

Annexes

Annexe I: Notice d'information et formulaire de consentement ANRS EP37 MYOTOX

MyoTox : étude pilote, prospective, évaluant l'impact de l'interruption des analogues nucléosidiques chez des patients infectés par le VIH et présentant un syndrome myopathique sous traitement antirétroviral

Protocole de recherche biomédicale

Promoteur : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales,
101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Investigateur coordonnateur : Dr. Olivier Benveniste,
Service de Médecine Interne 1 (Pr. S. Herson), 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13
Tél. : 01 42 16 10 56 Fax : 01 42 16 10 58
E-mail : olivier.benveniste@psl.aphp.fr

NOTE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Vous êtes infecté par le VIH et vous recevez actuellement une multithérapie antirétrovirale. Grâce à ces traitements antirétroviraux, des progrès majeurs ont été effectués permettant un contrôle de la charge virale et une remontée du taux de CD4 chez une importante proportion des patients. En revanche, de nombreux effets indésirables liés aux antirétroviraux ont été observés dont une atteinte musculaire appelée myopathie mitochondriale.

Il existe actuellement 4 familles de médicaments utilisées dans le traitement de l'infection VIH :

- les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT) [AZT (Rétrovir®), D4T (Zérit®), DDI (Videx®), 3TC (Epivir®), abacavir (ziagen®), ténofovir (Viread®)], emtricitabine (Emtriva)

A noter : certains de ces INRT sont commercialisés sous forme de combinaisons fixes :

- Combivir® contient de l'AZT et du 3TC
- Trizivir® contient de l'AZT, du 3TC et de l'abacavir
- Kivexa® contient du 3TC et de l'abacavir
- Truvada® contient de l'emtricitabine et du tanofovir
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) [névirapine (Viramune®), efavirenz (Sustiva®)]
- les inhibiteurs de la protéase (IP) [indinavir (Crixivan®), ritonavir (Norvir®), amprénavir (Agénérase®), fosamprénavir (Telzir®), saquinavir (Fortovase®, Invirase®), nelfinavir (Viracept®), lopinavir (Kalétra®), atazanavir (Reyataz), et tipranavir (Aptivus) (en ATU actuellement)]
- inhibiteur de la fusion [enfuvirtide, (T20 ou Fuzeon®)]

Les causes et l'évolution de cette atteinte musculaire restent à ce jour mal connues. Les INRT semblent avoir leur part de responsabilité dans ces effets indésirables, par un effet toxique sur les mitochondries (les mitochondries sont les centres énergétiques des cellules, et notamment des cellules du muscle). Cette atteinte musculaire est caractérisée par des signes cliniques (faiblesse musculaire et/ou douleurs musculaires et/ou fatigue anormale) et un signe biologique majeur (élévation anormale des CPK qui sont des enzymes musculaires, dont le taux augmente en cas de souffrance musculaire)

Compte tenu du rôle possible des INRT, l'étude à laquelle nous vous proposons de participer, a pour objectif d'évaluer l'impact de la suppression des INRT sur ces troubles musculaires.

Population

Cette étude s'adresse à des patients qui présentent une myopathie, ont une charge virale inférieure à 3000 copies/ml et prennent une multithérapie antirétrovirale contenant au moins un médicament de la famille des INRT. Vingt deux patients au total seront inclus dans l'étude.

Type d'étude

Cette étude, d'une durée de 2 ans, est multicentrique, et ouverte. Le choix des médicaments de la nouvelle multithérapie est laissé à l'appréciation de votre médecin.

- A. Si vous recevez une bithérapie ou une trithérapie antirétrovirale comportant deux ou trois INRT, ce traitement sera interrompu et vous débuterez une nouvelle combinaison de médicaments à base d'INNRT et d'IP.
- B. Si vous recevez une trithérapie antirétrovirale comportant deux INRT+INNRT, ce traitement sera modifié, les INRT seront interrompus et remplacés par un (ou des) IP(s). L'INNRT que vous receviez avant ce changement de traitement pourra être poursuivi.
- C. Si vous recevez une trithérapie antirétrovirale comportant deux INRT+IP, ce traitement sera modifié, les INRT interrompus et remplacés par un INNRT ou un IP. L'IP que vous receviez avant ce changement de traitement pourra être poursuivi.
- D. A toutes ces combinaisons, en fonction de votre charge virale, de votre taux de CD4 et selon votre souhait, le T20 pourra être ajouté.

Le choix de la nouvelle combinaison antirétrovirale tiendra compte de votre histoire thérapeutique, de votre tolérance aux différentes molécules et de la connaissance des interactions entre les différents IP et les différents INNRT .

Tous les médicaments antirétroviraux utilisés sont parfaitement connus des médecins investigateurs. Ce sont des médicaments utilisés en pratique courante.

Principaux effets indésirables des INNRT et des IP :

Les INNRT peuvent être responsables de troubles hépatiques et de l'apparition de plaques rouges sur la peau pouvant être accompagnées de fièvre.

La névirapine (Viramune[®]) est le médicament le plus susceptible d'entraîner ces effets indésirables. En cas d'apparition d'une fièvre, de boutons sur la peau, d'une grande fatigue dans les jours ou semaines qui suivent le début de ce médicament, vous devez sans délai avertir votre médecin et consulter à l'hôpital.

L'efavirenz (Sustiva[®]) peut être à l'origine de sensations vertigineuses ainsi que de troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), de cauchemars, de dépression et d'une anxiété.

Les inhibiteurs de la protéase peuvent être responsables de nausées, de vomissements et de diarrhées. Ils peuvent entraîner, également, une augmentation des graisses et du sucre dans le sang. Certains inhibiteurs de la protéase comme l'indinavir (Crixivan[®]) ont des événements indésirables propres comme la formation de calculs rénaux. En cas de prescription d'indinavir, vous devrez donc boire abondamment, au minimum 1,5 l d'eau/jour.

LeT20 ou Fuzeon[®] peut donner des réactions et douleurs au point d'injection (nodules = boules sous la peau), d'où l'importance de bien maîtriser la technique de préparation et d'injection du produit.

Votre traitement antirétroviral pourra être interrompu en cas d'apparition d'effets indésirables graves et/ou d'une augmentation de la charge virale.

Déroulement de l'étude

Calendrier de l'étude

	S-6	S-2	S0	S2	S4	S8	S12	S24	S36	S48	S60	S72	S84	S96	S108
SIGNATURE CONSENTEMENT	x														
EXAMEN CLINIQUE															
Données socio-démographiques	x														
Antécédents médicaux	x														
Histoire du VIH	x														
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Signes de lipodystrophie		x								x					x
Qualité de vie SF 36 (Auto-questionnaire)		x								x					x
Évaluation neuromusculaire	x	x								x					x
EXAMENS BIOLOGIQUES															
Ionogramme sanguin/ urée / créatinine	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bilan de l'hémostase	x														
NFS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ASAT/ ALAT/ PAL/ Gamma GT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Amylase / Lipase	x	x								x					x
Dosage des lactates	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CPK	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TSH	x														
Glycémie à jeun	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bilan lipidique (1)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sérologie des hépatites B et C si non fait	x														
Lymphocyte CD4/CD8	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Charge virale	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dosage des analogues triphosphorylés		x													
Taux résiduels INNRT et IP				x				x		x					x
DNATHEQUE		x								x					x
Génotype (2)	x														
Test sanguin de grossesse	x														
GRIP TEST		x								x					x
EMG		x													
BIOPSIES MUSCULAIRES/ TISSUTHEQUE		x													x
CHANGEMENT DU TRAITEMENT ARV			x												

(1): Bilan lipidique: Triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL, glycérol, apoA, apoB

(2): Génotype demandé si CV > 1000 copies/ml au moins depuis 12 semaines avant le S-6

Si vous acceptez de participer à cette étude et si vous répondez aux critères d'inclusion lors des visites S-6 et S-2, il vous sera demandé de venir à intervalles réguliers à l'hôpital S0 (jour du changement de votre traitement) puis aux semaines S2, S4, S8, S12, S24, S36, S48, S60, S72, S84, S96 et S108.

Les visites S0, S2, S4, S8, S12, S24, S36, S60, S72, S84, S96 seront effectuées dans votre centre d'origine. Elles comprendront un examen clinique et un bilan sanguin pour évaluer l'efficacité et la tolérance du nouveau traitement.

Les troubles musculaires que vous présentez doivent faire normalement l'objet d'une visite en milieu spécialisé. Par conséquent, La visite de pré-inclusion (S-2) et les visites S48 et S108 seront effectuées à l'hôpital de jour dans le service de Médecine Interne du Pr Herson à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris 13). Ces visites dureront une journée (de 9h00 à 15h00 environ). En plus de l'examen clinique et du bilan sanguin standard, seront également réalisés une biopsie musculaire (S-2 et S108), un électromyogramme (ou EMG à S-2) et un grip test (S-2, S48 et S108).

La première biopsie musculaire (prélèvement de fragment de muscles après une incision cutanée de 2 cm environ) est nécessaire pour comprendre la nature de votre atteinte musculaire (elle pose le diagnostic), la seconde permettra d'évaluer l'évolution des lésions, 2 ans après l'arrêt des INRT. Cette biopsie se fait au niveau de l'épaule ou de la cuisse sous anesthésie locale, elle n'est pas douloureuse et n'entraîne aucun risque vital. Vous garderez, en revanche une cicatrice de 1 à 2 cm à l'endroit de la biopsie. Une partie du muscle prélevé sera congelée et conservée dans la tissuthèque (collection d'échantillons de muscle congelés) de l'étude. Ces échantillons congelés seront utilisés pour vérifier éventuellement certaines données, réaliser des tests plus sensibles et effectuer, si cela paraît souhaitable, des recherches biologiques particulières dans la mesure où celles-ci permettraient de mieux comprendre l'évolution ou d'améliorer le traitement de l'infection par le VIH.

L'EMG est un examen indolore et non invasif permettant d'apprécier la fonction musculaire et de préciser l'endroit précis de la biopsie.

Le grip test permet également d'apprécier la fonction musculaire. Sa réalisation se fait assis dans un fauteuil, bien au repos, après la pose d'un petit cathéter veineux (dispositif de prélèvement) au pli du coude afin de d'effectuer des prises de sang sans avoir à vous repiquer. Vous réaliserez alors un effort qui consiste à serrer fort une poignée pendant 3 minutes. Les prélèvements de sang seront effectués juste avant le début de l'effort puis aux temps 1, 2, 3, 4, 6 et 10 minutes après le début de l'effort. Chaque prélèvement nécessite 2 ml de sang (soit 12 ml au total) pour différents dosages (lactates etc...).

Une partie du sang prélevé sera congelée et conservée dans la sérothèque et la DNATHèque (collection d'échantillons sanguins congelés) de l'étude. Ces échantillons congelés et stockés aux laboratoires d'Immunochimie et de cardiomyogénétique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière pourront être analysés dans les mêmes conditions que les fragments musculaires conservés dans la tissuthèque. Si d'autres études notamment génétiques doivent être réalisées, votre consentement sera alors demandé.

Vous ne pouvez pas participer à cette étude si vous êtes enceinte, car alors des INRT vous seront prescrits.

Si vous êtes enceinte au cours de cette étude, vous devrez en informer immédiatement le médecin investigateur.

Confidentialité

Toutes les données recueillies resteront strictement confidentielles. Votre nom et adresse ne seront connus que de votre médecin. La partie de votre dossier médical concernant l'étude ne pourra être consultée que par les personnes qui collaborent à la recherche, déléguées par l'organisateur, le Docteur.....

et éventuellement un représentant des autorités de santé.

Compte tenu de la nécessité de la recherche et de son analyse ultérieure, les données recueillies vous concernant feront l'objet d'un traitement informatisé et anonyme au niveau du service commun et de l'INSERM U720.

La loi "Informatique et Libertés" (article 40) du 6 janvier 1978 modifiée prévoit votre droit d'opposition à l'informatisation de ces données ainsi que votre droit d'accès à ces informations et de rectification de celles-ci pendant toute la durée de l'étude.

Ces droits pourront s'exercer auprès du Docteur.....

Les informations qui feront l'objet de ce traitement informatisé seront les suivantes :

- les données démographiques (date de naissance, date de découverte de la séropositivité VIH, antécédents liés à l'infection à VIH, mode de contamination)
- les événements cliniques observés
- les résultats biologiques, radiologique, immunologiques et virologiques
- les traitements concomitants et préventifs prescrits.

Informations complémentaires

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Si vous ne souhaitez pas y participer ou si vous décidez d'arrêter d'y participer quel qu'en soit le moment vous ne perdrez aucun de vos droits ni ne subirez de préjudice pour la prise en charge médicale.

Votre médecin vous fournira tous les détails concernant cette étude. Lorsque vous serez satisfait de l'information reçue, et que vous aurez obtenu toutes les réponses aux questions que vous aurez posées, si vous souhaitez participer à l'étude, vous devrez signer une feuille de consentement de participation.

Votre médecin peut décider de vous faire arrêter le traitement de l'étude à tout moment en continuant une surveillance si, par exemple, votre état de santé se dégrade et que d'autres alternatives thérapeutiques sont préférables ou si des effets indésirables le justifient.

Le promoteur de cette étude est l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS, 101 rue de Tolbiac, 75013 PARIS). L'ANRS a souscrit un contrat de responsabilité civile conformément aux dispositions de l'article L.209.7 du code de la Santé Publique du 20 décembre 1988, et de l'article 5 du 25 juillet 1994.

Cette étude clinique a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) de la Pitié-Salpêtrière qui a émis un avis favorable à sa réalisation le.....

Cette étude est une recherche biomédicale, ceci implique pour vous :

- d'être affilié ou de bénéficier d'un régime de la Sécurité Sociale comme l'exige la loi ;
- d'être inscrit dans le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Vous aurez la possibilité de vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherche ou du ministre chargé de la santé, l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R. 2045 du code de la Santé Publique.

Le fichier informatique utilisé pour la recherche fera l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en application de l'article n°53 et suivant de la loi "informatique et libertés". Les données médicales vous concernant nécessaires compte tenu de l'objet de la recherche feront l'objet d'un traitement informatique et ne seront transmises qu'au promoteur ainsi que le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droit d'accès et de rectification auprès du Dr

Une analyse des données cliniques, biologiques, histologiques, immunologiques et virologiques sera effectuée en fin d'étude.

Pendant toute la durée de l'étude, vous serez suivi par le Docteur En cas d'événement indésirable ou problème, vous devez le contacter au.....

Au cours de l'étude, il pourra répondre à toutes les questions que vous pourriez lui poser et vous tiendra informé(e) de tout événement susceptible de vous intéresser. Vous serez informé(e) personnellement des résultats de cette étude par votre médecin.

**Consentement de participation à l'étude
ANRS EP37 MYOTOX**

MyoTox : étude pilote, prospective, évaluant l'impact de l'interruption des analogues nucléosidiques chez des patients infectés par le VIH et présentant un syndrome myopathique sous traitement antirétroviral

Je soussigné (e) (Nom, prénom)

certifie avoir lu et compris le document d'information qui m'a été remis.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr(1)..... tel :..... et je pourrai à tout moment lui demander des informations complémentaires ou l'informer de ma décision d'arrêter ma participation à l'étude.

J'accepte d'être inscrit sur le Fichier National des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. De ce fait, je ne pourrai pas participer à une autre recherche biomédicale pendant les 110 semaines de ma participation à l'étude. J'ai la possibilité de vérifier auprès du titulaire de l'autorisation de lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé, l'exactitude des données me concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R. 2045 du code de la santé publique.

Je certifie ne pas avoir reçu dans l'année écoulée plus de 3800 euros d'indemnités compensatrices pour ma participation à des recherches biomédicales. Une indemnité me sera versée à la fin de ma participation à l'étude en compensation des contraintes liées à ma participation au protocole (112 euros pour les visites S-2 et S108 (chacune) et 75 euros pour la visite S48, soit 299 euros au total pour l'ensemble de l'étude). L'investigateur vérifiera le montant des indemnités perçues, que la personne n'est pas en période d'exclusion en l'inscrivant dans le fichier des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

Je suis affilié(e) ou je bénéficie bien d'un régime de sécurité sociale comme l'exige dans ce cas la loi.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, y compris compte tenu des nécessités de la recherche, mes habitudes de vie (échelle de qualité de vie), le mode de contamination et la consommation d'alcool puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi " Informatique et Libertés " s'exerce à tout moment auprès du Docteur et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de celui-ci, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin désigné à cet effet.

J'accepte que tout médecin ou scientifique impliqué dans le déroulement de cette étude, ainsi qu'éventuellement les représentants des autorités de santé, aient accès aux données me concernant dans le respect le plus strict de la confidentialité.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de l'ensemble de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte librement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le document d'information.

Fait à Le

Signature

Je soussigné(e), Docteur....., certifie avoir communiqué toute information utile concernant cette étude. Je m'engage à faire respecter les termes de cette note de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.

Fait à Le

Signature

