

Titre complet de recherche :
Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q traités par chimiothérapie (essai POLCA)

**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

Madame, Monsieur,

Le Docteur.....(nom, prénom), votre médecin, 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 ?

Vous êtes atteint d'une tumeur oligodendrogiale anaplasique avec codélétion 1p/19q. Ce diagnostic a été confirmé par une relecture histologique et une analyse moléculaire réalisées dans le cadre du réseau national POLA. Le réseau POLA est un réseau de soins dédié à l'amélioration du diagnostic et du traitement du type de tumeur dont vous êtes atteint(e).

La codélétion 1p/19q correspond à une perte d'une partie du chromosome 1 et d'une partie du chromosome 19 dans votre tumeur. C'est un marqueur de bonne sensibilité à la chimiothérapie et un marqueur de bon pronostic.

Actuellement, le traitement recommandé (considéré comme le traitement standard) pour votre tumeur repose sur la réalisation d'une radiothérapie, suivie de 6 cycles d'une chimiothérapie appelée PCV. Cette chimiothérapie associe trois médicaments : la Procarbazine, le CCNU et la Vincristine.

L'objectif de cette recherche est de montrer qu'un traitement par chimiothérapie seule serait tout aussi efficace qu'un traitement associant radiothérapie et chimiothérapie, tout en limitant le risque d'effets secondaires cognitifs.

2) En quoi consiste la recherche ?

Le type de tumeur dont vous êtes atteint est sensible à la chimiothérapie.

Les questions que nous nous posons désormais sont de savoir :

- Si un traitement initial avec uniquement de la chimiothérapie par PCV, sans radiothérapie, ne serait pas tout aussi efficace que le traitement standard (radiothérapie puis chimiothérapie par PCV)
- Si le traitement de chimiothérapie par PCV, sans radiothérapie ne diminuerait pas le risque d'effets secondaires potentiels liés à la radiothérapie.

Parmi les effets secondaires de la radiothérapie figurent entre autres, le risque de troubles cognitifs (par exemple, diminution des capacités d'attention et de concentration, diminution des capacités de mémoire). Avec les nouvelles techniques d'irradiation le risque de survenue de ces troubles est considéré comme faible. Néanmoins, chez certains patients, lorsqu'ils surviennent (en général plusieurs années après la radiothérapie), ces troubles peuvent être durables et perturber le déroulement de la vie quotidienne.

Deux groupes de traitements seront comparés. Le premier groupe appelé groupe contrôle sera traité par chimiothérapie et radiothérapie, qui est le traitement standard actuellement. Le second groupe appelé groupe expérimental ne sera traité que par chimiothérapie.

Votre affectation à l'un ou à l'autre groupe se fera par randomisation. La randomisation permet l'attribution aléatoire dans l'un des deux groupes, à l'aide d'un programme informatique. Ni vous-même ni vos médecins n'aurez une influence sur votre affectation à un des groupes de traitement.

Au total, il est prévu que 280 patients participent à cet essai clinique. Cette étude ne concerne aucun produit expérimental: la radiothérapie et la chimiothérapie par PCV sont réalisées en routine.

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

Les bilans neuropsychologiques sont les seuls actes ajoutés par la recherche. Les autres examens ou traitements sont réalisés habituellement lors de la prise en charge de cette pathologie. Nous utiliserons des données issues de ces examens/traitements pour la recherche.

Examens

Vous aurez un bilan neuropsychologique complet avant de commencer le traitement. Ce bilan, d'une durée de 1 heure 30 environ étudiera le fonctionnement de votre mémoire, de votre langage, de vos capacités de concentration et d'attention. Il sera répété tous les ans pendant toute la durée de l'étude.

Une IRM sera également réalisée avant tout traitement pour servir de référence au suivi. Cet examen sera réalisé à nouveau lors des visites de suivi.

Des bilans sanguins réguliers seront réalisés pendant le traitement pour s'assurer de votre tolérance de la chimiothérapie (au minimum avant chaque prise de médicament pendant chaque cycle de chimiothérapie et quatre semaines après la radiothérapie si vous êtes dans le groupe contrôle).

Traitements

En fonction de votre capital veineux, votre médecin pourra vous proposer de mettre en place un site implantable pour réaliser les perfusions de chimiothérapie. Le protocole de chimiothérapie par PCV est celui préconisé actuellement pour votre pathologie.

Les mêmes modalités de chimiothérapie seront appliquées dans les 2 groupes de traitement.

Chaque cycle de chimiothérapie dure 6 semaines et comporte :

- du CCNU (Bélostine®) qui est administré le 1^{er} jour (gélules prises au domicile ou en hospitalisation de jour),
- de la Procarbazine (Natulan®) qui est administré du 8^{ème} au 21^{ème} jour (gélules prises au domicile)
- de la Vincristine (Oncovin®) qui est administré le 8^{ème} et le 29^{ème} jour (perfusion réalisée en hospitalisation de jour).

Chaque nouveau cycle est débuté 42 jours après le 1^{er} jour du cycle précédent.

L'objectif est de réaliser 6 cycles de chimiothérapie si les prises de sang le permettent, soit une durée totale de traitement de 9 mois environ (6 fois 6 semaines).

	J1	J8 → J21	J29	J42 = J1
Bélostine (prise orale)	X domicile			X domicile
Natulan (prise orale)		X domicile		
Vincristine (Perfusion intraveineuse)		X HDJ	X HDJ	

Tableau 1 : Modalités de prise du traitement de chimiothérapie par PCV (HDJ : hôpital de jour)

Pour les patients appartenant au groupe contrôle, qui seront traités par radiothérapie et chimiothérapie par PCV, le traitement débute par une radiothérapie cérébrale. Cette radiothérapie dure 6 semaines (33 séances, 1 fois par jour, 5 jours par semaine) Vous vous rendez à l'hôpital chaque jour de la semaine pour y recevoir le traitement. Durant cette période, vous serez examiné(e) chaque semaine par votre médecin. La chimiothérapie débutera 4 à 6 semaines après la fin de la radiothérapie.

Les patients appartenant au groupe expérimental seront traités par chimiothérapie seule. En cas de reprise évolutive de la tumeur, les patients qui n'auront reçu que de la chimiothérapie pourront recevoir de la radiothérapie.

Suivi

Le suivi (en consultation de neurologie, de neurochirurgie, d'oncologie ou de radiothérapie) aura lieu tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois. Une IRM cérébrale sera réalisée à la même fréquence avant chacune de ces consultations. Le suivi par le médecin référent pourra être plus fréquent si ce dernier l'estime nécessaire. Lors des visites de suivi vous serez interrogé et examiné par votre médecin. On vous demandera également de remplir régulièrement un questionnaire sur vos activités quotidiennes et votre qualité de vie.

	Visite inclusion	Période traitement							Suivi
		Radiothérapie	PCV cycle 1	PCV cycle 2	PCV cycle 3	PCV cycle 4	PCV cycle 5	PCV cycle 6	
Examen médical	X	X	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois)
Examen sanguin	X		X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	X (avant le J1, J8, J29)	
IRM cérébrale	X		X (avant le J1)		X (avant le J1)			X (avant le J1)	X (Tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois)
Bilan neuropsychologique	R								R (1 fois par an)
Auto-questionnaires de qualité de vie	R		R		R			R	R (1 fois par an)

Tableau 2 : Calendrier de surveillance avant, pendant et après la réalisation du traitement X : dans le cadre des soins, R : dans la cadre de la recherche

Durée de l'étude

Cette recherche est prévue pour durer 9 ans (108 mois), vous serez suivi pendant toute la durée de l'étude.

4) Quels sont les contraintes liées à votre participation ?

Si vous acceptez de participer, 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 ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse,...).
- Pendant la phase de chimiothérapie, nous vous demandons de ne pas participer à une autre recherche. Pendant la phase de suivi, vous pourrez prendre part à un autre projet avec l'accord de votre médecin.
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

5) Quels sont les risques prévisibles :

- La radiothérapie

Elle est le plus souvent bien tolérée. Elle entraîne cependant une perte des cheveux (qui est le plus souvent temporaire mais qui peut être dans certains cas permanente) et elle peut provoquer une rougeur ou une sensibilité de la zone cutanée irradiée, des troubles auditifs passagers, de la fatigue, des troubles de la concentration, une sécheresse buccale et une aggravation temporaire des symptômes de la tumeur cérébrale, tels que les céphalées, les crises convulsives ou la faiblesse. Ainsi, votre médecin pourrait être amené à vous prescrire des corticoïdes afin d'atténuer les effets de la radiothérapie.

- La chimiothérapie par PCV

Elle est le plus souvent bien tolérée. Elle peut cependant provoquer des nausées et/ou des vomissements, surtout lors de la prise de la Belustine® et/ou du Natulan®. Votre médecin vous prescrira dans ce cas un médicament pour éviter ces symptômes.

Le traitement par PCV peut induire une perturbation dans la moelle osseuse, qui peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs et/ou de plaquettes, et une anémie (diminution de l'hémoglobine). Pour dépister ces effets, des prises de sang seront réalisées régulièrement. En cas de diminution importante du nombre de globules blancs, vous pourriez être plus vulnérables aux infections. En cas de fièvre, d'hémorragies (saignements) ou d'autres troubles physiques pendant le traitement, vous devrez contacter votre médecin référent qui s'assurera que vous recevrez le traitement approprié (transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, administration d'antibiotiques par exemple).

Parmi les autres effets secondaires associés à la chimiothérapie par PCV figurent les symptômes suivants : fatigue, anorexie, douleurs abdominales, constipation, diarrhées, stomatite, essoufflement, toxicité pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire, élévation des enzymes hépatiques, chute des cheveux, somnolence, confusion, hallucinations.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le Natulan®, sous la forme d'une éruption cutanée à type d'urticaire, prurigineux, parfois associée à des douleurs articulaires et nécessitant l'interruption de ce traitement.

L'administration d'Oncovin® peut favoriser la survenue d'une neuropathie périphérique, se manifestant par des sensations anormales des extrémités des membres pouvant nécessiter l'interruption de ce traitement.

Si ces réactions sont graves, le traitement pourrait être arrêté. Une amélioration des effets secondaires est généralement constatée à l'arrêt du traitement.

Pour éviter toute interaction médicamenteuse éventuelle, vous devrez consulter votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout nouveau médicament, y compris les médicaments en vente libre (délivrés sans ordonnance).

Risques affectant la reproduction/grossesse :

Vous ne pouvez pas débuter de grossesse pendant votre traitement : en effet, les médicaments peuvent avoir une influence sur l'enfant à naître. Vous devez accepter d'utiliser une méthode contraceptive pendant toute la durée de traitement et jusqu'à 6 mois après avoir reçu la dernière dose de médicament, y compris si vous êtes un patient de sexe masculin et que votre partenaire est en âge de procréer. Veuillez consulter votre médecin pour savoir quelles méthodes contraceptives utiliser. Toute femme en âge de procréer doit subir un test de grossesse avant d'être incluse dans l'étude. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant leur durée de traitement. .

La chimiothérapie par PCV est susceptible d'être à l'origine de difficultés de conception chez la femme comme chez l'homme, même après la fin du traitement. Veuillez consulter votre médecin pour savoir quelles méthodes utiliser pour préserver votre fertilité.

6) Que vont devenir les prélèvements effectués ?

Par ailleurs un échantillon du prélèvement réalisé pendant l'opération chirurgicale sera utilisé à visée de recherche.

Si vous l'acceptez, afin de compléter cette analyse, un prélèvement de sang (10 ml) sera également réalisé. Les risques physiques associés au don d'échantillon sanguin sont les mêmes que ceux associés à tout prélèvement d'un échantillon de sang d'une veine. Vous pouvez sentir que vous allez vous évanouir, ressentir une légère douleur ou avoir un hématome, une irritation ou une rougeur au site de ponction.

Le but de cette recherche est de mieux comprendre les mécanismes biologiques en cause dans ces tumeurs, et en particulier certaines anomalies qui touchent des gènes et des protéines cellulaires. Ces collections biologiques seront conservées dans le laboratoire de biologie moléculaire (Unité de Neuro-oncologie expérimentale CRICM UMR_075/CNRS UMR7225) et sont déclarés à l'autorité compétente dans le cadre du réseau POLA. Elles seront conservées sans limitation de durée.

Ces prélèvements pourront permettre lors de recherches ultérieures de réaliser de nouveaux tests biologiques et d'approfondir l'étude de la maladie concernée.

Vous pouvez vous opposer à la réalisation et à la conservation de ces prélèvements, cette décision n'altérera en aucune façon la qualité de la prise en charge de votre pathologie par l'équipe médicale.

7) 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 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 seront recueillies dans une base de données informatisée nommée eCRF. 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. Vous pourrez signaler votre opposition à l'utilisation de ces données auprès de votre médecin.

11) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

L'AP-HP a souscrit une assurance (0100518814033-140020-10998) 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, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche (CPP Ile-de-France VI) le 13/05/2015 et une autorisation de l'Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé (ANSM).

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.

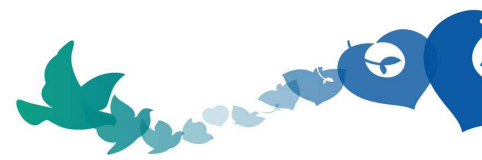
Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées 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^{me}, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom).....

accepte librement de participer à la recherche intitulée

" Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q traités par chimiothérapie "

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[indiquer le nombre de 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 108 mois et que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche pendant la phase de traitement,
- j'ai été informé(e) que mes échantillons, seront conservés et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques.
- 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

Nom Prénom :

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour la génétique.

J'accepte le prélèvement à des fins d'analyse de mes caractéristiques génétiques.

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

Nom Prénom :

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, dont l'original doit être conservé [indiquer la durée] par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.