recherches génétiques (futurs) n'induisent pas de bénéfice immédiat, mais pourraient permettre de rechercher des gènes de susceptibilité à la maladie qui vous concerne.

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

- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Informer le médecin de la recherche de l'utilisation de tout médicament pendant la recherche
- Ne pas prendre part à un autre projet de recherche, sans en avoir parlé avec votre médecin
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

5) Quels sont les risques prévisibles de la recherche?

Les quantités de sang supplémentaires prélevées en même temps que les prises de sang qui seront faites dans le cadre du diagnostic ou du suivi de votre maladie, seront sans conséquence sur votre état de santé. La prise de sang peut exposer à des effets indésirables mineurs, comme un hématome (« bleu ») au point de ponction, rougeur, inconfort et saignement à l'endroit de la piqûre et plus exceptionnellement à un malaise, dit vagal.

Cette recherche ne présente aucun risque spécifique et n'aura aucune conséquence sur les choix thérapeutiques que pourraient faire les médecins qui vous suivent.

6) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?

Les prélèvements de sérum et les prélèvements d'ADN seront acheminés et conservés, au cours et après la fin de la recherche, dans un local dévolu à la conservation des prélèvements biologiques, localisés au sein du centre de Référence Maladies Rares à l'hôpital Cochin, sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon, dans une collection de prélèvements, qui existe déjà et qui est déjà déclarée.

Ces prélèvements pourraient permettre d'établir ou d'affiner le diagnostic et d'adapter votre traitement. Ils pourront être utilisés, même dans plusieurs dizaines d'années, pour mener d'autres recherches dans le domaine des vascularites.

L'ADN, qui sera conservé, permettra de rechercher des gènes de susceptibilité à la maladie qui vous concerne.

Actuellement, il y a des arguments pour penser que la cause de votre maladie peut être en partie liée à des facteurs génétiques. Ces facteurs sont mal connus et sont l'objet de recherches et c'est à ce titre que nous vous proposons de participer à celles-ci en faisant un don de sang.

Ces études peuvent s'étendre sur plusieurs années ; les prélèvements de sang et ses dérivés biologiques seront donc conservés dans une banque de sérum, de cellules et d'ADN.

Les études génétiques seront faites dans le laboratoire de Génétique et Physiopathologie de Maladies Inflammatoires et Musculaires CHU Cochin Port Royal à Paris.

Les lignées lymphoblastoïdes, établies à partir des cellules seront conservées dans l'azote liquide, dans une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein de la banque de Cellules, située au Pavillon Cassini, sous la responsabilité du Pr Jamel Chelly. Les lignées lymphoblastoïdes sont des lignées de cellules jeunes du sang (des lymphocytes, sous-groupe de globules blancs) isolée du sang et qui peuvent ensuite être cultivées en laboratoire et répliquées plusieurs fois, permettant ainsi facilement d'étudier leurs fonctions et caractéristiques et/ou l'influence de différentes stimulations externes (médicament, protéines etc).

Après la relecture centralisée des biopsies cérébrales, à la fin de la recherche, les lames de biopsies seront rendues à votre hôpital.

Les échantillons de tissu cérébral, frais et congelés seront conservés dans le laboratoire d'Anatomie et de Cytologie-Pathologie, à l'hôpital Lariboisière, à Paris, sous la responsabilité du Pr Françoise Gray, dans une banque de tissu cérébral, qui existe déjà au sein de ce laboratoire. Ces échantillons pourront être utilisés pour effectuer d'autres recherches immunohistochimiques, biochimiques ou génétiques.

La quantité supplémentaire de 5ml de sang prélevée pour l'étude de la fonction des cellules endothéliales sera immédiatement acheminée et analysée à l'unité INSERM U1016 du Pr Pierre-Olivier Couraud à l'Institut Cochin à Paris. La quantité de sang restante après analyse sera détruite à la fin de la recherche.

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

8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Votre accord ou votre refus de participation à cette recherche ne modifiera en rien les modalités de votre prise en charge. Dans les deux cas, vous serez suivi par votre médecin, selon les modalités habituelles prévues dans le cadre de la surveillance de votre maladie.

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

Si vous prenez part à cette recherche, vous êtes libre de ne plus y participer, sans obligation d'en donner la raison et sans que cela n'affecte votre prise en charge. Vous continuerez à bénéficier du suivi habituel par votre médecin.

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

Dans le cadre de la recherche à laquelle l'AP-HP vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre 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 (cliniques, biologiques, thérapeutiques, radiologiques et histologiques) concernant votre maladie et certaines données relatives à vos habitudes de vie (ville de résidence, tabagisme et exposition à des toxiques par exemple), ainsi que dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques et votre activité professionnelle seront transmises au gestionnaire de la recherche ou aux personnes ou sociétés savantes agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et les initiales de vos nom et prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises si elles le demandent, dans le cadre du suivi ou d'un contrôle de qualité du déroulement de la recherche, mais à aucun autre organisme.

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 obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France I pour cette recherche le 28 mars 2011.

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.

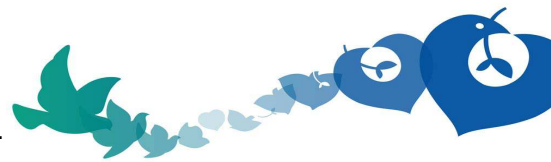
Vous pouvez retirer votre consentement, à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement, ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi par la 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^{me}, M^{lle}, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom).....

Assisté par mon curateur, le cas échéant (rayer la mention si non applicable)

M^{me}, M^{lle}, M. (rayer les mentions inutiles) (nom, prénom)

accepte librement de participer à la recherche intitulée « Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients atteints de vascularite cérébrale primitive : Etude de la démarche diagnostique et thérapeutique et recherche d'anomalies de la fonction des cellules endothéliales cérébrales (COVAC') » 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 du 22/03/2011 (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 jusqu'en décembre 2013 au minimum et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant cette date, sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- j'ai été informé(e) que mes échantillons sanguins (sérum, cellules et ADN), prélevés dans le cadre de cette recherche, seront conservés dans des collections qui existent déjà et qui sont déclarées et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur la physiopathogénie (étude des causes et mécanismes) des VCP,
- je peux demander à tout moment la destruction de mes prélèvements,
- 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

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Le cas échéant, Signature du curateur (rayer la mention si non applicable)

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour la génétique (études futures éventuelles)

J'accepte le prélèvement à des fins d'analyse de mes caractéristiques génétiques, dans le cadre des vascularites cérébrales.

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 gestionnaire de la recherche 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 gestionnaire de la recherche.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Le cas échéant, signature du curateur (rayer la mention si non applicable)

Nom Prénom :

Date :

Signature :