

**Projet APIS :
Apixaban pour le traitement de l'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique**

Cette recherche est promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Le Docteur / Le Professeur (barrée la mention inutile)..... (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 par écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche?

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer l'efficacité de l'Eliquis® (substance active : apixaban) à faible dose (2x 2.5 mg/jour) par rapport à la prise d'un placebo (préparation similaire au médicament sans aucun principe actif) sur l'apparition ou l'extension de la thrombose veineuse portale chez les patients atteints d'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique sans facteur de risque majeur de thrombose.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 166 personnes présentant une hypertension portale intrahépatique non cirrhotique dans différents établissements hospitaliers français.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer l'efficacité de l'Eliquis® par rapport à la prise d'un placebo (préparation similaire au médicament sans aucun principe actif) sur l'apparition ou l'extension de la thrombose veineuse portale. Vous bénéficierez de l'une ou l'autre de ses possibilités selon le résultat d'un tirage au sort.

Groupe n°1 : Traitement par Eliquis® (1 comprimé de 2,5 mg x 2 / jour)

Groupe n°2 : placebo (1 comprimé x 2 / jour).

3) Quel est le calendrier de la recherche ?

La durée prévisionnelle de la recherche est de 4.5 années et votre participation sera de 30 mois (2.5 ans).

Après la signature du consentement, lors de la visite d'inclusion, le déroulement de la recherche sera le suivant :

- Un examen clinique sera réalisé
- Un prélèvement sanguin sera réalisé pour faire les bilans biologiques suivants :
 - Biologie standard (Numération de formule sanguine, test de coagulation standard et examen de biochimie) si pas fait depuis moins de 30 jours : 10,5 mL
 - Test de grossesse pour les femmes en âge de procréer
 - Tests spécifiques de coagulation, Marqueurs d'inflammation et de translocation bactérienne et constitution d'une collection de plasma (plasmathèque) pour des analyses ultérieures : 4 tubes de 3.5 mL, soit 14 mL
 - 3.5 ml pour la constitution d'une collection d'ADN (DNATHèque)
 - Sérologie VIH (si cette sérologie s'avère être positive vous serez orienté vers un médecin spécialisé)
- Des examens d'imagerie :
 - Doppler hépatique
 - Fibroscan : Examen de la rate et du foie
 - Echocardiographie avec injection de microbulles (si positif, examen des gaz du sang)
 - Scanner abdominal (ou IRM) avec injection de produit de contraste pendant une partie de l'examen
 - Endoscopie digestive haute, si besoin selon les recommandations (** voir dessous)

Cela fera un prélèvement total de 28 mL de sang pour cette visite dont 17.5 mL spécifiquement pour la recherche.

Une fois que les critères d'inclusion et de non inclusion auront été revus et validés avec votre médecin hépatologue, le tirage au sort aura lieu et vous recevrez soit un traitement par Eliquis® (1cp x2 / jour par voie orale), soit le placebo (1cp x2 / jour par voie orale), et cela pendant une durée de 24 mois.

Des visites à l'hôpital auront lieu le 1er, le 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème} et 30^{ème} mois suivant votre inclusion. Lors de ces visites, des examens cliniques, une surveillance par imagerie et une surveillance biologique (par des prises de sang pour s'assurer de la bonne tolérance du traitement) seront réalisées.

Au cours des visites de suivi, vous aurez plusieurs prélèvements :

- Un bilan biologique standard habituel correspondant à un prélèvement de 10,5 mL de sang à chaque visite. Seuls les prélèvements des visites à 1 et 3 mois sont spécifiques à la recherche, les autres font partie du soin habituel.
- Prélèvement sanguins à aux mois 1, 12 et 24 (14 mL/visite) spécifiques à la recherche pour effectuer les tests de coagulations, les marqueurs d'inflammation et de translocation bactérienne et pour la plasmathèque (pour analyses ultérieures) Pour les visites à 1 mois et 12 mois, vous aurez en plus du bilan biologique habituel, un prélèvement de 3.5 ml pour le dosage de l'apixaban (=Eliquis®) quel que soit le groupe dans lequel vous aurez été tiré au sort.

Cela fera un total de 24.5 ml pour les visites aux mois 3, 6, 18, 24 et 30 dont 14 mL recueillis pour la recherche, et 28 mL pour les visites des mois 1 et 12 dont 17.5 mL pour la recherche.

Pour les examens d'imagerie, vous aurez les examens faits dans le cadre de la prise en charge habituelle de votre pathologie :

- Doppler hépatique à 6, 18 et 30 mois
- Scanner abdominal (ou IRM) avec injection de produit de contraste pendant une partie de l'examen à 12 et 24 mois
- Endoscopie digestive haute à 12 et 24 mois

Et des examens d'imagerie spécifiques à la recherche :

- Fibroscan : Examen de la rate et du foie à 12 et 24 mois
- Echocardiographie avec injection de microbulles à 24 mois (avec examen des gaz du sang si résultats positifs)

Vous aurez des questionnaires de qualité de vie à compléter lors de la visite d'inclusion, aux mois 12 et 24.

Les résultats des différents examens cliniques, radiologiques et biologiques vous seront communiqués au fur et à mesure des consultations.

Actions	<i>Visite de selection</i>	<i>Inclusion</i>	<i>M1 +/- 7 jours</i>	<i>M3 +/- 15 jours</i>	<i>M6 +/- 15 jours</i>	<i>M12 +/- 15 jours</i>	<i>M18 +/- 15 jours</i>	<i>M24 +/- 15 jours</i>	<i>Fin de l'étude M30+/- 15 jours</i>
<i>Vérification des critères d'inclusion / non inclusion</i>	R	R							
<i>Information</i>	R	R							
<i>Signature du consentement éclairé</i>		R							
<i>Randomisation</i>		R							
<i>Antécédents médicaux</i>	X								
<i>Test de grossesse</i>		R							
<i>Examen Clinique</i>	X	X	R	R	X	X	X	X	X
<i>Questionnaire de qualité de vie</i>		R				R		R	
<i>Biopsie hépatique*</i>	X								
<i>Examen de la rate et du foie à l'aide du Fibroscan®*</i>	X	R				R		R	
<i>Vérification des facteurs de risques de thrombose et des causes de la pathologie hépatique</i>	X								

Echocardiographie avec injection de microbulles		R						R	
Gaz du sang artériel si échocardiographie avec injection de microbulles positive		X						X	

Actions	Visite de selection	Inclusion	M1 +/- 7 jours	M3 +/- 15 jours	M6 +/- 15 jours	M12 +/- 15 jours	M18 +/- 15 jours	M24 +/- 15 jours	Fin de l'étude M30 +/- 15 jours
Scanner (ou IRM si contre indication au scanner) avec injection de produit de contraste		X				X		X	
Échographie Doppler hépatique		R			X		X		X
Endoscopie œso-gastro-duodénale **	X**					X**		X**	
Tests sanguins standard	X	x	R	R	X	X	X	X	X
Tests de la coagulation		R	R			R		R	
Marqueurs de l'inflammation et translocation bactérienne		R	R			R		R	
Dosages plasmatiques de l'apixaban			R			R			
Plasmathèque		R	R			R		R	
DNA-thèque		R							
Dispensation des traitements		R	R	R	R	R	R		
Compliance aux traitements			R	R	R	R	R	R	
Recueil des effets indésirables		R	R	R	R	R	R	R	

R= tests spécifiques à la recherche

X = tests habituels pour cette pathologie

*La biopsie hépatique ne sera réalisée que si l'histoire médicale ne comprend pas la preuve formelle du diagnostic d'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique

** Une endoscopie œso-gastro-duodénale sera réalisée pendant la visite de sélection, sauf si :

- vous avez eu une endoscopie gastro-intestinale moins d'1 an avant l'inclusion et si les résultats de cette endoscopie sont disponibles
- ou si vous avez ou avez eu des varices œsophagiennes ou gastriques de taille moyenne ou grande sans antécédent de saignement déjà traités avec des bêta-bloquants.

Conformément aux recommandations de la société Européenne d'hépatologie, les patients sans varice à la première endoscopie auront une endoscopie de surveillance à 2 ans d'intervalle tandis que les patients avec de petites varices auront une endoscopie de surveillance à 1 an d'intervalle. Les patients présentant des varices de taille moyenne ou grande recevront une prophylaxie du saignement des varices par bêta-bloquants ou/et par ligature endoscopique en prophylaxie primaire ou secondaire.

4) Quels sont les bénéfices liés à votre participation ?

Nous ne pouvons pas vous promettre que l'étude vous aidera, mais les informations que nous réunirons pourront aider à améliorer le traitement des personnes ayant une d'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique.

5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

Vous ne serez pas autorisé(e) à recevoir certains traitements tant que vous recevez le traitement de l'étude. Sont interdits :

- tous les traitements inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp) : tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et ritonavir.
- les inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp tel que rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis.

- ainsi que les autres anticoagulants (héparine, énoxaparine, les dérivés de l'héparine, etc) et les anticoagulants oraux (Warfarine, dabigatran, etexilate) ou antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel).

Il est très important que vous informiez le médecin de l'étude de tous les médicaments que vous prenez tant que vous participez à la recherche. Vous devez informer votre médecin avant toute prise d'un nouveau médicament pendant l'étude ; une attention particulière est nécessaire lors de prise simultanée des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Il est interdit de prendre des contraceptifs oestroprogestatifs pendant toute la durée de votre participation à l'étude.

6) Quels sont les risques et les contraintes prévisibles ajoutés par la recherche?

Les évènements indésirables susceptibles de se produire le plus fréquemment (incidence entre 1 et 10 %) dans cette étude testant un anticoagulant sont : anémie, hémorragie, hématome, saignement de nez, nausées, hémorragie digestive, hématurie, contusions.

Les évènements indésirables rares (<0.1%) ou peu fréquents (incidence entre 0,1% et 1%) sont : baisse du taux de plaquettes, démangeaison, réaction allergique, hypersensibilité, éruption cutanée, hémorragie en tout site (cérébrale, de l'œil, intra-abdominale, pulmonaire, hémorroïdaire, buccale, rectale, des gencives, musculaire, vaginale anormale, urogénitale, au site d'une piqûre), hémorragie si une opération était nécessaire (hémorragie opératoire, hémorragie ou hématome post-opératoire profond et/ou de la plaie ou du site de l'incision), hématome ou hémorragie au site de ponction veineuse ou au site d'insertion d'un cathéter, sécrétion de la plaie, hémorragie traumatique, hypotension, perturbation du bilan du foie.

En cas de problème de tolérance, le traitement pourra être arrêté. Celui-ci pourra être repris à la dose initiale (2*2.5mg) après résolution de l'évènement indésirable.

Lors des prises de sang effectuées au cours de cette étude –comme au cours de toute prise de sang- il peut se produire des douleurs, bleus, infections, et/ou sensation de tête légère et évanouissement.

Les risques liés aux produits de contraste utilisés pour certaines imageries sont rares : allergies, extravasation de produit de contraste.

Les contraintes liées à la recherche, c'est-à-dire les visites supplémentaires, ainsi que les examens et prélèvements supplémentaires, ont été détaillées dans le chapitre « calendrier de la recherche »).

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

- Conserver sur vous en permanence la carte « patient » qui vous a été remise, indiquant que vous participez à cette recherche. Cette carte inclut le nom et le numéro de téléphone de votre médecin
- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Prendre le traitement comme indiqué par votre médecin
- Conserver votre traitement dans un endroit sûr pour votre seule utilisation et hors de portée des enfants
- Informer le médecin de la recherche de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse,...).
- Rapporter les emballages de traitement (blister et boîtes cartonnées vides et pleins) à chaque visite
- Rapporter les documents spécifiques à la recherche comme le carnet patient
- Ne pas prendre part à un autre projet de recherche sans l'accord de votre médecin, ceci pour vous protéger de tout accident possible pouvant résulter par exemple d'incompatibilités possibles entre les médicaments étudiés
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.
-

En compensation des contraintes de la recherche, vous serez remboursé de vos frais de transport pour les visites à 1 et 3 mois qui ne font pas partie de la prise en charge habituelle.

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

Les prélèvements sanguins effectués pour les bilans biologiques standards et pour les tests spécifiques à la recherche seront détruits après obtention des résultats. Certains dosages seront effectués dans des laboratoires centralisés situés à l'hôpital Bichat-Beaujon à Paris-Clichy

Le plasma et l'ADN extraits seront envoyés au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bichat à Paris pour les examens prévus dans le cadre de ce protocole visant à identifier des facteurs de risque de thrombose et de réponse au traitement. Les

échantillons restant seront conservés dans ce même centre jusqu'à épuisement sous la responsabilité du Dr Tubiana à des fins d'examens ultérieurs dans l'hypothèse probable où de nouvelles techniques deviendraient disponibles.

La DNAtèque constituée a pour objectif de mieux connaître les causes de l'hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique et/ou d'étudier les facteurs de risque de thrombose et de réponse au traitement. Pour cela, un examen de vos caractéristiques génétiques pourra être effectué à partir de votre échantillon d'ADN. Un consentement écrit spécifique pour cette utilisation vous sera demandé à la fin de ce document.

Les échantillons de plasma et d'ADN pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole pouvant se révéler intéressantes dans le cadre de l'hypertension portale intra-hépatique non cirrhotique et en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Ces échantillons pourront être utilisés par l'équipe de recherche associée au projet (équipe Inserm UMR 1149 du Pr Rautou). Si une autre équipe travaillant sur la même pathologie nous demandait une partie de ces échantillons pour faire des analyses, un contrat entre l'APHP et cette équipe serait passé pour s'assurer le respect des objectifs de cette recherche et les bonnes conditions d'utilisations de vos échantillons.

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

8) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

La principale alternative à l'inclusion dans cet essai est de poursuivre votre prise en charge actuelle.

Il n'y a aujourd'hui aucune preuve que la mise sous Eliquis à faible dose limite l'apparition ou l'extension de la thrombose veineuse portale dans le cadre de votre maladie rare.

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

Votre médecin pourra décider à tout moment de l'arrêt de votre participation en cas de complication majeure ou d'apparition d'une contre-indication (par exemple insuffisance rénale sévère) ; il vous en expliquera les raisons.

Arrêt prématuré du traitement : si le traitement doit être arrêté, vous continuerez à venir aux visites de suivi du protocole et à avoir les mêmes examens, sauf si vous refusez. Cet arrêt pourra d'ailleurs être temporaire, et une reprise du traitement qui vous a été alloué pourra être envisagée.

Arrêt prématuré de la recherche : En cas d'arrêt prématuré de la recherche, vous serez suivi par votre clinicien selon la prise en charge habituelle de votre pathologie qui est très proche de celle du protocole.

Fin de la recherche : S'il y a encore besoin d'un traitement, le choix du traitement en fin de recherche sera laissé à l'appréciation du médecin qui vous aura accompagné pendant ces 30 mois.

Votre médecin pourra décider à tout moment de l'arrêt de votre participation ; il vous en expliquera les raisons.

10) Si vous participez, comment vont être traitées 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'en analyser les résultats.

Ce traitement est nécessaire à la réalisation de la recherche qui répond à la mission d'intérêt public dont est investie l'AP-HP en tant qu'établissement public de santé hospitalo-universitaire.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur ou aux personnes ou partenaires agissant pour son compte en France. Ces données seront identifiées par un numéro d'enregistrement. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Les données médicales vous concernant pouvant documenter un dossier auprès des autorités compétentes portant sur l'Eliquis® évalué dans cette recherche, pourront être transmises à un industriel afin qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier des résultats de la recherche. Cette transmission sera faite dans les conditions assurant leur confidentialité.

Vos données pourront être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne.

Vous pouvez vous opposer à tout moment à l'utilisation ultérieure de vos données auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche.

Vos données seront ensuite archivées selon la réglementation en vigueur.

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (au Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD). Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité (identifié en première page du présent document).

Si vous décidez d'arrêter de participer à la recherche, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées conformément à la réglementation, et exclusivement pour les objectifs de cette recherche. En effet, leur effacement serait susceptible de compromettre la validité des résultats de la recherche. Dans ce cas, vos données ne seront absolument pas utilisées ultérieurement ou pour une autre recherche.

En cas de difficultés dans l'exercice de vos droits, vous pouvez saisir le Délégué à la Protection des données de l'AP-HP à l'adresse suivante : protection.donnees.dsi@aphp.fr, qui pourra notamment vous expliquer les voies de recours dont vous disposez auprès de la CNIL. Vous pouvez également exercer votre droit à réclamation directement auprès de la CNIL (pour plus d'informations à ce sujet, rendez-vous sur le site www.cnil.fr).

11) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

L'AP-HP a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique applicables aux recherches impliquant la personne humaine.

L'AP-HP a souscrit une assurance (N° d'adhésion) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI-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 obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche [indiquer le nom du CPP] le [indiquer la date de la séance au format jj /mm /aaaa] et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le [indiquer la date au format jj /mm /aaaa].

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.

Avant d'accepter de participer à cette recherche, vous bénéficierez d'un examen médical adapté, dont les résultats vous seront communiqués.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des informations concernant votre santé ainsi que 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. Dans ce cas, les données collectées jusqu'au retrait seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche.

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 en le demandant au médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

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.

Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec votre médecin et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion suffisant, si vous acceptez de participer à la recherche vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.