



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 LE TUTEUR
DES PATIENTS INCLUS DE MANIERE PROSPECTIVE**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

En raison de la mise sous protection juridique de Mme, Melle, M. (rayer les mentions inutiles) (Nom, prénom)
.....et conformément à la loi, c'est à vous que
nous demandons l'autorisation pour sa participation à la recherche.

Le Docteur..... (Nom, prénom), exerçant à l'hôpital
propose à la personne que vous représentez, de participer à une recherche concernant sa maladie.

Il est important de lire attentivement cette note d'information, avant de prendre votre décision; n'hésitez pas à demander des
explications. Nous vous précisons que vous êtes en droit d'accepter ou non la participation de cette personne à cette
recherche et que votre acceptation est volontaire.

Si vous donnez votre accord pour la participation de cette personne, 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 les
soins et qu'elle ne modifie pas la prise en charge habituelle des patients.

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 seront ceux qui sont prescrits habituellement.

En effet, aucun médicament ne sera évalué dans le cadre de cette recherche. La personne que vous représentez sera traitée
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 du 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 au suivi habituel, dans les années à venir. Nous recueillerons simplement les informations existantes dans le dossier médical, qui sont notées par le médecin, lors des visites de suivi à l'hôpital.

Il n'y aura aucun examen supplémentaire de diagnostic ou de surveillance par rapport au suivi habituel, ni aucune modification de 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. La participation de la personne que vous représentez est donc souhaitée jusque là. La personne que vous représentez pourra, cependant, sortir de la recherche à tout moment si elle le désire, avant ou après la fin de l'année 2013, simplement en le demandant à son médecin. Nous arrêterons alors de recueillir les données cliniques la concernant, sans que cela n'affecte en quoi que ce soit sa prise en charge ou son suivi par son médecin.

Après la signature du 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 sa maladie, un prélèvement de sang supplémentaire lui 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 une sérothèque et de 10 ml pour une cellulothèque seront également proposées en phase de rémission durable et en cas de rechute éventuelle de la maladie (facultatif).

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 de prises de sang faites dans le cadre du suivi habituel de sa maladie, sont facultatives et la personne que vous représentez pourra participer à la recherche même si elle les refuse.

Pour les patients chez qui une biopsie cérébrale est prévue dans le cadre du diagnostic de leur maladie, une relecture centralisée des lames 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.

La personne que vous représentez n'aura pas d'autres quantités de sang supplémentaires prélevées pour la recherche, mais elle sera suivie régulièrement en consultation par son 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 sa maladie, en moyenne tous les 6 mois, des données cliniques, biologiques, thérapeutiques, et éventuellement radiologiques et histologiques (si elle a eu de nouvelles explorations radiologiques ou des biopsies) concernant sa maladie seront recueillies dans une base informatique, sécurisée et à laquelle seuls les médecins investigateurs de la recherche auront accès (aucune des données recueillies la 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 la participation de la personne que vous représentez ?

Sa 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 ses bilans sanguins habituels, mais cela est sans obligation.

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

Si vous acceptez que la personne que vous représentez participe à cette recherche, elle devra respecter les points suivants :

- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter le médecin qui la suit 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 le médecin qui la suit
- 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 sa maladie, seront sans conséquence sur son 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 la 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 son traitement. Ils pourront être utilisés, même dans plusieurs dizaines d'années, pour mener d'autres études dans le domaine des vascularites.

L'ADN, qui sera conservé, permettra de rechercher des gènes de susceptibilité à la maladie qui la 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 lui 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 l'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 suit la personne que vous représentez dans le cadre de la recherche, la destruction de ses prélèvements biologiques ou de vous opposer, pour la personne que vous représentez, à toute utilisation ultérieure.

8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Votre accord ou votre refus de participation à cette recherche, pour la personne que vous représentez, ne modifieront en rien les modalités de sa prise en charge.

Dans les deux cas, elle sera suivie par son médecin, selon les modalités habituelles prévues dans le cadre de la surveillance de sa maladie.

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

Si la personne que vous représentez prend part à cette recherche, elle sera libre de ne plus y participer, sans obligation d'en donner la raison et sans que cela n'affecte sa prise en charge. Elle continuera à bénéficier du suivi habituel par son médecin.

10) Si la personne participe, que vont devenir ses données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche à laquelle l'AP-HP propose à cette personne de participer, un traitement de ses 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 lui a été présenté.

A cette fin, ses données médicales (cliniques, biologiques, thérapeutiques, radiologiques et histologiques) et certaines données relatives à ses 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, ses origines ethniques et son 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 son nom et de son 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 ses droits ?

Votre acceptation de participation à cette recherche pour la personne que vous représentez est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements qu'elle est en droit d'attendre.

La personne que vous représentez pourra tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui la suit.

Vous pouvez retirer votre consentement à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de son traitement, ni la qualité des soins qui lui seront fournis et sans conséquence sur la relation avec son médecin. A l'issue de ce retrait, elle pourra être suivie 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 son identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales, concernant cette personne, en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Son dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de son 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, la personne que vous représentez pourra être informée des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui la suit dans le cadre de cette recherche.

Si vous acceptez que la personne que vous représentez participe à la recherche, après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec son 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).....
accepte librement et volontairement, en qualité de représentant légal, que Me, Mlle, M. (rayer les mentions inutiles) (nom, prénom)

participe 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'a été 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 la participation de la personne que je représente 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 mon accord de participation est libre et que je pourrai interrompre à tout moment la participation de la personne que je représente, sans qu'elle encoure la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui lui seront prodigués. J'indiquerai alors au médecin qui la suit, si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient utilisées,
- je suis conscient(e) que sa participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin,
- avant de donner mon accord de participation à cette recherche pour la personne que je représente, celle-ci a 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, la personne que je représente, doit être affiliée 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 sa participation à cette recherche durera jusqu'en décembre 2013 au minimum et que cela implique qu'elle ne pourra pas envisager de participer à une autre recherche avant cette date, sans en informer le médecin qui la suit pour la recherche,
- j'ai été informé(e) que ses 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 ses prélèvements,
- mon consentement ne décharge en rien le médecin qui la suit dans le cadre de la recherche, ni l'AP-HP, de l'ensemble de leurs responsabilités et elle conserve tous ses droits garantis par la loi.

Une information de l'intéressé(e) doit également être effectuée, adaptée à sa capacité de compréhension et son état. Son adhésion pour la participation à cette recherche est sollicitée et il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son acceptation. Les deux personnes qui signent ce document attestent que c'est bien le cas.

Signature du représentant légal

Nom Prénom :

Qualité (tuteur, conseil de famille, juge des tutelles) :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour la génétique (études futures éventuelles)

J'accepte le prélèvement à des fins d'analyse de ses 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 la suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le gestionnaire de la recherche.

Signature du représentant légal

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Signature du médecin

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 4 exemplaires, dont l'original doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis au tuteur, le troisième transmis au gestionnaire de la recherche sous enveloppe scellée à la fin de la recherche et le quatrième envoyé à la banque de cellules, à l'hôpital Cochin pour l'établissement des lignées lymphoblastoïdes.