

**Note d'information pour une personne adulte participant à une
recherche biomédicale**

« CHUSPAN 2 »

Nouvelle stratégie de traitement de la polyangéite microscopique,
de la périartérite noueuse et du syndrome
de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic.
Etude prospective multicentrique randomisée en double aveugle.

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une étude clinique et thérapeutique qui s'appelle CHUSPAN 2 et qui concerne la maladie dont vous êtes atteint. Il peut s'agir soit d'un syndrome de Churg et Strauss, soit d'une périartérite noueuse, soit d'une polyangéite microscopique, dans une forme dite « sans facteur de mauvais pronostic » (ne touchant pas le système nerveux central ou le cœur, et sans manifestation grave rénale ou digestive).

Afin de vous permettre de décider si vous acceptez de participer ou non à cette étude, voici quelques informations concernant ces maladies et leurs traitements.

Ces maladies sont des vascularites, c'est à dire des maladies inflammatoires des vaisseaux. Cette inflammation peut se développer dans n'importe quel organe du corps. Cependant, elle touche préférentiellement les nerfs périphériques, la peau, les articulations, le tube digestif et/ou les poumons. C'est lorsque plusieurs organes sont atteints que l'on parle de forme systémique de la maladie. Des signes dits 'généraux' accompagnent souvent ces formes, notamment de la fièvre, des douleurs articulaires et/ou musculaire, une fatigue générale voire un amaigrissement de plusieurs kilos. La cause de ces maladies reste inconnue. Cependant, quelle que soit la forme de la maladie, de nombreux arguments sont en faveur d'un dérèglement du système immunitaire.

La gravité potentielle de ces maladies justifie l'utilisation de traitements destinés à corriger, du moins à moduler, ce dérèglement du système immunitaire : les corticoïdes (dérivés de la cortisone), et si nécessaire un médicament immunosuppresseur plus puissant. Dans les formes considérées comme étant les plus diffuses, soit d'emblée, soit si la maladie s'aggrave (atteinte rénale avancée, atteinte cardiaque, neurologique centrale, cérébrale, ou digestive grave), l'association de cortisone et d'un immunosuppresseur est obligatoire et a fait la preuve de son efficacité. L'immunosuppresseur le plus prescrit actuellement pour contrôler ces formes les plus diffuses de maladie est le cyclophosphamide (Endoxan®), administré en perfusions intraveineuses.

Dans les formes de la maladie moins graves, et dont vous êtes atteint, un traitement est tout de même indispensable, mais moins fort. Nous avons montré dans une précédente étude qu'un traitement par corticoïdes seuls pendant plusieurs mois (10 à 12 mois, selon votre poids) est efficace dans 60 à 70% des cas pour contrôler la maladie. **Nous souhaitons maintenant comparer ce traitement par corticoïdes seuls, à un autre traitement associant des corticoïdes (aux mêmes doses) et un immunosuppresseur, l'azathioprine (IMUREL®), pendant 12 mois.** Le cyclophosphamide, plus puissant que l'azathioprine, a déjà été prescrit en association aux corticoïdes dans ces formes les moins graves, permettant d'obtenir un taux de guérison allant jusqu'à 85%, mais avec des effets secondaires beaucoup trop fréquents

Paraphe patient

Paraphe investigateur

en regard des bons résultats obtenus avec la corticothérapie seule. Le cyclophosphamide n'est donc utilisé que si les corticoïdes ne permettent pas d'obtenir la guérison.

L'azathioprine est considéré comme nettement moins toxique que le cyclophosphamide et il est plus facile à prendre (comprimés), mais son efficacité n'a pas encore été évaluée dans cette indication.

C'est justement le but de cette étude CHUSPAN 2, d'étudier s'il y a ou non un bénéfice à rajouter cet immunosuppresseur au traitement par corticoïdes.

Le choix entre chacun des 2 types de traitement sera fait par un tirage au sort. Vous recevrez donc, en plus du traitement par corticoïdes prescrit par votre médecin, des comprimés qui contiennent soit de l'azathioprine, soit un placebo, c'est-à-dire des comprimés d'aspect identique à celui de l'azathioprine, mais ne contenant pas le médicament actif. Cette utilisation du placebo est justifiée par le fait que, à ce jour, l'intérêt d'un traitement par azathioprine en association à la corticothérapie n'est pas démontré. Lorsque l'on prend un médicament, quel qu'il soit, des effets non prévisibles, et non expliqués par l'action du principe actif contenu dans le médicament, peuvent survenir, soit bénéfiques (effet placebo), soit indésirables (effet nocebo). Il est donc facile d'imaginer que certains patients, lorsqu'ils prennent 2 médicaments au lieu d'un seul, puissent ressentir d'avantage d'effets, non liés à l'action reconnue du principe actif du médicament, par exemple des maux de tête, des nausées ou de l'angoisse, ou, à l'inverse, qu'ils se sentent en meilleure forme physique parce qu'ayant le sentiment d'être traités « plus fort ». Ni vous, ni votre médecin ne sauront jusqu'à la fin de l'étude si vous recevez l'azathioprine ou le placebo. C'est ce que l'on appelle le « double aveugle ».

Durée de la recherche et durée de votre participation

La durée totale de l'étude est de 5 ans. La durée de votre participation sera de 2 ans : 1 an de traitement puis 1 an de suivi.

Votre participation est volontaire. Vous avez un délai de réflexion de 15 jours au maximum avant de donner votre réponse quant à votre participation, délai durant lequel vous recevrez un traitement par corticostéroïdes, nécessaire dans tous les cas. Vous êtes bien sûr, libre de ne pas participer à cette étude. Vous aurez le droit de vous retirer de celle-ci à tout moment sans avoir à en préciser les raisons, si vous en exprimez le désir. Votre décision ne modifiera en rien la qualité de soins qui vous seront prodigués.

Les bénéfices attendus :

L'association d'emblée de corticoïdes et d'azathioprine pourrait réduire d'au moins 25% le taux d'échecs, de rechutes et/ou de corticodépendance au long cours des patients atteints de syndrome de Churg et Strauss, ou d'une périartérite noueuse, ou d'une polyangéite microscopique sans facteur de mauvais pronostic, par rapport au traitement classique actuel par corticoïdes seuls.

Les autres paramètres pourraient en conséquence être également améliorés : qualité de vie, diminution du recours aux soins liés à l'activité persistante de la maladie, réduction des séquelles. Cette association d'emblée pourrait réduire la corticodépendance et la dose cumulée de corticoïdes dans le bras testé, impliquant une possible réduction du taux d'effets secondaires liés à la corticothérapie prolongée.

Paraphe patient

Paraphe investigateur

Les contraintes et les risques prévisibles :

Un des effets secondaires possibles de l'azathioprine est une baisse des globules blancs qui peut donc favoriser les infections. Aussi votre médecin vous proposera peut-être (en fonction de vos antécédents et des résultats de vos prises de sang) des traitements préventifs pour éviter certaines infections. Il peut aussi entraîner une baisse du nombre de globules rouge (anémie) ou des plaquettes, qui nécessitent aussi de surveiller régulièrement vos prises de sang pour adapter la dose du traitement. L'azathioprine peut aussi entraîner un arrêt des règles qui peut être définitif chez les femmes proches de la ménopause. Une baisse transitoire de la fertilité est habituellement observée durant la maladie elle-même. Plus rarement, peuvent survenir des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), des perturbations du bilan hépatique (réversibles à l'arrêt du traitement), des réactions d'hypersensibilité (frissons, myalgies, éruption cutanée, pancréatite, pneumopathie).

Les corticoïdes peuvent entraîner de manière transitoire une prise de poids, une hypertension artérielle, une augmentation du taux de sucre dans le sang, voire un authentique diabète, et peuvent être responsables d'une décalcification des os. Il est donc nécessaire de suivre un régime sans sel et sans sucre rapide. Une diététicienne pourra vous donner les conseils et les astuces nécessaires dans ce sens. Certains des effets secondaires liés à la cortisone peuvent également être réduits dans leur nombre et leur gravité par des mesures et des traitements associés, dits adjuvants, que vous prescrira votre médecin.

Calendrier des consultations

Ces traitements nécessitent une surveillance précise et régulière, afin de juger de leur efficacité, de leur tolérance et à dépister le plus rapidement possible toute nouvelle manifestation ou rechute de votre maladie qui imposerait de modifier votre traitement, comme pour tous les patients ayant la même maladie que la votre.

Vous serez donc invité à vous présenter périodiquement à des dates qui vous seront données par votre médecin en hospitalisation ou/puis en consultation. Ces consultations sont prévues au rythme habituel de suivi des patients atteints de votre maladie. Elles seront mensuelles au début puis à peu près trimestrielles (J1, J15, J30, M3, M6, M9, M12, M18 et M24). L'étude en elle-même se termine après ces 2 années (1 an de traitement puis 1 an de suivi), mais vous devrez ensuite, comme habituellement au cours de ces maladies, être revu par votre médecin au minimum tous les 6 mois, pendant 5 ans au moins. En pratique, aucune consultation supplémentaire liée au protocole ne vous est donc demandée, par rapport au suivi habituel.

Au moment de votre visite J15, un carnet vous sera confié, contenant les 3 questionnaires suivants : un questionnaire de qualité de vie appelé SF36, une échelle d'évaluation de l'autonomie appelée HAQ et un questionnaire d'évaluation des activités de la vie quotidienne appelé ADL. Ces 3 questionnaires seront à remplir par vous même aux dates des consultations suivantes : à l'inclusion puis à J30, M3, M6, M12 et M24.

Vous serez chargé de renvoyer ces questionnaires après remplissage au centre de gestion de l'étude, à l'hôpital Cochin, grâce à des enveloppes T fournies avec votre carnet.

Des prélèvements sanguins (tubes de 5 ml), qui seront mis en sérothèque, pour une étude immunologique ultérieure, seront effectués au moment de votre inclusion dans l'étude, ainsi qu'à la rémission de votre maladie, puis en cas de rechute. Ces prélèvements sont tous facultatifs et auront lieu au maximum à 3 reprises, sans risque supplémentaire pour vous puisqu'il s'agit de simples prises de sang effectuées à l'occasion des bilans nécessaires au suivi et au traitement de votre maladie.

Paraphe patient

Paraphe investigateur

Le sang sera prélevé sur un tube EDTA de 5 ml, centrifugé, avec extraction du sérum et sera conservé à -80°C par le centre investigateur qui vous a inclus. Ce prélèvement sera par la suite acheminé et conservé au laboratoire d'immunologie clinique du Pr. Mouthon à l'hôpital Cochin, pendant une durée de 15 ans pour effectuer des recherches dans le domaine des vascularites (dosage d'anticorps divers, etc... dans le cadre de travaux de recherche futurs) afin de permettre d'établir ou d'affiner le diagnostic, et d'adapter votre traitement.

Vous pourrez ainsi être amené à recevoir ultérieurement un nouveau formulaire d'information et de consentement pour une étude biologique nouvelle, qu'il faudra signer, si vous êtes d'accord, pour que l'on utilise ce prélèvement sanguin qui a été stocké.

Des recherches génétiques (facultatives) sont également possibles (vous en serez obligatoirement informé par votre médecin et devrez signer un consentement spécifique si vous acceptez de participer à ces études génétiques).

Vous pouvez bien entendu vous opposer à l'utilisation de ces prélèvements pour la recherche. Dans ce cas, nous vous demandons de nous le faire savoir dès que possible, étant précisé que vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision.

Bien entendu, cette décision n'aura aucune conséquence sur les soins que vous recevrez dans notre hôpital.

Votre participation à cette recherche implique que vous ne pourrez pas participer à une autre recherche interventionnelle pendant toute la durée de votre participation, soit pendant une durée de 24 mois. Vous pourrez par contre participer à d'autres études observationnelles ou biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole (études 'ancillaires', biothèques, sérothèques, génothèques notamment).

A l'issue de l'étude, vous continuerez à être suivi de façon régulière comme c'est le cas pour tous les patients atteints de la même maladie que la votre. En cas de rechute ou d'arrêt prématuré du traitement pour effet secondaire, ou autre événement (par exemple si vous souhaitez arrêter l'étude de vous-même), vous continuerez à être suivi de façon régulière par votre médecin habituel de votre choix, selon les modalités correspondant aux recommandations actuelles en France.

Pour pouvoir participer à cette recherche, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou en bénéficiaire.

Paraphe patient

Paraphe investigateur

**Dispositions à caractère technique ou réglementaire obligatoires
dans les recherches biomédicales dont l'AP-HP est promoteur**

Votre participation à cette recherche biomédicale n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou en bénéficier.

L'Assistance publique - hôpitaux de Paris, qui organise cette recherche biomédicale en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie Gerling France, dont l'adresse est 111 rue de Longchamp, 75116 Paris, par l'intermédiaire de BIOMEDIC INSURE (02 97 69 19 19) courtier en assurances.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile-de-France III le 20/11/2007 ainsi que l'autorisation préalable de l'autorité de santé.

Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l'Assistance publique - hôpitaux de Paris 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 vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie ainsi que, dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, vos origines ethniques seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales (première lettre du nom et première lettre du prénom). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités de l'Assistance publique – hôpitaux de Paris. Conformément aux dispositions de la 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.

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.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le document préparé à cet effet.

Paraphe patient

Paraphe investigateur

Formulaire de Consentement de participation à une recherche biomédicale

« CHUSPAN 2 »

Nouvelle stratégie de traitement de la Polyangéite microscopique, de la périartérite noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic
Etude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle

Je soussigné(e) M^{me}, M^{lle}, M. (*rayez les mentions inutiles*) (*nom, prénom*)
.....demeurant.....

.....
**accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée
«CHUSPAN 2 : Nouvelle stratégie de traitement de la Polyangéite microscopique, de la périartérite
noueuse et du syndrome de Churg-Strauss sans facteur de mauvais pronostic. Etude prospective,
multicentrique, randomisée en double aveugle.»** dont l'Assistance publique-hôpitaux de Paris est le
promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur (*nom, prénom, téléphone*)
..... ;

médecin investigateur dans cette recherche.

Etant entendu que :

- le médecin investigateur, qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche,
- avant de participer à cette recherche j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués,
- je pourrai avoir communication par le médecin investigateur au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant ma santé, qu'il détient,
- j'ai bien compris dans le formulaire d'information qui m'a été remis que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas,
- je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité mais je m'engage dans ce cas à en informer le médecin investigateur. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec ce médecin,
- si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin investigateur des résultats globaux de cette recherche,
- mon consentement ne décharge en rien le médecin investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- Ma participation à cette recherche implique que je ne pourrai pas participer à une autre recherche interventionnelle pendant une durée de 24 mois. Je pourrai par contre participer à d'autres études observationnelles ou biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole (études 'ancillaires', biothèques, sérothèques, génothèques notamment).

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 (art. 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.

Fait à _____, le :

Signature

Signature du médecin investigateur qui atteste avoir pleinement expliqué à la personne signataire le but, les modalités ainsi que les risques potentiels de la recherche.

Date : _____ Signature

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, le second remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.