

Etude REPAIR : Protection rénale contre l'ischémie-reperfusion en transplantation rénale.

Introduction

Vous êtes invité à participer à une étude de recherche clinique visant à élaborer de nouvelles méthodes pour réduire les dommages causés au rein durant une transplantation.

Cette étude a été initiée par le Pr. R. MacAllister d'une université de Londres (University College London). La mise en place de cette étude en Belgique est organisée par le service de néphrologie de l'hôpital Erasme (Dr A. Massart) et 5 sites belges y participeront.

La transplantation rénale est généralement le meilleur traitement possible pour soigner l'insuffisance rénale terminale et il est de plus en plus courant pour un proche parent (le donneur) de donner un rein à un patient en insuffisance rénale (le receveur). Prélever un rein entraîne l'arrêt de la circulation du sang dans cet organe. Même si cela ne dure qu'une courte période, cet arrêt peut entraîner certains dommages pour l'organe. Il est probablement possible de faire en sorte que le rein qui sera prélevé tolère mieux cette période sans circulation sanguine, ce qui favorisera fort probablement la reprise immédiate de la fonction du rein chez le receveur et la survie à long terme du rein transplanté.

Cette étude clinique, vise à déterminer si le fait de gonfler un tensiomètre sur le bras (tant du donneur que du receveur) pendant de courtes périodes avant l'opération peut réduire les dommages causés au rein par le fait que sa circulation sanguine est interrompue plusieurs heures entre le moment du prélèvement et celui de la transplantation.

Comment le fait de gonfler un tensiomètre sur le bras peut-il être bénéfique pour le rein ? Des chercheurs de University College London, et d'autres également, ont montré que réduire la circulation sanguine dans le bras pendant une courte période peut protéger le cœur, les poumons et les reins contre d'éventuels dommages causés par une interruption de leur perfusion sanguine.

L'arrêt temporaire de la circulation du sang vers le bras active un réflexe qui rend les organes internes plus résistants aux effets néfastes d'un faible flux sanguin. Ce réflexe est appelé « préconditionnement ischémique à distance » (en abrégé : PCID). Une première étude clinique semble indiquer que cette méthode améliore la fonction rénale après la transplantation. L'étude à laquelle nous vous invitons à participer concernera 400 patients présents au Royaume-Uni, en Hollande et en Belgique et a pour but d'établir si cette technique est réellement avantageuse pour les patients, afin d'améliorer la qualité des transplantations.

Il vous appartient de décider si oui ou non vous acceptez de participer à cette étude. Nous vous invitons à prendre connaissance de ce que cela implique précisément en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision informée. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Merci de lire attentivement ces quelques pages d'information et de poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente.

- Cette recherche est mise en œuvre après évaluation par un comité d'éthique.
- Votre participation est volontaire et nécessite la signature d'un consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez à tout moment mettre un terme à votre participation en informant l'investigateur.
- Aucun frais ne vous sera facturé pour les examens ou traitements spécifiques à cette étude.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette recherche.
- Vous pouvez toujours contacter l'investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

Ces points sont détaillés en annexe sous la rubrique « Droits du participant à une recherche clinique ».

Description du protocole de l'étude

On vous demande de participer à cette étude parce que vous êtes concerné comme donneur ou receveur dans une transplantation de « rein issu d'un donneur vivant ». Vous devez impérativement avoir plus de 18 ans.

Vous ne pouvez pas participer si :

- Vous prenez des médicaments interférant avec les « canaux potassiques » dans le corps (essentiellement des médicaments utilisés en cardiologie (par exemple : nicorandil (Ikorel®), amiodarone (Cordarone®), sotalol (Sotalex®)) et contre le diabète (comme glibenciamide (Daonil®, Euglucon®), glicazide (Diamicron®), glimépiride (Amarylle®), Glipizide (Minidiab®, Glibenese®), gliquidone (Glurenorm®).

Ces traitements ne sont aucunement dangereux pour vous mais rendraient irréalisable l'interprétation des résultats.

- Vous prenez de la ciclosporine (Néoral®).
- Vous êtes allergiques à l'iode.
- Vous êtes hyperimmunisés, ce qui pourrait être la conséquence d'une greffe précédente, de différentes transfusions sanguines, de plusieurs grossesses.

Aussi longtemps que vous participerez à la présente étude, vous ne pourrez participer à aucune autre étude de recherche concernant un traitement expérimental, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'une procédure.

Déroulement du protocole de gonflement du tensiomètre.

Le traitement appliqué est très simple afin de minimiser tout désagrément.

Un tensiomètre standard (le même que celui qu'on utilise habituellement pour mesurer votre pression sanguine) sera appliqué sur votre bras à 2 reprises : une première fois 24h avant l'intervention et une seconde fois 1 heure avant l'opération.

Il sera gonflé soit 40 mmHg au-dessus de votre pression sanguine pour une période de 5 minutes, soit à 40 mmHg selon tirage au sort. Ce cycle de gonflement suivi de dégonflement, sera effectué 4 fois au total. Chaque procédure dure donc 40 (pour 4 x 10) minutes dans son entièreté.

Toujours selon tirage au sort, certains patients bénéficieront 2 fois de la même pression de gonflement ou d'une combinaison des types de pressions mentionnées plus haut.

La même procédure sera appliquée au donneur et au receveur du rein et se déroulera pour chacun à deux reprises ; d'abord la veille de l'intervention chirurgicale et une seconde fois une heure avant celle-ci. La personne qui appliquera la procédure n'informerá pas le

médecin investigateur du régime de pression appliquée à votre bras et nous vous demandons de ne pas parler de votre impression à ce sujet.

Qui assure le tirage au sort ? Un système informatisé déterminera la procédure à administrer de façon aléatoire. C'est une étape systématique effectuée dans de nombreuses études cliniques, et qui est essentielle pour assurer des résultats valides.

Nous vous demanderons également quelques échantillons de sang et d'urine en plus de ceux qui font partie du suivi habituel du donneur ou du receveur pour des analyses spécifiques à l'étude.

Concernant les donneurs, votre participation s'arrête à la dernière prise de sang et d'urine au 3^{ième} jour post-opératoire.

Concernant les receveurs, votre médecin néphrologue assurera votre suivi selon les habitudes du centre. Certaines données concernant l'évolution de votre fonction rénale (résultats de biologie par exemple) recueillies lors de votre consultation à 3 mois post opératoire seront transmises au promoteur de l'étude. Nous vous demanderons également des analyses détaillées de votre fonction rénale 12 mois après l'intervention (voir ci-dessous).

Prélèvement d'échantillons de sang et de tissus.

Des prélèvements de sang et de tissus sont prévus et décrits en détail ci-dessous.

➤ Prises de sang avant et après la procédure du tensiomètre (optionnel)

Quinze millilitres de sang (environ une cuillère à soupe) seront prélevés avant et après la procédure du gonflement du tensiomètre : 24h avant l'intervention et le matin de l'intervention soit 4 prélèvements au total. Ces échantillons seront conservés pour analyse ultérieure, mais cela dépendra du résultat principal de l'essai clinique. Nous pensons qu'il pourrait être utile, plus tard, de déterminer quels gènes sont exprimés lorsque la procédure du tensiomètre est appliquée. Pour ce faire nous pourrions déterminer dans ces échantillons, non seulement les gènes présents chez différents patients, mais aussi leurs produits (appelés ARN et protéines) qui reflètent l'activité particulière d'un gène dans une situation donnée.. Ces prélèvements ne sont pas obligatoires.

➤ Échantillons de sang et d'urine avant et après l'intervention (concerne le RECEVEUR)

Ceux-ci seront prélevés en sus des prélèvements réalisés habituellement lors d'une transplantation rénale. Ils sont destinés à mesurer si le préconditionnement de votre bras par le tensiomètre affecte les réponses de votre organisme à l'intervention. Nous vous demanderons 4 échantillons de sang (environ 1 cuillère à soupe par échantillon) avant et dans les 5 premiers jours suivant la transplantation. De plus, nous vous demanderons 4 échantillons d'urine (environ 2 cuillères à soupe par échantillon) avant et dans les 5 premiers jours après l'intervention. Ces échantillons sont destinés à mesurer si la procédure du tensiomètre modifie la production de certaines molécules liées à l'inflammation (cytokines) en réponse à la chirurgie.

➤ Échantillons de sang et d'urine avant et après l'intervention (concerne le DONNEUR)

Ceux-ci seront prélevés en sus des prélèvements réalisés habituellement lors d'un don de rein. Ils sont destinés à mesurer si le préconditionnement de votre bras par le tensiomètre affecte les réponses de votre organisme à l'intervention. Nous vous demanderons 4 échantillons de sang (environ 1 cuillère à soupe par échantillon) avant et dans les 3 premiers jours suivant la transplantation. De plus, nous collecterons 4 échantillons d'urine (environ 2 cuillères à soupe par échantillon) avant et dans les 3 premiers jours après l'intervention. Ces

échantillons sont destinés à mesurer si la procédure du tensiomètre modifie la production de certaines molécules liées à l'inflammation (cytokines) en réponse à la chirurgie.

➤ Échantillons prélevés sur le rein transplanté

Nous souhaitons récupérer des spécimens de tissu rénal superflu pour une analyse en laboratoire. Ces échantillons sont de petites parties de vaisseaux sanguins qui sont normalement retirées et jetées par le chirurgien. De plus, dans certains centres, il est courant de pratiquer une biopsie du rein durant l'opération. S'il y a du tissu résiduel après analyse de la biopsie, nous voudrions le récolter et le conserver pour analyse ultérieure. Ces examens nous permettront de comprendre le fonctionnement et les mécanismes du préconditionnement par le tensiomètre chez les patients.

Mesures de la fonction rénale par iohexol (concerne le RECEVEUR)

Nous prévoyons d'analyser la fonction du greffon rénal 1 an après la transplantation par une méthode utilisant une substance appelée iohexol. Ce test n'est pas effectué habituellement à un an de greffe, c'est donc l'étude qui le requiert. Néanmoins, nous nous assurerons que cet examen sera programmé lors d'une de vos consultations chez nous afin de vous éviter tout déplacement supplémentaire.

Après injection intraveineuse de cinq millilitres d'iohexol (environ 1 cuillère à café), on mesurera sa concentration dans le sang à des moments précis (5 minutes, 2, 3 et 4 heures après injection) ce qui permettra d'obtenir des informations précises sur votre fonction rénale. Quatre échantillons de sang, chacun d'environ une cuillère à café, seront donc prélevés. L'iohexol peut provoquer une irritation des veines mais rares sont les patients qui y sont allergiques. Si vous êtes allergique à l'iode, vous ne devez en aucun cas participer à cette étude car l'iohexol contient de l'iode.

Conservation des échantillons

Les progrès techniques dans ce domaine étant constants, si vous l'acceptez, nous souhaitons conserver vos échantillons de matériel biologique pendant 5 années pour des études futures restant dans les objectifs de la présente recherche clinique, soit une meilleure compréhension de la protection d'un rein lors de son prélèvement chez le donneur et de son implantation chez le receveur.

Ces analyses pourraient comprendre une analyse de votre matériel génétique.

Description des éventuels bénéfices pour le participant

Il se peut qu'il n'y ait aucun bénéfice pour vous. Mais il est également possible que le rein offert / reçu fonctionne et se conserve mieux après l'opération en raison du fait que, grâce à la procédure de préconditionnement ischémique du bras mise en place, ce rein subira moins de dommages durant la procédure de transplantation. Nous n'en sommes pas certains, et c'est pourquoi cette étude est menée.

Description en bref des risques et des mesures prises pour y remédier.

Bloquer la circulation du sang vers le bras pendant 5 minutes ne provoquera aucun dommage. Vous sentirez que le haut du bras est compressé et lorsque le tensiomètre se dégonflera, il est possible que vous ressentiez une sensation de picotements, mais cela ne sera pas douloureux. Cette méthode a déjà été utilisée sur plusieurs centaines de patients (y compris des enfants) et sur des sujets sains sans effet dommageable.

Le volume total d'échantillons sanguins requis pour cette étude est de 80 ml. Les prélèvements sanguins peuvent parfois être responsables de douleur, saignement, ecchymose ou infection localisée au site du prélèvement sanguin. De même certains patients peuvent (rarement) présenter un vertige voire un évanouissement lors de la procédure. Le personnel qui assurera le prélèvement fera le maximum pour éviter ou réduire

ces inconvénients. Chaque fois que ce sera possible, nous préleverons nos échantillons en même temps que les échantillons de routine.

Etude REPAIR : Protection rénale contre l'ischémie-reperfusion en transplantation rénale.

Consentement éclairé

Volontaire

Je déclare que j'ai été informé sur la nature de l'étude, son but, sa durée, les effets secondaires éventuels et ce que l'on attend de moi.

J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix (médecin généraliste, parent).

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse favorable à mes questions.

J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que l'investigateur se porte garant de la confidentialité de ces données. Je consens à ce traitement de mes données.

Je consens / ne consens pas aux prises de sang avant et après la procédure du tensiomètre (prélèvement non obligatoires décrits page 3)

Je consens / ne consens pas que des analyses futures ciblées sur la compréhension des mécanismes impliqués dans la préservation de la fonction rénale après transplantation puissent être réalisées sur mon matériel génétique.

Je consens à la conservation d'échantillons (sang et tissus) pour analyses ultérieures à définir mais toujours dans le contexte de la présente étude.

J'ai reçu une copie de l'information au participant et du consentement éclairé.

Date et signature du volontaire.

Témoin / Interprète

J'ai été présent durant l'entièreté du processus d'information au patient et je confirme que l'information sur les objectifs et procédures de l'étude a été fournie de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris l'étude et que le consentement à participer à l'étude a été donné librement.

Date et signature du témoin / interprète.

Investigateur

Je soussigné, docteur _____ confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'information au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le patient accepte de participer à l'étude et que je suis prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la « Déclaration d'Helsinki », dans les « Bonnes pratiques Cliniques » et dans la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Date et signature
du représentant de l'investigateur

Date et signature
de l'investigateur

Etude REPAIR : Protection rénale contre l'ischémie-reperfusion en transplantation rénale.

Annexe « Droits et protection du participant »

Comité d'Ethique

Cette étude a été évaluée par un Comité d'Ethique indépendant, à savoir le Comité d'Ethique ULB Erasme¹, qui a émis un avis favorable après consultation des Comités d'Ethique de chaque centre où sera menée cette étude. Les Comités d'Ethique sont chargés de la protection des sujets qui se prêtent à des recherches cliniques conformément à la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. En aucun cas vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

Si vous avez des questions relatives à vos droits de participant à une étude clinique, vous pouvez contacter le secrétaire du Comité d'éthique / le médiateur des droits du patients de votre institution (M. A. Heselwood ; au 02.555.44.91).

Participation volontaire

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez. Votre participation à l'étude est volontaire : ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification même si vous aviez accepté préalablement d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien vos relations avec l'investigateur ni la poursuite de votre prise en charge thérapeutique.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. L'investigateur signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il vous a fourni les informations nécessaires sur l'étude. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Si vous décidez de participer à cette étude, l'entièreté des examens ou procédures nécessaires à l'étude sont à charge du promoteur. Ceci concerne les analyses réalisées dans le postopératoire immédiat et pour les transplantés, l'analyse de la fonction rénale à 1 an (clearance iohexol).

Garantie de confidentialité

Votre participation à l'étude signifie que vous acceptez que l'investigateur recueille des données vous concernant et les utilise dans un objectif de recherche.

Vous avez le droit de demander à l'investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude. Vous disposez d'un droit de regard sur ces données et le droit d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes².

L'investigateur a un devoir de confidentialité vis à vis des données collectées.

Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il codera vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base des données collectées. Il sera donc le seul à pouvoir faire le lien entre les données transmises et votre dossier médical pendant toute la durée de l'étude³.

¹ Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire – ULB, Erasme (<http://www.hopitalerasme.be/ethique>)

² Ces droits vous sont garantis par la loi du 8 décembre 1992 (amendée par la loi du 11 décembre 1998) suivie de la directive 95/46/CE du 24 octobre 2002 qui protège la vie privée et par les droits des patients définis par la loi du 22 août 2002.

³ Pour les essais cliniques, la loi l'oblige à conserver ce lien avec votre dossier durant 20 ans.

Pour le gestionnaire des données de recherche (Pr R. MacAllister, Londres), les données transmises sont anonymes. Ce dernier est responsable de la collecte des données recueillies par tous les investigateurs participant à la recherche, de leur traitement et de leur protection en conformité avec les impératifs de la loi belge relative à la protection de la vie privée (1992).

Les données personnelles transmises ne contiendront pas d'association d'éléments qui puissent permettre de malgré tout vous identifier⁴.

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que votre dossier médical soit examiné par des tiers (comité d'éthique, promoteur de l'étude, auditeurs externes). En tout état de cause, cela ne pourrait se faire que sous la responsabilité de l'investigateur ou d'un de ses collaborateurs et par des personnes soumises à l'obligation du secret professionnel.

Si vous décidez de participer à cette étude, nous n'informerons votre médecin généraliste que dans la mesure où vous le souhaitez.

Si vous interrompez l'étude, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées.

Devenir de votre / vos échantillon(s)

La procédure de codage des échantillons est la même que celle appliquées pour vos données médicales. Les échantillons transmis au promoteur porteront donc uniquement votre code d'identification dans l'étude.

Le gestionnaire de ces échantillons (Pr R. MacAllister, Londres) s'engage à leur utilisation dans le cadre de la recherche clinique et à leur destruction en fin de période prévue de conservation.

L'échantillon de matériel biologique prélevé est considéré comme un « don » et vous devez savoir que, par principe, vous ne recevrez aucun bénéfice financier (royalties) lié au développement de nouvelles thérapies, dérivées de l'utilisation de votre don de matériel biologique, qui pourraient avoir une valeur commerciale.

Si vous retirez votre consentement à l'étude, vous pouvez en contactant l'investigateur, faire détruire la partie encore non utilisée de votre/vos échantillon(s). Vous devez savoir que les résultats obtenus à partir de vos échantillons et avant le retrait de votre consentement restent acquis au promoteur de l'étude.

Assurance

Bien que nous ne prévoyions pas de problème de santé lié à votre participation à l'étude, nous ne pouvons exclure un risque. Le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou à ses ayants droit) et lié de manière directe ou indirecte aux expériences réalisées. Dans cette optique, le promoteur a souscrit un contrat d'assurance⁵. En revanche, cette assurance ne couvre pas les événements liés à l'évolution naturelle de votre maladie ni les effets secondaires connus de votre traitement habituel.

Vous êtes donc invité à faire part de tout problème de santé nouveau à l'investigateur. Il pourra vous donner des informations complémentaires concernant les traitements possibles. S'il estime qu'un lien avec l'étude pourrait exister (l'assurance ne couvrant pas l'évolution naturelle de votre maladie ni les effets secondaires connus de votre traitement), il se chargera automatiquement d'initier la procédure de déclaration à l'assurance, qui nommera - si elle l'estime nécessaire - un expert pour juger du lien entre vos nouveaux problèmes de santé et l'étude.

⁴ La base de données contenant les résultats de l'étude ne contiendra donc pas d'association d'éléments comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (jj/mm/aaaa).

⁵ Conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (7 mai 2004)

En cas de désaccord soit avec l'investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances ainsi que chaque fois que vous l'estimeriez utile, vous ou vos ayants droit (votre famille) pouvez assigner l'assureur directement en Belgique (ETHIAS, n° 45.118.698, 04.220.31.11).

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter l'investigateur (Massart Annick) ou un membre de son équipe de recherche (Mmes B. Borré/ C. Adino/ N. Liétaer) aux numéros de téléphone suivants (02.555.33.34 et 02.555.35.32).

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de l'hôpital en leur signalant que vous participez à une étude clinique. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant cette étude clinique.