

**SonoFIRST**

« Essai clinique de phase II randomisé, ouvert et multi-site dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué et traité par chirurgie, Témoradiation concomitante et témozolomide adjuvant +/- ouverture de la barrière hémato-encéphalique induite par ultrasons »

--

« Multisite open-label randomized phase II clinical trial in newly diagnosed glioblastoma treated by surgery, concurrent Temoradiation and adjuvant Témzolomide +/- ultrasound-induced BBB opening »

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

**NOTE D'INFORMATION PATIENT**

Référence promoteur : APHP200080 ; N°EUDRACT : 2020-001488-10

Version n° 2.0 du 08/02/2021 ayant reçu l'avis favorable du CPP Sud Est II le 23/09/2020.

Investigateur coordonnateur : Pr Ahmed IDBAIH

**Madame, Monsieur,**

Le Docteur ..... (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 dans son intégralité avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Après avoir lu ces informations, discuté des aspects avec le médecin investigateur et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion d'au minimum 48 heures, 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.

**Résumé :**

L'objectif de l'essai clinique SonoFIRST est d'évaluer l'efficacité anti-tumorale du dispositif médical ultrasonore expérimental SonoCloud-9 (SC9), c'est-à-dire l'intérêt d'un traitement additionnel par ultrasons au traitement standard, en comparant deux groupes de patient. Un groupe de patients recevra le traitement standard (chirurgie puis si nécessaire radiothérapie et chimiothérapie). Un autre groupe recevra le même traitement standard avec en sus la pose du dispositif ultrasonore, SC-9, qui pourrait potentiellement optimiser le traitement standard par les ultrasons. Ce dispositif est implanté lors de la chirurgie et sera activé lors des 15 séances de traitement.

La durée prévisionnelle de la recherche est de 30 mois et votre participation effective à l'essai clinique SonoFIRST sera de 18 mois. L'ensemble de l'essai vous est expliqué plus en détails ci-dessous.

## TABLE DES MATIERES

1) SONOFIRST : L'ESSAI CLINIQUE PROPOSÉ .....	3
2) SONOFIRST : OBJECTIF .....	3
3) L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES .....	3
4) LE DÉROULEMENT DE SONOFIRST .....	5
4.1 Les deux groupes de patients de l'essai clinique SonoFirst et les traitements administrés .....	5
4.2 Le calendrier .....	5
4.3 L'Intervention chirurgicale (et pose de l'implant SonoCloud-9 (SC9) pour les patients du groupe 1) .....	6
4.4 La visite de pré-TémoRadiation (et 1 <sup>ère</sup> séance de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1) .....	7
4.5 La TémoRadiation (pour les deux groupes) .....	8
4.6 Les 6 visites de chimiothérapies adjuvantes C1-C2-C3-C4-C5-C6 (et 6 séances de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1) .....	8
4.7 Les 5 visites intermédiaires pendant la phase adjuvante (C1 <sub>d15</sub> -C2 <sub>d15</sub> -C3 <sub>d15</sub> -C4 <sub>d15</sub> -C5 <sub>d15</sub> ) et séances de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1 .....	9
4.8 Les 3 visites post-adjuvant M11-M13-M15 (et 3 séances de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1) .....	9
4.9 Retrait de l'implant SonoCloud-9 uniquement pour les patients du Groupe 1 .....	10
4.10 Visite de fin d'essai clinique .....	11
4.11 Après la fin de votre participation .....	11
4.12 Tableau résumé .....	12
5) COMPLÉMENTS D'INFORMATION .....	13
5.1 Quels sont les bénéfices liés à votre participation ? .....	13
5.2 Quels sont les traitements médicamenteux autorisés et non autorisés ? .....	13
5.3 Quels sont les risques et effets indésirables éventuels liés à votre participation ? .....	13
5.4 Quelles sont les contraintes liées à votre participation ? .....	15
5.5 Que vont devenir les échantillons biologiques collectés pour la recherche ? .....	16
5.6 Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ? .....	16
5.7 Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation ? .....	16
5.8 Quels sont les couts prévisibles ajoutés par ces recherches ? .....	17
6) DROITS ET REGLEMENTATION .....	17
6.1 Si vous participez, comment vont être traitées les données recueillies pour la recherche ? .....	17
6.2 Comment cette recherche est-elle encadrée ? .....	18
6.3 Quels sont vos droits ? .....	18
7) LEXIQUE .....	19

## 1) SONOFIRST : L'ESSAI CLINIQUE PROPOSÉ

À la lecture de votre IRM cérébrale, votre médecin a décelé une lésion cérébrale. De nombreux diagnostics sont possibles y compris la possibilité d'une tumeur cérébrale bénigne ou maligne. C'est uniquement pendant votre opération que la lésion pourra être analysée immédiatement (examen histologique per-opératoire dit « extemporané ») orientant ainsi le diagnostic vers une éventuelle tumeur.

Si celle-ci montre, lors de l'analyse, des signes de malignité, le diagnostic de Glioblastome peut alors être évoqué. Le diagnostic définitif est apporté généralement 7 à 10 jours après la chirurgie par confirmation d'analyse du tissu avec plusieurs techniques complémentaires.

Le traitement standard actuel, appelé aussi Protocol Stupp, des patients souffrant d'un glioblastome consiste d'abord en une chirurgie la plus large possible pour retirer (diminuer) la tumeur, suivie d'une Témoradiation (radiothérapie associée à une chimiothérapie orale pendant 30 à 40 jours) puis une phase de traitement complémentaire (adjuvant) de 6 mois par chimiothérapie orale témozolomide seule tous les mois pendant 5/28 jours (monothérapie).

Même dans les cas où la chirurgie permet de retirer toute la tumeur visible dans 60% des cas, il reste une population de cellules tumorales ayant migré dans votre cerveau sain avoisinant. Celle-ci est responsable des récurrences de la tumeur. Ainsi, le traitement standard décrit ci-dessus « chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie orale par Témzolomide (TMZ) » ne permet malheureusement pas de guérir la maladie dans tous les cas. Une des explications étant la pénétration incomplète de la chimiothérapie dans le cerveau à cause d'une étanchéité toute particulière des vaisseaux du cerveau appelée « Barrière Hémato Encéphalique (BHE) ».

Compte tenu du risque que votre lésion soit un glioblastome, votre médecin vous propose de participer à une recherche de type « essai clinique ». Cet essai clinique modifie votre prise en charge dès l'acte chirurgical, raison pour laquelle vous devez être informé et apporter votre consentement éventuel préalablement à votre chirurgie.

## 2) SONOFIRST : OBJECTIF

Il s'agit d'un essai clinique au stade expérimental de phase 2 surveillé et monitoré par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (promoteur). Il est financé par le programme H2020 de la Commission Européenne.

Le but de cet essai clinique est d'évaluer l'efficacité d'un traitement additionnel au traitement standard.

L'essai clinique SonoFIRST propose d'évaluer l'efficacité anti-tumorale du dispositif expérimental SonoCloud-9 (SC9) sur les glioblastomes nouvellement diagnostiqués. Ce dispositif SC9 est implanté lors de la chirurgie initiale. Il sera activé pendant la prise de chimiothérapie (une fois par mois pendant 4 minutes pendant 6 mois), afin que celle-ci pénètre mieux dans le tissu cérébral et les cellules tumorales. Celles-ci recevront ainsi une quantité accrue de chimiothérapie. Ce dispositif sera aussi activé 9 fois, sans chimiothérapie associée, dans le but de stimuler le système immunitaire local dans sa lutte contre la tumeur. Ces activations devraient prévenir de la récurrence et limiter la progression de la tumeur.

Cette étude va inclure 60 patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué, au sein de 7 hôpitaux universitaires : 5 en France et 2 en Europe. Les patients seront recrutés sur une période d'un an. Il est prévu que votre participation effective à l'essai clinique dans sa totalité dure 18 mois au total et que le suivi se déroule sur une période de 30 mois.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé : Un tirage au sort sera réalisé avant la chirurgie afin de répartir les 60 patients en deux groupes : Les deux groupes recevront, de base, le traitement standard. Seul, le premier groupe de 30 personnes recevra en ajout les ultrasons avec l'implantation du dispositif SC9.

Les données médicales et personnelles inhérentes à chaque patient seront pseudonymisées. C'est-à-dire uniquement identifiées par le numéro d'identification qui vous a été attribué à l'acceptation de votre participation à l'essai clinique. Vous en trouverez les modalités à la fin de la présente note d'information.

## 3) L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Cet essai clinique s'inscrit en phase 2 du traitement expérimental avec le dispositif SC9. Autrement dit, il s'agit d'une phase expérimentale de développement dudit traitement.

Le TMZ (Témzolomide) est une chimiothérapie anti-tumorale alkylante qui agit directement sur l'ADN des cellules tumorales (et non sur les cellules cérébrales saines) afin de détruire la cellule tumorale. Depuis 2005, le protocole de traitement d'un

---

**Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Action 5.4.), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au Comité de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie de la Ligue nationale contre le cancer**

glioblastome nouvellement diagnostiqué est le "Protocol Stupp" : le TMZ est administré par voie orale, d'abord en association à la radiothérapie focale, c'est-à-dire dirigée sur la zone tumorale (phase concomitante ou Témoradiation) puis en monothérapie tous les mois jusqu'à 6 cycles (phase adjuvante). Son efficacité contre les cellules tumorales du glioblastome est reconnue, si bien qu'il s'agit du traitement de référence dans le monde entier.

En 2001, il a été découvert que les ultrasons émis pendant 4 minutes, lorsqu'ils sont associés à l'injection intraveineuse d'une solution de microbulles, sont capables d'ouvrir temporairement la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) sur un temps court (6 heures). Cette barrière physiologique ayant pour fonction première la protection de cerveau.

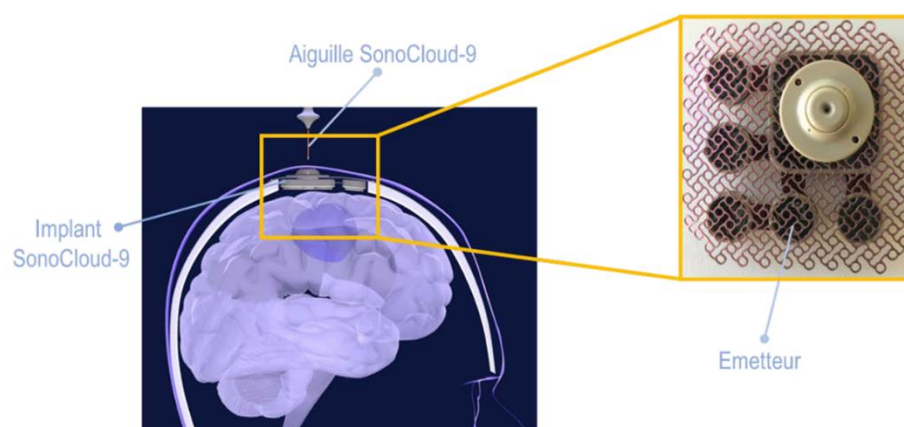
Au-delà des 6 heures, la situation se normalise totalement.

Le premier essai clinique a débuté en 2014 et a permis de traiter 21 patients en France. Cet essai clinique a montré que l'utilisation d'un émetteur d'ultrasons permet d'ouvrir la BHE d'une manière répétée et sans toxicité (Carpentier et al. [Sci Transl Med](#). 2016). De plus, ce dispositif ultrasonore qui augmente la pénétration des médicaments dans le cerveau a montré de forts indices d'efficacité anti-tumorale chez l'homme sur le glioblastome en récurrence (Idbaih et al., [J Neurooncol](#). 2019).

Le dispositif SonoCloud-9, fonctionne sur ce principe. Il contient 9 émetteurs d'ultrasons. Il a été spécifiquement développé pour permettre une ouverture de la BHE sur la zone de la tumeur.

Le dispositif thérapeutique SC9 est un dispositif médical biocompatible de 5,5 cm (voir photo ci-dessous) qui est implanté dans l'épaisseur osseuse de votre os crânien, donc il reste en dehors de votre cerveau et en dehors de vos méninges. Il remplace seulement une partie de votre crâne, c'est-à-dire la partie de l'os que le chirurgien retire pour aller extirper la tumeur. A la fin de l'intervention, votre chirurgien implantera le dispositif ultrasonore à la place de la repose de l'os habituel. La peau est ensuite refermée par-dessus comme d'habitude, ce qui le rend invisible. Ce dispositif, constitué de 9 émetteurs à ultrasons, est activable par une aiguille transdermique (c'est-à-dire qui traverse la peau du cuir chevelu) positionnée pendant 4 minutes et reliée au générateur extérieur. Le générateur fournit l'énergie à l'implant pour produire des ultrasons avec une pression similaire aux échographies normales sur la totalité des 9 émetteurs (on parle d'activation des émetteurs). Simultanément à l'émission d'ultrasons, un agent de contraste ultrasonore habituel (Definity®) constitué de microbulles inertes (encore appelées résonateur ultrasonore) sont injectées par voie veineuse. Les ultrasons en agissant sur les microbulles engendrent l'ouverture de la BHE, qui restera ouverte pendant quelques heures avant de revenir à son état fermé normal. Les ultrasons auront pour but de faire « vibrer » ces microbulles, c'est-à-dire que celles-ci se dilatent et se contractent. Cela entraîne un étirement mécanique des parois des vaisseaux sanguins, ce qui induit une augmentation locale et transitoire de leur perméabilité, afin de permettre le meilleur passage des médicaments (agents thérapeutiques) dans le parenchyme cérébral. En effet, la barrière naturelle des vaisseaux du cerveau ou BHE, empêche la plupart des substances transportées par la circulation sanguine de passer du sang vers le tissu cérébral. La BHE forme comme une couche de cellules qui recouvrent ces vaisseaux du cerveau. Cette barrière est responsable de la faible pénétration des médicaments dans le cerveau. Le dispositif SC9 permet de rendre la BHE provisoirement plus perméable (ouverture de la BHE qui dure moins de 24 heures) dans le but d'accroître l'efficacité de la chimiothérapie pour le traitement de votre maladie. Cette technologie est le fruit de 10 ans de développement et d'explorations en laboratoire.

L'ensemble de la procédure (branchement de l'aiguille, activation des émetteurs de l'implant, injection du résonateur ultrasonore) dure entre 10 et 15 minutes. L'activation des émetteurs de l'implant durant elle-même 4 minutes. En dehors de ces séances, le dispositif n'est pas connecté, n'émet aucun ultrason, il est inactif.



## 4) LE DÉROULEMENT DE SONOFIRST

### 4.1 Les deux groupes de patients de l'essai clinique SonoFirst et les traitements administrés

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer l'efficacité du dispositif expérimental SonoCloud-9 à lutter contre la tumeur lorsqu'il est utilisé simultanément (ou non) avec l'administration de la chimiothérapie aussi objectivement que possible en évitant toute subjectivité du médecin et du patient.

En acceptant de participer à cette recherche, vous bénéficierez par tirage au sort soit du traitement standard **Protocol Stupp** (chirurgie, radiothérapie focale, chimiothérapie), soit du traitement standard associé au dispositif implantable ultrasonore SC-9.

Lors de la chirurgie d'exérèse de la tumeur, un examen anatomopathologique des tissus tumoraux sera effectué pour confirmer ou non le diagnostic de glioblastome. Dans le cas où le résultat histologique durant l'opération confirme le diagnostic de glioblastome votre inclusion (participation) dans l'essai clinique sera maintenue et vous bénéficierez du protocole. Dans le cas où le résultat histologique durant l'opération exclut le diagnostic de glioblastome votre inclusion (participation) sera annulée (erreur d'inclusion) et votre médecin vous prodiguera le traitement habituel spécifique à votre maladie.

Dans le cas du diagnostic d'un glioblastome, deux groupes de patients sont prévus : vous serez inclus dans l'un d'eux par tirage au sort :

**Groupe 1 ou bras expérimental** : patients recevant le traitement standard de référence avec ultrasons du dispositif SC9.

Les patients seront implantés avec le dispositif SC9 et la totalité des émetteurs d'ultrasons seront activés : 30 patients traités avec le traitement de référence avec ouverture de la BHE induite par les ultrasons (sonication) :

- 1 sonication sans TMZ à 15j après la chirurgie et avant la phase de Témoradiation
- 11 sonications pendant la phase adjuvante avec le TMZ :
  - 6 sonications pendant les cycles de TMZ (au jour 1 de chaque cycle)
  - 5 sonications entre chaque cycle de TMZ (Jour 15+/- 2 jours après le cycle précédent)
- 3 sonications après la phase adjuvante, sans TMZ (une fois tous les deux mois pendant six mois).

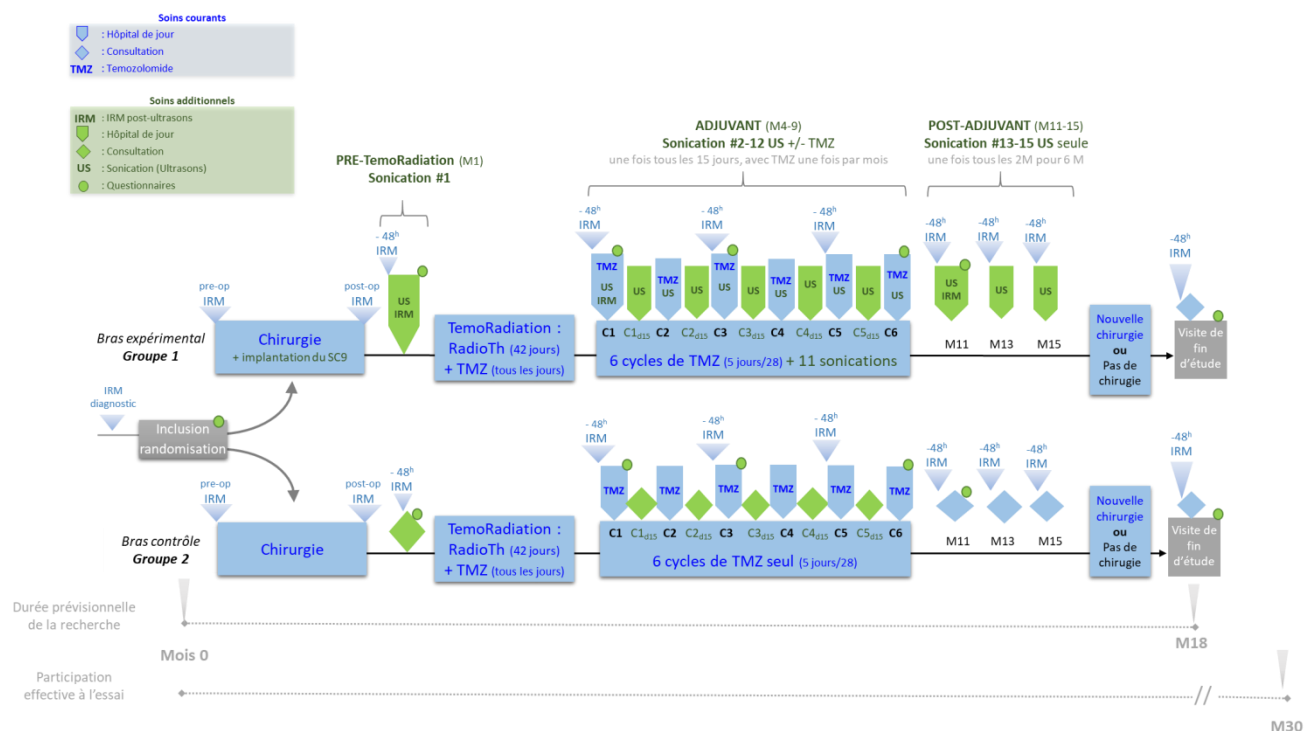
Les sonications se dérouleront dans le cadre d'hospitalisation de jour

**Groupe 2 ou bras contrôle** : patients recevant le traitement de référence sans ultrasons. Il n'y aura pas d'implantation du dispositif SC9 : 30 patients traités avec le traitement de référence, sans ouverture de la barrière hémato-encéphalique induite par les ultrasons.

**C'est lors de la visite d'inclusion que vous connaîtrez le groupe auquel vous êtes affecté.**

### 4.2 Le calendrier

La durée prévisionnelle de la recherche est de 30 mois et votre participation effective à l'essai clinique SonoFIRST sera de 18 mois. Dans le cadre de cet essai clinique, il est ajouté au traitement de référence une procédure et un traitement spécifique détaillés ci-dessous (ce qui n'est pas surligné correspond au soins courant du traitement de référence).



- Des informations personnelles (e.g. date de naissance, sexe) et des informations au sujet de votre maladie (signes et symptômes, antécédents médicaux et chirurgicaux y compris le diagnostic de votre cancer, les traitements en cours, l'étendue de la maladie et l'évaluation de la tumeur par examen radiologique) seront recueillies par le médecin investigateur.
- Des échantillons sanguins et urinaires seront prélevés pour analyse afin de contrôler les numérations sanguines (comptage des cellules du sang : globules rouges (hématies), globules blancs (leucocytes) et plaquettes et d'évaluer l'état de santé de vos organes tels que les reins, le cœur et le foie.
- Un test de grossesse sera réalisé si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants.
- Vos données médicales et personnelles seront pseudonymisées.

Votre médecin portera à votre connaissance la présente note d'information et le formulaire de consentement éclairé situé à la toute fin du document. Dans le cas où vous souhaitez participer à cet essai clinique, vous signerez alors le formulaire de consentement éclairé.

A la fin de cette visite dite visite d'inclusion, le médecin investigateur vous informera sur le groupe de patients dans lequel vous serez inclus (groupe 1 ou groupe 2).

Il vous sera demandé de répondre à trois questionnaires et deux questions (QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE, douleur et esthétique, selon les questionnaires de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer, <https://www.eortc.org/>) pour connaître votre point de vue sur la manière dont votre vie est affectée par votre maladie. Ces informations aideront les médecins à mieux comprendre ce que vous ressentez pendant le traitement ainsi que les effets du traitement sur vous.

Ces questions vous seront posées régulièrement tout au long de votre participation à cet essai clinique.

L'intervention chirurgicale sera programmée par le neurochirurgien en consultation avec une consultation d'anesthésie préopératoire.

### 4.3 L'Intervention chirurgicale (et pose de l'implant SonoCloud-9 (SC9) pour les patients du groupe 1)

Vous serez interrogé(e) sur tous les signes et symptômes ressentis et sur les médicaments pris depuis la visite d'inclusion.

Après une consultation et les tests sanguins de routine, l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale sera réalisée comme d'habitude avec une dépose de volet crânien (ouverture osseuse) pour atteindre la tumeur et l'enlever (partiellement ou en totalité). Une analyse histologique per opératoire (pendant l'opération) sera réalisée.

- Si les signes histologiques peropératoires ne sont pas en faveur du diagnostic glioblastome, vous serez sorti l'essai clinique et le dispositif SC9 ne sera pas implanté quel que soit le résultat du tirage au sort précédent,
- Si les signes histologiques peropératoires orientent sur le diagnostic de glioblastome, votre inclusion dans l'essai clinique est maintenue.

**Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Action 5.4.), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au Comité de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie de la Ligue nationale contre le cancer**

- Si vous êtes dans le groupe 1, la pose de l'implant aura lieu à la fin de l'intervention chirurgicale. Cette procédure sera réalisée par votre chirurgien, qui a reçu une information spécifique pour installer l'implant. Le chirurgien installera l'implant SonoCloud-9 à la place de l'os à la fin de l'opération. Le morceau d'os crânien retiré au début d'intervention sera conservé ou non selon le choix du chirurgien et les habitudes de l'hôpital. Le temps supplémentaire nécessaire pour la pose de l'implant lors de l'intervention chirurgicale est estimé entre 5 et 30 minutes.
- Si vous appartenez au groupe 2, le chirurgien refermera le crâne avec le volet osseux crânien enlevé en début d'opération ou avec un matériel de remplacement habituel s'il le juge préférable.

Suite à la chirurgie vous serez sous surveillance en unité de soins intensifs selon les procédures standard de l'hôpital pendant 6 à 24 heures. Votre médecin vous prescrira également des antibiotiques pendant 72 heures afin de prévenir le risque d'infection si vous êtes dans le groupe 1.

Une imagerie cérébrale (IRM), sera réalisée entre 0 et 3 jours post-chirurgie pour contrôler le retrait de la tumeur.

La durée de l'hospitalisation post-opératoire (d'1 nuit à 10 jours) est laissée à la discrétion du clinicien. Vous retournerez chez vous ou dans des services de réadaptation avec des médicaments et des instructions sur les signes et symptômes à signaler immédiatement au médecin investigateur de l'essai clinique.

Si vous appartenez au groupe 1, votre médecin vous prescrira un anesthésique local qui sera appliqué lors la prochaine visite avant de recevoir le traitement par ultrasons.

Pendant au minimum les 14 jours suivants, nous attendons la cicatrisation cutanée. Rien ne se passe et vous êtes à votre domicile.

#### **4.4 La visite de pré-TémoRadiation (et 1<sup>ère</sup> séance de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1)**

Cette visite sera réalisée dans un délai de 20 à 40 jours après la chirurgie. La Témoradiation consiste en une radiothérapie focale associée à la chimiothérapie TMZ par voie orale.

Au cours des 24 à 72 heures avant votre visite de pré-TémoRadiation une prise de sang et une imagerie cérébrale (IRM) de contrôle seront réalisés pour éliminer une éventuelle infection postopératoire qui retarderait la séance de traitement.

Au cours des 24 heures avant votre visite de pré-TémoRadiation les résultats de l'IRM et les critères sanguins pourront être vérifiés par téléphone ou par des moyens numériques par le médecin de l'essai clinique pour valider votre visite et valider la 1<sup>ère</sup> séance de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1.

Le jour de votre visite de pré-TémoRadiation :

Votre médecin vous examinera et vous interrogera d'abord sur les signes et symptômes que vous pourriez avoir présentés depuis la dernière visite ainsi que sur tous les traitements que vous pourriez avoir pris.

Il vous sera demandé de répondre à nouveau aux trois questionnaires (QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE) et deux questions (douleur et esthétique) pour connaître votre point de vue sur la manière dont votre vie est affectée par votre maladie et son traitement. Ces informations aideront les médecins à mieux comprendre ce que vous ressentez pendant le traitement ainsi que les effets du traitement sur vous.

- Groupe 1 : patients recevant les ultrasons : Dans le cadre de l'activation de l'implant ultrasons une hospitalisation de jour en unité ambulatoire de 4 heures minimum est nécessaire.

La séance de traitement d'ouverture de la BHE par le dispositif SonoCloud® aura une durée totale de 15 min et se déroule de la façon suivante :

- Un cathéter (voie veineuse habituelle à votre bras gauche ou droit) sera posé pour injecter le résonateur ultrasonore, c'est-à-dire les microbulles inertes.
- Connexion du dispositif à l'aide de l'aiguille transdermique stérile à usage unique.
- Vérification de la connexion de l'aiguille par le générateur pour le traitement ultrasonore.
- Injection intraveineuse du produit de contraste ultrasonore (microbulles) 30 secondes.
- Réalisation de l'ouverture de la BHE par l'émission d'ultrasons pendant 4 à 5 minutes, et
- Fin du traitement ultrasonore, ablation de l'aiguille transdermique.

Si besoin en fin de traitement ultrasonore si vous ressentez une gêne à la poitrine, même légère, un électrocardiogramme (ECG qui enregistre l'activité du cœur) sera réalisé. De même, si vous manifestez des anomalies neurologiques, le médecin de l'essai clinique pourra réaliser un électroencéphalogramme (EEG, qui enregistre l'activité du cerveau).

L'ouverture de la BHE sera vérifiée immédiatement par une IRM supplémentaire avec injection d'un produit de contraste, le même que celui utilisé lors des IRM de routine (durée estimée à 40 minutes). L'injection sera effectuée par le cathéter déjà en place.

Sauf contre-indication (allergie ou peau endommagée), et suivant l'hôpital dans lequel vous serez traité(e), votre médecin pourrait également enregistrer, avec un capteur, l'effet des ultrasons émis par l'implant sur les microbulles lors de l'une de vos séances. Ce capteur ne présente aucun risque pour vous ; il est juste posé sur votre cuir chevelu avec un gel et maintenu pendant la durée d'activation des émetteurs, à savoir quelques minutes.

Vous resterez à l'hôpital entre 4 heures et 6 heures après le début de la procédure.

À l'issue de cette séance, vous rentrerez chez vous avec des instructions sur les signes et symptômes éventuels à signaler immédiatement au médecin investigateur de l'essai clinique. Les séances de radiothérapie et le traitement standard de TMZ seront programmés.

- Groupe 2 : patients ne recevant pas les ultrasons. Cette visite sera réalisée dans le cadre du soin habituel, en consultation. Le médecin contrôlera la cicatrisation de votre plaie et validera les examens IRM et sanguin. Vous pourrez entamer la période de traitement : les séances de radiothérapie et le traitement standard par TMZ seront programmés.

#### **4.5 La TémoRadiation (pour les deux groupes)**

La TémoRadiation intervient entre 3 et 6 semaines après l'intervention chirurgicale.

Au cours des 24 à 72 heures avant votre visite de TémoRadiation une prise de sang de contrôle sera réalisée pour éliminer une éventuelle contre-indication au plan sanguin qui retarderait la séance de traitement.

Au cours des 24 heures avant votre visite les critères sanguins pourront être vérifiés par téléphone ou par des moyens numériques par le médecin investigateur de l'essai clinique pour valider votre visite.

Le jour de la visite votre médecin vous examinera et vous interrogera sur les signes et symptômes que vous pourriez avoir présentés depuis la dernière visite ainsi que sur tous les traitements que vous pourriez avoir pris

Tous les patients (groupe 1 et groupe 2) bénéficieront de la TémoRadiation selon le traitement standard de référence (protocole Stupp). Les soins du circuit patient sont inchangés par rapport aux soins de routine et aux habitudes de l'hôpital.

À l'issue de ces séances, vous rentrerez chez vous avec des instructions sur les signes et symptômes éventuels à signaler immédiatement au médecin de l'essai clinique.

#### **4.6 Les 6 visites de chimiothérapies adjuvantes C1-C2-C3-C4-C5-C6 (et 6 séances de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1)**

La première visite de chimiothérapie adjuvante (C1) sera réalisée dans un délai de 4 semaines après la fin de la radiothérapie selon le protocole de traitement standard (protocole Stupp).

Chaque mois (cycle), le TMZ vous sera prescrit pour une durée de 5 jours consécutifs dans un cycle de 28 jours pendant six mois (correspondant aux cycles 1 à 6). Les visites de chimiothérapie adjuvante auront lieu le premier jour de chaque cycle.

Au cours des 24 à 72 heures avant chaque visite de chimiothérapie adjuvante (C1 à C6), une prise de sang sera nécessaire pour surveiller que vous tolérez correctement le TMZ au niveau sanguin.

Au cours des 24 à 72 heures avant les visites de chimiothérapie adjuvante C1, C3 et C5 (mois 4, mois 6 et mois 8 post-inclusion) une imagerie cérébrale (IRM) de contrôle sera réalisée pour surveiller l'état de votre tumeur.

Au cours des 24 heures avant votre visite les résultats de l'IRM et les critères sanguins pourront être vérifiés par téléphone ou par des moyens numériques par le médecin de l'essai clinique pour valider votre visite et pour les patients du groupe 1, valider la séance de traitement par ultrasons.



Le jour de votre visite de chimiothérapie adjuvante :

Votre médecin vous examinera et vous interrogera sur les signes et symptômes que vous pourriez avoir présentés depuis la dernière visite ainsi que sur tous les traitements que vous pourriez avoir pris.

Votre médecin contrôlera vos examens sanguins et IRM (pour les visites C1, C3 et C5) et validera ou non l'administration du traitement TMZ. Dans le cas de la validation de l'administration, le traitement par TMZ vous sera prescrits et administré selon les standards du traitement en simple consultation ou en une hospitalisation de jour en unité ambulatoire (cela dépend des infrastructures hospitalières).

Avant les cycles 1, 3 et 6 de TMZ, il vous sera demandé de répondre à trois questionnaires (QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE) et deux questions (douleur et esthétique) pour connaître votre point de vue sur la manière dont votre vie est affectée par votre maladie et son traitement. Ces informations aideront les médecins à mieux comprendre ce que vous ressentez pendant le traitement ainsi que les effets du traitement sur vous.

- Si vous appartenez au Groupe 1 (patients recevant les ultrasons) cette visite se fera lors d'une hospitalisation de jour en unité ambulatoire de 4 à 6 heures. Dans les 30 minutes [15-45] après l'absorption du TMZ, l'émission d'ultrasons sera alors réalisée selon les explications déjà fournies ci-dessus. Lors du cycle C1 uniquement, l'ouverture de la BHE sera vérifiée par IRM avec injection d'un produit de contraste, le même que celui utilisé lors des IRM de routine, après le traitement ultrasonore (durée estimée à 40 minutes). L'injection sera effectuée par le cathéter déjà en place. Vous resterez sous surveillance pendant un minimum de 4 heures après administration des ultrasons.
- Si vous appartenez au Groupe 2 : patients ne recevant pas les ultrasons, cette visite sera réalisée dans le cadre du soin, en consultation ou en hospitalisation de jour (HDJ).

À l'issue de cette visite, vous rentrerez chez vous avec des instructions sur les signes et symptômes à signaler immédiatement au médecin de l'essai clinique.

#### **4.7 Les 5 visites intermédiaires pendant la phase adjuvante (C1<sub>d15</sub>-C2<sub>d15</sub>-C3<sub>d15</sub>-C4<sub>d15</sub>-C5<sub>d15</sub>) et séances de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1**

Ces visites intermédiaires lors de la chimiothérapie adjuvante auront lieu au 15<sup>ème</sup> jour (+/-2 jours) après chaque cycle de TMZ oral, tous les patients viendront pour une visite médicale.

Au cours des 24 à 72 heures avant chaque visite intermédiaire lors de la chimiothérapie adjuvante (C1<sub>d15</sub> à C5<sub>d15</sub>), une prise de sang sera nécessaire pour surveiller que vous tolérez correctement le traitement expérimental au niveau sanguin.

Au cours des 24 heures avant votre visite les critères sanguins pourront être vérifiés par téléphone ou par des moyens numériques par le médecin de l'essai clinique pour valider votre visite et pour les patients du groupe 1, valider la séance de traitement par ultrasons.

Le jour de votre visite, votre médecin contrôlera vos examens sanguins, vous examinera et vous interrogera sur les signes et symptômes que vous pourriez avoir présentés depuis la dernière visite ainsi que sur tous les traitements que vous pourriez avoir pris.

Si vous appartenez au Groupe 1 (patients recevant les ultrasons), ces visites se feront lors d'une hospitalisation de jour en unité ambulatoire pendant 2 heures. Dans le cas de la validation par votre médecin, l'émission d'ultrasons sera alors réalisée sans délais selon les explications déjà fournies ci-dessus et resterez sous surveillance pendant un minimum de 2 heures.

Si vous appartenez au Groupe 2 : patients ne recevant pas les ultrasons, cette visite sera identique à une visite réalisée dans le cadre du soin, en consultation.

À l'issue de cette visite, vous rentrerez chez vous avec des instructions sur les signes et symptômes à signaler immédiatement au médecin de l'essai clinique.

#### **4.8 Les 3 visites post-adjuvant M11-M13-M15 (et 3 séances de traitement par ultrasons pour les patients du groupe 1)**

---

*Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Action 5.4.), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au Comité de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie de la Ligue nationale contre le cancer*

Après l'achèvement des six mois de traitement adjuvant avec le TMZ, le TMZ est arrêté (standard de soins) et tous les patients sont suivis pendant six mois supplémentaires, avec une visite médicale tous les deux mois.

Au cours des 48 à 72 heures avant chaque visite post-adjuvant (M11 à M15), une prise de sang sera nécessaire pour surveiller votre état général. Une imagerie cérébrale (IRM) de contrôle sera aussi réalisée pour surveiller l'état de votre tumeur.

Au cours des 24 heures avant votre visite les résultats de l'IRM et les critères sanguins pourront être vérifiés par téléphone ou par des moyens numériques par le médecin de l'essai clinique pour valider votre visite et pour les patients du groupe 1, valider la séance de traitement par ultrasons.

Le jour de votre visite :

Votre médecin contrôlera vos examens sanguins et IRM. Il vous examinera et vous interrogera sur les signes et symptômes que vous pourriez avoir présentés depuis la dernière visite ainsi que sur tous les traitements que vous pourriez avoir pris.

Lors de la visite M11 seulement, il vous sera demandé de répondre à nouveau aux trois questionnaires (QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE) et deux questions (douleur et esthétique).

- Si vous appartenez au Groupe 1 : patients recevant les ultrasons, cette visite se fera en une hospitalisation de jour en unité ambulatoire de 2 à 4 heures. Dans le cas de la validation de l'administration du traitement ultrasonore par le médecin, l'émission d'ultrasons sera alors réalisée sans délais selon les explications déjà fournies ci-dessus. Lors de la visite M11 uniquement, l'ouverture de la BHE sera vérifiée par IRM immédiate avec injection d'un produit de contraste, le même que celui utilisé lors des IRM de routine, après le traitement ultrasonore (durée estimée à 40 minutes). L'injection sera effectuée par le cathéter déjà en place.
- Si vous appartenez au Groupe 2 : patients ne recevant pas les ultrasons, cette visite sera réalisée dans le cadre du soin, en consultation.

À l'issue de cette visite, vous rentrerez chez vous avec des instructions sur les signes et symptômes à signaler immédiatement au médecin de l'essai clinique.

En cas de rémission, le traitement est arrêté. Une chirurgie est envisagée pour retirer le dispositif sauf si vous-même ou votre médecin s'y opposent.

Si la tumeur ne progresse pas les ultrasons sont arrêtés (le TMZ a été arrêté au terme du cycle 6 de TMZ adjuvant). Votre maladie est dite en rémission (contrôlée et ne nécessitant plus de traitement). Une surveillance médicale régulière est mise en place pour vous surveiller et surveiller la maladie.

En cas de progression tumorale, votre médecin envisagera un nouveau traitement qu'il discutera avec vous. Votre participation à l'essai clinique s'achèvera.

#### **4.9 Retrait de l'implant SonoCloud-9 uniquement pour les patients du Groupe 1**

L'implant sera retiré lors d'une intervention chirurgicale qui sera programmée dans les 15 à 45 jours suivant la fin des traitements prévus, ou après votre dernier traitement si vous avez dû arrêter de façon précoce. Le retrait de l'implant peut ne pas avoir lieu si votre médecin considère que cela est contre-indiqué ou si vous-même le refusez pour des raisons que vous devrez préciser (absence de gêne, ...).

Une consultation avec un anesthésiste sera programmée avant l'intervention.

Le jour de l'intervention chirurgicale, vous serez examiné(e) et interrogé(e) sur tous les signes et symptômes éventuels ressentis depuis la dernière visite, ainsi que sur les traitements pris depuis la dernière visite. Le chirurgien procédera ensuite à l'extraction de l'implant SC9 sous anesthésie générale. Le retrait de l'implant nécessite une hospitalisation avec une nuit passée à l'hôpital ; l'hospitalisation couvrant l'intervention chirurgicale et le temps nécessaire pour vous permettre de récupérer sous surveillance médicale.

Les effets secondaires éventuels du dispositif au niveau local seront vérifiés à cette occasion, en prélevant un très petit bout de tissu de la taille d'un grain de riz en contact avec l'implant. L'implant lui-même sera également analysé.

L'implant sera remplacé soit par le volet osseux conservé au froid depuis l'intervention de pose de l'implant, soit par un autre matériau habituel de remplacement prévu à cet effet. Le choix du matériau de remplacement est laissé à la discrétion de votre chirurgien qui vous expliquera son choix.

En cas de récurrence tumorale, le retrait de l'implant est réalisé durant la même chirurgie d'exérèse de la récurrence, sans acte ajouté.  
En cas de décès, le retrait de l'implant est assuré par les services funéraires.

#### 4.10 Visite de fin d'essai clinique

Cette visite et les procédures s'appliquent également aux patients qui interrompent prématurément l'essai.

Un mois après le dernier traitement, vous verrez le médecin de l'essai clinique lors d'une consultation à l'hôpital, pour la dernière visite de l'essai clinique.

Au cours des 24 à 72 heures avant la visite de fin d'essai clinique une imagerie cérébrale (IRM) de contrôle sera réalisée pour surveiller l'état de votre tumeur.

Le jour de la visite, le médecin de l'essai clinique vous examinera et vous interrogera comme d'habitude sur les signes et symptômes éventuels ressentis depuis la dernière visite. Il contrôlera la cicatrisation de votre plaie et effectuera des analyses de sang en laboratoire (comptage des cellules du sang, bilans hépatique, cardiaque et rénal pour le contrôle des fonctions de vos organes, et analyse d'urine). Il vous sera demandé de répondre à nouveau aux trois questionnaires (QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE) et deux questions (douleur et esthétique).

#### 4.11 Après la fin de votre participation

Afin de suivre votre état de santé, vous serez contacté(e) par téléphone ou suivi tous les 3 mois par le médecin, et cela jusqu'à la fin de durée de l'étude (dont la durée prévue est de 30 mois).

L'ensemble du déroulement des visites et des examens et questionnaires que nous venons de vous décrire sont également résumés dans le tableau suivant.

#### 4.12 Tableau résumé

Procédures	Visite d'inclusion	Intervention chirurgicale	Visite de pré-TémoRadiation	Visite de TémoRadiation	Visites de chimiothérapie adjuvante (C1-C2-C3-C4-C5-C6)	Visite « ultrasons seuls » pendant la phase adjuvante (C1 <sub>d15</sub> -C2 <sub>d15</sub> -C3 <sub>d15</sub> -C4 <sub>d15</sub> -C5 <sub>d15</sub> )	Visite post-adjuvant (M11-M13-M15)	Retrait de l'implant SC-9	Visite de fin d'essai clinique	Suivi post traitement
Périodes	Mois 0	M0,5	M1-1,5	M2-2,5	M4 à M9	M4 à M9	M11 à M15	M16	M18	Jusqu'à 30 mois
Information et signature du consentement	X									
Historique médical	X									
Examens cliniques	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Médicaments concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
IRM cérébrale	X	X	X		X (C1, C3, C5)		X	X	X	
Prélèvements sanguins pour examens de laboratoire + Test de grossesse	X		X	X	X	X	X	X	X	
Questionnaires de qualité de vie + 2 questions	X		X		X (C1, C3, C6)		X (M11)		X	
Chirurgie + biopsie		X								
Implantation du dispositif SC9		X <sub>1</sub>								
Sonifications (émission des ultrasons)			X <sub>1</sub>		X <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>	X <sub>1</sub>			
IRM cérébrale Post-sonication			X <sub>1</sub>		X <sub>1</sub> (C1)		X <sub>1</sub> (M11)			
TémoRadiation				X						
Administration du TMZ				X	X					
Explantation du dispositif SC9 + biopsie								X <sub>1</sub>		
Appels téléphoniques pour suivre votre état de santé										X (tous les 3 mois)

X : procédures faisant partie de la prise en charge habituelle dans le cadre de votre maladie ;

X<sub>1</sub> : procédures supplémentaires spécifiquement prévus dans le cadre de la recherche pour les patients appartenant au groupe1.

**Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Action 5.4.), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au Comité de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie de la Ligue nationale contre le cancer**

## 5) COMPLÉMENTS D'INFORMATION

### 5.1 Quels sont les bénéfices liés à votre participation ?

Il s'agit d'un essai clinique de phase 2, autrement dit : le traitement médical proposé dans le cadre de l'essai clinique (le dispositif médical expérimental SC9) peut être bénéfique contre votre maladie, mais cela ne peut être garanti.

Si vous êtes dans le groupe contrôle, le traitement standard (protocole Stupp) est le traitement de référence et son efficacité dans le traitement du glioblastome est reconnu dans le monde entier.

Pour les patient dans le groupe expérimental, les bénéfices attendus de l'utilisation du dispositif expérimental SC9 associé au traitement standard sont un potentiel meilleur contrôle de la tumeur visible sur vos IRM et une potentielle stabilisation ou amélioration de votre état neurologique

Quel que soit le groupe dans lequel vous serez, votre participation à l'essai clinique contribuera à une meilleure compréhension de la sécurité et de l'efficacité de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il sera possible de savoir si la technique d'ouverture de la BHE par ultrasons de faible intensité peut être efficace dans la prise en charge du glioblastome, en plus de l'intervention chirurgicale et de la chimiothérapie. Cela améliorera la prise en charge des patients souffrant de cette maladie à l'avenir.

### 5.2 Quels sont les traitements médicamenteux autorisés et non autorisés ?

Traitements non autorisés	Traitement momentanément interdit	Les traitements non recommandés- doivent être évités dans la mesure du possible
<p>Thérapie anti-plaquettaire</p> <p>Tout médicament expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion et pendant l'essai clinique.</p> <p>Antibiotiques dont la neurotoxicité est connue (par exemple, aminoglycosides, céphalosporine, quinolones), à moins que la substitution ne soit pas possible.</p>	<p>Les traitements par anticoagulants doivent être interrompus avant toute intervention chirurgicale et toute sonication.</p>	<p>Les traitements dont la toxicité est inconnue sur le système nerveux central à forte dose tels que :</p> <p>Les anti-psychotiques/-neuroleptiques et les anti-épileptiques (1<sup>ère</sup> génération),</p> <p>Les anti-dépresseurs (en particulier les tricycliques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase)</p> <p>Cependant, les patients qui sont stables sous benzodiazépines ou anti-dépresseurs au moment de l'inclusion ne devraient pas avoir à arrêter leur traitement, mais leur dose ne doit pas être augmentée pendant l'essai.</p>

### 5.3 Quels sont les risques et effets indésirables éventuels liés à votre participation ?

Même s'il ne s'agit pas du premier essai clinique concernant le dispositif SonoCloud-9, son utilisation avec le TMZ sur des patients dès le début de la maladie constitue une nouveauté. Ainsi, cet essai clinique peut potentiellement engendrer des effets secondaires inconnus. C'est la raison pour laquelle le médecin de l'essai clinique vous demandera de signaler tous les effets secondaires tels que, par exemple, des symptômes physiques et/ou psychologiques inhabituels ou des signes d'infection (fièvre, frissons, douleurs corporelles).

Dans le cadre des précédentes études cliniques utilisant un dispositif ultrasonore, les effets indiqués ci-dessous (tous réversibles) ont été observés sur 27 patients traités et ont été considérés par le comité scientifique indépendant comme liés ou potentiellement liés à l'émission d'ultrasons :

- Œdème cérébral (accumulation rapidement réversible de fluides dans le cerveau), observé chez 3 patients
- Fuite de liquide céphalo-rachidien (liquide autour de votre cerveau) à travers la cicatrice, observé chez 1 patient
- Maux de tête observé chez 1 patient
- Douleurs ou gêne, en particulier durant la connexion de l'aiguille transdermique ou au niveau de la cicatrice, observé chez 4 patients
- Paralysie faciale temporaire (courte perte de capacité à mouvoir votre visage), observé chez 1 patient
- Vertiges, observé chez 2 patients
- Crise d'épilepsie fugace, spontanément résolutive, sans perte de conscience, observé chez 4 patients sur 27
- Acouphènes transitoires (bruit dans l'oreille), observé chez 1 patient

Mais d'autres risques théoriques prévisibles (non survenus à ce jour) sont susceptibles d'être associés au dispositif SonoCloud-9, et au résonateur à ultrasons :

- Saignement (hématome) ou accident vasculaire cérébral (ischémie)
- Dysfonctionnement cérébral (encéphalopathie)
- Douleur chronique due à la présence du dispositif implanté
- Déficit ou trouble neurologique
- Infection
- Hématome pendant la pose ou l'extraction du dispositif
- Épilepsie accrue (ou induite)
- Douleur pendant l'insertion/le retrait du dispositif ou pendant la transmission d'ultrasons
- Escarres
- Troubles des sens (goût, audition, vision)
- Tous risques liés à l'anesthésie ou à la prolongation de l'anesthésie (maximum 30 minutes pour la pose de l'implant) comme par exemple, une allergie aux anesthésiques, somnolence, nausées ou vomissements accrues lors de la phase de réveil
- Sensation d'échauffement au niveau du dispositif implanté pendant l'IRM

La plupart de ces signes ou symptômes sont souvent associés à votre maladie ou au traitement par le TMZ. Le TMZ lui-même peut également réduire la quantité de cellules sanguines (Thrombocytopénie sévère = baisse du nombre des plaquettes) qui aident votre organisme à combattre les infections et votre sang à coaguler. Vous pouvez donc développer une infection ou saigner plus facilement. Les vomissements sont un autre effet secondaire fréquent lié au médicament.

Le médecin de l'essai clinique évaluera leur rapport vis-à-vis de la procédure du SonoCloud-9 en fonction de leur fréquence, de leur survenue ou de leur gravité.

**C'est la raison pour laquelle il est très important que vous signaliez au médecin de l'essai clinique tous les signes ou symptômes inhabituels et le moment de leur apparition.**

Le résonateur ultrasonore qui sera utilisé est Definity/Luminity®, une solution de microbulles commercialisée normalement pour rendre les structures internes de l'organisme visibles lors des examens d'imagerie tels que l'échocardiographie. Les effets secondaires les plus fréquents de ce composant en cas d'injection dans une veine sont chez une personne sur dix des maux de tête, des rougeurs de la face ; chez une personne sur cent des étourdissements, des nausées, une éruption cutanée, un mal de dos/dans les reins, une douleur ou une gêne dans la poitrine, une fatigue, des réactions locales à l'injection. Dans de très rares cas, des réactions cardiopulmonaires graves ont été signalées.

Enfin, l'agent de contraste utilisé pour les IRM que ce soit pour vérifier l'état de votre tumeur (usage normal) ou pour vérifier l'ouverture de la barrière (usage prévu par l'essai clinique) peut rester dans votre organisme, y compris le cerveau, pendant plusieurs mois. Cette accumulation éventuelle n'a pas été directement liée à des effets nocifs pour la santé des patients qui, comme vous, ont une fonction rénale normale. Vous êtes cependant encouragé(e) à signaler tous les signes ou symptômes inhabituels à votre médecin.

Les autres médicaments utilisés dans les procédures d'implantation et de retrait du SonoCloud-9 ou pour votre suivi sont communément prescrits pour des procédures équivalentes. Les effets associés à ces derniers ne sont pas inclus dans les risques liés à la recherche. N'hésitez pas à interroger votre médecin si vous avez besoin de davantage d'informations.

Toutes les mesures de sécurité ont été prises afin que de tels risques ne surviennent pas ou soient atténués pendant cet essai clinique, et une surveillance particulière sera mise en place. Cependant, si vous présentez un effet secondaire pendant cet essai clinique, vous devez contacter immédiatement le médecin en charge de la recherche clinique de votre hôpital :

Dr .....

Tel .....

Email.....

Sachez que si, au cours de cet essai clinique, nous détectons une affection ou une maladie dont vous n'avez pas connaissance, vous et votre médecin traitant en serez informés. Si tel est le cas, le médecin de l'essai clinique discutera avec vous de la poursuite ou non de votre participation à l'essai clinique et vous aidera à obtenir le traitement médical approprié. Votre médecin traitant devra organiser vos soins médicaux futurs si nécessaire.

#### 5.4 Quelles sont les contraintes liées à votre participation ?

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

- Conserver sur vous en permanence la carte du patient qui vous sera 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,
- Faire des visites à l'hôpital plus longues et plus souvent que la normale, principalement du fait d'une surveillance prolongée et des IRM supplémentaires requises (trois) par l'essai clinique pour le contrôle de l'ouverture de la BHE et de ses effets sur le cerveau ainsi que le contrôle de la tumeur,
- Répondre aux questionnaires sur la qualité de vie lors des visites d'inclusion, de Pré-TemoRadiation, de chimiothérapie adjuvante (avant les cycles 1, 3 et 6 de TMZ), au cours de la visite post-chimiothérapie adjuvante (M11) et lors de la visite de fin d'essai clinique (M18),
- Effectuer des prélèvements sanguins en plus des prélèvements de routine, ce qui peut causer une certaine gêne,
- 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 documents spécifiques à la recherche (carnet patient, IRM réalisée hors de l'hôpital, analyses de sang, prescriptions...),
- 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 et le dispositif médical ou d'autres traitements,
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime,
- Pour les femmes : Si vous débutez une grossesse pendant l'essai clinique, sachez qu'il existe un risque potentiel pour le fœtus. L'effet de la procédure décrite ci-dessus est inconnu sur le fœtus. Compte tenu du fait que le traitement de l'essai clinique peut vous affecter ainsi que votre enfant à naître, le médecin de l'essai clinique vous demandera d'utiliser une méthode de contraception efficace adaptée à vos besoins jusqu'à un mois après la dernière visite de l'essai clinique. Vous passerez un test de grossesse lors de la visite d'inclusion, et d'autres tests pourront être réalisés au cours de l'essai clinique. Les résultats de ces tests vous seront communiqués. De votre côté, si vous pensez être enceinte, informez-en immédiatement le médecin de l'essai clinique. Si vous débutez une grossesse pendant l'essai clinique, le traitement de l'essai clinique devra être arrêté et votre participation à l'essai clinique sera terminée. Si vous découvrez que vous êtes enceinte dans les 28 jours suivant l'arrêt de la contraception, vous devrez contacter le médecin de l'essai clinique afin qu'il vous suive et surveille la survenue d'effets secondaires potentiels. En cas de grossesse, informez votre obstétricien de votre participation à l'essai clinique. Le médecin de l'essai clinique demandera à être informé, par vous ou votre obstétricien, du déroulement de votre grossesse et de son terme. Le médecin de l'essai clinique fournira au personnel habilité chez le promoteur de l'essai clinique (l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) les informations recueillies pour un suivi adapté,
- Pour les hommes : Le médecin de l'essai clinique vous demandera d'utiliser une méthode de contraception efficace adaptée à vos besoins jusqu'à 3 mois après la dernière cure de TMZ. Si votre partenaire débute une grossesse pendant votre participation à l'essai clinique, informez-en immédiatement le médecin en charge de la recherche clinique. En cas de grossesse, il sera demandé à votre partenaire de signer un formulaire de consentement éclairé pour permettre au

médecin en charge de la recherche clinique ou à son obstétricien de recueillir des informations sur le déroulement de la grossesse et son terme. Ces informations seront transmises au promoteur de l'essai (l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) pour un suivi de sécurité.

## 5.5 Que vont devenir les échantillons biologiques collectés pour la recherche ?

Pendant l'essai clinique, et à condition que vous y consentiez, un échantillon de votre tumeur sera conservé pour la recherche dans un laboratoire de biologie de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris ou dans une collection biologique dédiée dans chaque établissement participant ou par une société tierce engagée par l'APHP, en France ou dans un autre pays. Le prélèvement sera déclaré au ministère de la recherche [et au directeur de l'autorité régionale de santé compétente si l'entité est un établissement de santé] (article L. 1243-3 du Code de la Santé Publique).

Cet échantillon tumoral, conservé sans limitation de durée, pourra s'avérer utile pour mieux définir votre pathologie, mieux comprendre votre réponse au traitement, et pour participer au développement des connaissances scientifiques.

Cet échantillon sera pseudonymisé, c'est-à-dire uniquement identifiés par le numéro d'identification qui vous a été attribué à l'acceptation de votre participation à l'essai clinique et non par votre nom. Vous avez la possibilité à tout moment de demander au médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche, la destruction de cet échantillon ou de vous opposer à toute utilisation ultérieure.

## 5.6 Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Après examen de votre état de santé le médecin de l'essai clinique vous a proposé une chirurgie, pour retirer la tumeur, suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie avec le TMZ. La radiothérapie couplée au TMZ, constitue le traitement standard de référence mondial des glioblastomes nouvellement diagnostiqués.

Si vous acceptez de participer à l'essai clinique, l'émission d'ultrasons par SonoCloud-9 sera faite « en plus » de ce traitement par radiothérapie/TMZ. L'utilisation de SonoCloud-9 ne modifie donc pas la procédure de radiothérapie et chimiothérapie prévues. Si, au cours de l'essai clinique, le médecin de l'essai clinique juge par le biais d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) que votre tumeur progresse malgré le TMZ avec ou sans les ultrasons, ou que, pour toute autre raison mais toujours dans votre intérêt, vous devez arrêter le traitement de l'essai clinique par ultrasons et TMZ, alors une autre approche thérapeutique sera envisagée.

Si vous n'acceptez pas de participer à l'essai clinique, cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale. Vous recevrez la radiothérapie et le TMZ seuls, sans ouverture de la BHE par le SonoCloud-9.

## 5.7 Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation ?

Vous pouvez décider d'arrêter volontairement votre participation à l'essai clinique à n'importe quel moment. Si tel est le cas, informez le médecin de l'essai clinique de votre décision de vous retirer de l'essai, de préférence par écrit. Dans votre intérêt, il vous sera proposé d'effectuer l'intervention chirurgicale pour retirer le dispositif ainsi que la visite de fin de l'essai clinique (« contrôle de sortie »). Toutes les données recueillies jusqu'à votre retrait seront conservées et continueront à être utilisées, tout comme les données recueillies lors de l'intervention de retrait du dispositif et la visite de fin de l'essai clinique. Vous pouvez demander la destruction de tous vos prélèvements ainsi que de tout matériel dérivé de ces derniers avant votre retrait auprès de votre médecin de l'essai clinique, s'ils n'ont pas déjà été traités.

Une sortie prématurée de l'essai clinique, quelle qu'en soit la raison, n'affectera en rien votre accès au meilleur traitement standard, et n'aura aucune conséquence sur votre relation avec votre médecin. Après votre retrait, vous pouvez continuer à être suivi(e) par la même équipe médicale.

Le médecin en charge de cette recherche clinique ou le promoteur (l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) peut également décider d'arrêter votre participation à l'essai clinique pour les raisons suivantes :

- progression de votre maladie
- survenue d'effets secondaires
- non-respect des instructions du médecin de l'essai clinique
- pour les femmes, survenue d'une grossesse



S'il s'agit d'un arrêt de l'essai clinique dû à la survenue d'un effet secondaire, vous serez suivi jusqu'à stabilisation ou guérison de l'évènement.

Il peut en outre exister d'autres circonstances pour lesquelles l'investigateur et le promoteur (l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) peuvent décider de ne pas poursuivre l'essai clinique (comme par exemple, une augmentation des risques liés à l'essai clinique ou à la demande des autorités de santé).

En cas d'arrêt anticipé du traitement de l'essai clinique ou de la recherche, le médecin de l'essai clinique vous en expliquera les raisons et vous serez suivi(e) pendant la période initialement prévue par l'essai clinique dans les meilleures conditions de soins et de traitement pour votre maladie.

## **5.8 Quels sont les couts prévisibles ajoutés par ces recherches ?**

Les coûts liés à la recherche, comme par exemple, les évaluations liées à l'essai clinique et examens cliniques réalisés par le médecin de l'essai, les analyses de sang, les IRM, procédures et médicaments de l'essai clinique, seront totalement pris en charge par le promoteur de l'essai clinique, c'est-à-dire l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Cette dernière a reçu une subvention de la communauté européenne pour réaliser cet essai.

Vous pourrez être remboursé(e) pour les déplacements liés aux trois séances d'IRM supplémentaires demandées par l'essai clinique car elles ne font pas partie du suivi de routine. Il est en de même pour la dernière chirurgie et la dernière visite de l'essai clinique (si cela n'est pas déjà prévu dans le cadre de votre nouveau calendrier de traitement), et cela même si vous ne participez pas à l'intégralité de l'essai clinique. Aucune autre indemnité ni rémunération n'est prévue.

## **6) DROITS ET REGLEMENTATION**

### **6.1. Si vous participez, comment vont être traitées les données recueillies pour la recherche ?**

Dans le cadre de la recherche à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement de vos données personnelles et médicales (biologie et imagerie) va être mis en œuvre, de façon pseudonymisées, par l'AP-HP, promoteur de la recherche, et responsable de traitement, 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 ou à l'étranger. Ces données pseudonymisées seront identifiées par un numéro d'enregistrement. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Les données médicales vous concernant pouvant documenter un dossier auprès des autorités compétentes portant sur le Dispositif Médical, Sonocloud-9, 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 pseudonymisées 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.

Vos données pseudonymisées pourront aussi être réutilisées pour des analyses combinant les données de plusieurs études (méta-analyse sur données individuelles) afin d'apporter un niveau de preuve scientifique plus élevé pour répondre à la question de recherche posée. Ces analyses pourront être réalisées par la même équipe de recherche ou par d'autres équipes de recherche en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection. Cette réutilisation de données dans le cadre de méta-analyses sur données individuelles fait l'objet d'un consentement spécifique qui vous est demandé.

En cas de transfert en dehors de l'Union Européenne vers un pays ne bénéficiant pas d'un niveau de protection équivalente à la législation européenne, nous vous informerons sur demande de votre part de toutes les garanties appropriées mises en place pour encadrer le transfert.

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 et conservées pendant 15 ans.

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi « Informatique et Libertés » modifiée) et européenne (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](mailto: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](http://www.cnil.fr) ).

## 6.2. 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. Conformément à la législation en vigueur :

- L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche CPP Sud Est II le 23/09/2020.
- L'AP-HP a obtenu une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 05/10/2020.
- L'AP-HP a souscrit une assurance (0100518814033 200117) 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. Si vous estimiez avoir subi un préjudice du fait de votre participation à l'essai clinique, il vous faudrait alors immédiatement contacter le médecin investigateur.
- Le dispositif SonoCloud respecte les exigences essentielles européennes en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables.
- Une description de cet essai clinique sera disponible à l'adresse <http://www.ClinicalTrials.gov>. Ce site Internet ne comportera aucune information permettant de vous identifier. Le site Internet comprendra tout au plus un résumé des résultats. Vous pouvez consulter ce site Internet à tout moment.
- Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Action 5.4), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au comité de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie de la Ligue nationale contre le cancer.

## 6.3. 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.

Votre participation nécessite que nous informions votre médecin traitant sauf si vous vous y opposez.

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, 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.

## 7) LEXIQUE

**SC9** : Le dispositif thérapeutique SonoCloud-9

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique

**TMZ** : Témzolomide

**TémoRadiation**: radiothérapie focale avec chimiothérapie par TMZ

**Protocol Stupp** : le TMZ avec radiothérapie focale, puis TMZ seul pendant 6 mois

**Résonateur ultra sonore** : produit injecté à microbulle

**Promoteur** : personne physique, société ou institution qui prend l'initiative d'un essai clinique et en assume les responsabilités et le financement.

**Investigateur** : professionnel de santé qui dirige et surveille sa réalisation, il doit justifier d'une expérience appropriée dans la conduite des essais cliniques.

**Essai Clinique phase 2**: ont pour objectif de déterminer la posologie optimale du produit en terme d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients.

**Pseudoanonymisation**: L'article 4 du RGPD définit la pseudonymisation de la manière suivante : « (...) on entend par pseudonymisation : le traitement de données à caractère personnel de telle façon que celles-ci ne puissent plus être attribuées à une personne concernée précise sans avoir recours à des informations supplémentaires, pour autant que ces informations supplémentaires soient conservées séparément et soumises à des mesures techniques et organisationnelles afin de garantir que les données à caractère personnel ne sont pas attribuées à une personne physique identifiée ou identifiable. »

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENT

Version n°2.0 du 08/02/2021 ayant reçu l'avis favorable du CPP Sud Est II le 23/09/2020

Je soussigné(e), M<sup>me</sup>, M. [*rayez les mentions inutiles*] (*nom, prénom*).....  
**accepte librement de participer à la recherche intitulée SonoFIRST : « Essai clinique de phase II randomisé, ouvert et multi-site dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué et traité par chirurgie, Témoradiation simultanée et témozolomide adjuvant +/- ouverture de la barrière hémato-encéphalique par ultrasons »** organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur (*nom, prénom, téléphone*)....., investigateur dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 2.0 du 08/02/2021 de 19 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'ai été informé que les données recueillies dans le cadre de la recherche peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je pouvais m'y opposer à tout moment,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- 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 30 mois et que ma participation effective à l'essai clinique SonoFIRST sera de 18 mois et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant la fin de ma participation à cette recherche sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche
- J'ai été informé(e) qu'en cas de décès, le dispositif Sonocloud-9 sera retiré,
- J'ai noté que je serai informé(e) du groupe de traitement de l'essai auquel je serai affecté(e),
- J'accepte d'assister à toutes les visites,
- J'autorise la consultation directe de mes dossiers médicaux par des personnes désignées par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (promoteur), les autorités de santé, dans des limites strictes de confidentialité, afin de garantir la bonne pratique de l'essai clinique,
- J'ai été informé(e) que mes données médicales pseudonymisées pourront être transmises à des partenaires publics ou privés de l'AP-HP en France ou à l'étranger. Mes données pseudonymisées pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères,
- A l'issue de l'étude, je pourrai être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin investigateur de l'étude.
- 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**

Nom, Prénom :

Date :

Signature :

**Signature du médecin**

Nom, Prénom :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour l'échantillon de tumeur.

**J'accepte** la collecte et la conservation d'un échantillon de tumeur, sans limitation de durée, précédemment réalisée (obtenu au moment du diagnostic ou au décours de toute autre intervention), dans le cadre de ma participation à la recherche et que cet échantillon puisse être utilisé pour corréler les marqueurs tumoraux à ma réponse au traitement.

**Oui**☐**Non**☐*[cocher la case]***Signature de la personne participant à la recherche**

Nom, Prénom :

Date :

Signature :

**Signature du médecin**

Nom, Prénom :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour la génétique.

**J'accepte** que soit réalisé l'examen de mes caractéristiques génétiques **sur l'échantillon tumoral** à des fins de recherche dans le but corréler les marqueurs tumoraux à ma réponse au traitement.

**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 modifiée 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, de limitation et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

**Oui**☐**Non**☐*[cocher la case]*

**J'accepte** que la collection d'échantillons biologiques constituée dans le cadre de cette recherche soit réutilisée pour des recherches génétiques futures sur le glioblastome, son diagnostic et son traitement.

**Oui**☐**Non**☐*[cocher la case]***Signature de la personne participant à la recherche**

Nom, Prénom :

Date :

Signature :

**Signature du médecin**

Nom, Prénom :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour méta analyses.

**J'accepte** que les données me concernant soient réutilisées à des fins de recherches ultérieures dans le cadre de méta-analyses (combinant les données de plusieurs études) sur données individuelles afin d'apporter un niveau de preuve scientifique plus élevé pour répondre à la question de recherche posée.

**Oui** ☐ **Non** ☐ [cocher la case]

**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, un exemplaire doit être conservé 15 ans 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.**