



NEMO-Etude 1

Partie 1

NEonatal Seizure Treatment with **M**edication **O**ff-patent:
Dose-finding for bumetanide

Traitement des crises convulsives néonatales par bumetanide: étude de
recherche de dose

Notice d'Information et de consentement

Investigateur Principal :

Pr Alexandre LAPILLONNE

Fonction :

Professeur de Pédiatrie

Adresse : Service de Néonatalogie, Institut de
Puériculture de Paris, 26 boulevard Brune
75014 Paris

Tel : 01 40 44 23 23

et

Service de réanimation pédiatrique et néonatale,
Hôpital Necker Enfants Malades, 161 Rue de
Sèvres, 75015 Paris

Email : alexandre.lapillonne@nck.aphp.fr

Responsable scientifique :

Pr Gérard PONS

Fonction :

PU-PH, Chef de Service de Pharmacologie
clinique pédiatrique, et Inserm U663

Adresse : Service de Pharmacologie clinique,
Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 avenue
Denfert-Rochereau, 75014 Paris

Tel : 01 40 48 82 19

Fax : 01 40 48 83 28

Email : gerard.pons@svp.aphp.fr

Notice d'Information

Le Docteur, médecin investigateur du service de l'hôpital, vous a proposé de faire participer votre enfant à la recherche biomédicale intitulée « **Traitement des crises convulsives néonatales par bumétanide: étude de recherche de dose (NEMO-1)** ».

Afin d'éclairer votre décision et en complément de l'information que nous vous avons déjà donnée par oral, nous vous demandons de bien lire et comprendre les informations suivantes. Nous nous tenons à votre disposition pour toute précision ou explication supplémentaires que vous souhaiteriez.

Pourquoi avons nous demandé que votre bébé participe à NEMO-1?

Votre bébé a montré des signes de stress après sa naissance. Les médecins et les infirmières qui s'occupent de votre bébé ont remarqué qu'il avait des crises convulsives (aussi appelées convulsions).

Les crises convulsives néonatales peuvent être difficiles à traiter. Les médecins de votre hôpital participent à une étude, l'étude NEMO-1, qui cherche de nouveaux traitements pour ces crises. Nous vous demandons l'autorisation pour que votre enfant participe à cette étude. Environ 50 bébés vont participer à l'étude NEMO-1 dans différents hôpitaux européens.

Une fois que vous aurez bien compris les objectifs et les conditions de l'étude, et si vous êtes d'accord pour que votre enfant y participe, nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement. Nous vous donnerons un exemplaire de cette notice d'information et du consentement pour que vous puissiez les conserver.

Qu'est ce que les crises convulsives néonatales ?

Les crises convulsives sont dues à un excès d'activité électrique dans le cerveau. Ces crises sont parfois difficiles à traiter chez les bébés. Les médicaments que nous utilisons pour traiter ces crises chez les bébés ne sont pas toujours efficaces.

Le premier médicament que la plupart des médecins utilisent pour traiter les crises convulsives chez les bébés est appelé phénobarbital. Il arrête les crises d'environ la moitié des bébés.

De nouvelles recherches suggèrent que si le médicament appelé bumétanide est donné en même temps que le phénobarbital, l'efficacité du traitement est augmenté. La bumétanide est actuellement utilisée, y compris chez les bébés, comme diurétique (pour augmenter la quantité d'urine) mais à des doses différentes. L'étude NEMO-1 a pour objectif de trouver la meilleure dose de bumétanide à utiliser chez les bébés ayant des crises convulsives. Une autre étude (NEMO-2) testera l'efficacité de cette dose de bumétanide sur un plus grand nombre de bébés ayant des crises convulsives.

Qu'est ce que ça implique pour votre bébé ?

Si les crises convulsives de votre bébé ne s'arrêtent pas après une première dose de phénobarbital, nous lui donnerons une seconde dose en même temps qu'une dose de bumétanide. **Sur 36 heures, nous donnerons à votre bébé 4 administrations de bumétanide à une des doses suivante 0.05, 0.1, 0.2 ou 0.3 mg/kilo adaptée au poids de votre bébé.**

Nous surveillerons votre bébé grâce à des enregistrements électroencéphalographiques (EEG ou ondes cérébrales). Nous continuerons ces EEG pendant 48 heures pour vérifier si les crises convulsives de votre bébé diminuent ou s'arrêtent complètement.

Nous surveillerons aussi les principaux éléments du sang (sodium, potassium, chlore) en raison de l'effet diurétique de la bumétanide. Des prélèvements sanguins de faible quantité seront donc faits toutes les 8 à 12 heures tant que votre bébé recevra la bumétanide. Aussi souvent que possible nous ferons ces prélèvements à partir d'une voie veineuse déjà mise en place. Néanmoins, nous aurons parfois besoin de faire des prélèvements supplémentaires.

Nous conserverons une petite quantité de sang (4 x 0,5ml) afin d'établir la meilleure dose de bumétanide à utiliser. Le volume total de sang prélevé équivaut à celui d'une demi-cuillère à café. A la fin de l'étude nous doserons la bumétanide dans ces prélèvements. Ces prélèvements seront conservés pendant une durée maximale de deux ans.

Quelles sont les bénéfices possibles pour votre bébé ?

Nous ne savons pas encore à ce jour si l'étude aidera votre bébé. Les informations que nous obtiendrons nous aideront, dans le futur, à soigner d'autres bébés ayant des crises convulsives. Nous espérons également obtenir des informations importantes sur les effets des crises convulsives sur le cerveau du bébé.

Les apprentissages et la croissance de votre bébé seront surveillés pendant ses 2 premières années et potentiellement pendant plus longtemps. Nous vous serions reconnaissants de nous autoriser à vous contacter ultérieurement pour organiser ces visites de contrôle.

Est-ce que votre bébé peut avoir des effets indésirables à cause de ce médicament ?

La bumétanide est un médicament utilisé depuis de nombreuses années pour traiter d'autres pathologies chez les bébés et il est reconnu comme étant très bien toléré. Quelques rares réactions ont toutefois été observées, comme une déshydratation, une hypotension et une tachycardie.

Quelques rares cas de diminution de l'audition ont été rapportés avec des doses élevées de bumétanide. Dans l'étude NEMO-1, nous utiliserons des doses faibles et le mode d'injection lente réduit ce risque. Par mesure de précaution un test de l'audition sera fait à votre bébé.

A tout moment durant l'étude et s'il le juge nécessaire pour le bien de votre bébé (survenue d'effets indésirables, intolérance au traitement) votre médecin peut retirer votre bébé de l'étude. Après retrait de l'étude, il lui prescrira le traitement qu'il jugera le plus adapté.

De même, O4CP, promoteur de l'étude, ou les autorités de santé peuvent également décider d'arrêter celle-ci de façon prématurée. Si cela arrivait, les raisons vous en seraient expliquées.

Sauf avis contraire de votre part, nous utiliserons toutes les données recueillies jusqu'à la sortie de l'étude de votre bébé.

Est-ce que votre bébé va avoir des effets indésirables à cause des EEG ?

Les EEG sont sans danger, sans douleur et sans effet secondaire connu. Nous devons juste installer de petits disques à EEG (électrodes) sur la tête de votre bébé.

Nous placerons ces petits disques sur la tête de votre bébé avec une pâte molle spéciale et les disques seront connectés à une machine. Elle enregistrera l'activité électrique du cerveau de votre bébé.

Durant l'EEG, nous ferons peut être un enregistrement vidéo continu pour pouvoir observer les mouvements de votre bébé.

Quels sont vos droits ?

Tout au long de l'étude, votre médecin vous tiendra informé de l'état de santé et de l'évolution de votre bébé.

Vous serez aussi tenu informé de toute modification ou nouvelle donnée importante concernant cette étude (par exemple, nouvelle information sur le médicament, examen nouveau ou consultation).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la participation de votre bébé à cette recherche. De même, à tout moment de l'étude, vous êtes libres de retirer votre consentement à la participation de votre bébé à cette recherche, et cela sans avoir à en donner les motifs et sans que cela altère les relations avec votre médecin ou la qualité des soins prodigués à votre enfant.

A l'issue de la recherche et après analyse de toutes les données liées à cette étude (c'est-à-dire pour tous les patients), vous pourrez demander à être informé des résultats globaux de l'étude par l'intermédiaire du médecin qui suit votre bébé dans le cadre de cette recherche. Les résultats de cette étude peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, les données personnelles de votre bébé ne seront aucunement identifiables et son anonymat sera entièrement respecté.

Que vont devenir les informations recueillies pendant l'étude ?

Nous recueillerons et conserverons les données de façon anonymisée. Ceci signifie que nous enlèverons votre nom et celui de votre bébé, adresse et autres détails et que nous les conserverons séparément pour pouvoir vous contacter pour organiser le suivi. Nous attribuerons à votre bébé un numéro pour l'étude NEMO-1 et nous utiliserons ce numéro pour analyser les données de l'étude.

Qui organise et finance l'étude ?

La commission européenne sous le programme cadre 7 finance l'étude dans le cadre d'un dispositif de soutien à l'utilisation des médicaments hors brevet pour le traitement de maladies importantes. Le comité d'éthique local a approuvé ce protocole.

L'essai est assuré par « Only for Children Pharmaceuticals » (O4CP) qui contrôle sa sécurité.

Où puis-je trouver plus d'information ?

Si vous avez des questions concernant cette étude, vous pouvez contacter:

Investigateur principal :

Pr Alexandre Lapillonne
Service de Néonatalogie de l'Institut de Puériculture de Paris, 26 Boulevard Brune, 75014 Paris
Téléphone : 01 40 41 23 23 ; Email: alexandre.lapillonne@nck.aphp.fr

Numéro d'identification patient NEMO-1 :

Numéro de centre :

Version : 1.0

Date ____/____/____

Si vous acceptez que votre bébé soit inclus dans cette étude, les médecins participants à cette étude seront disponibles à tout moment pour discuter des préoccupations et inquiétudes que vous pourriez avoir. Si vous avez une question au sujet du soin clinique de votre bébé, veuillez en parler avec le néonatalogiste en charge de votre bébé.

Données informatisées : Dans le cadre de cette étude, un traitement des données personnelles de votre bébé va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats. A cette fin, les données médicales concernant votre bébé dans la mesure où ces données sont nécessaires à la recherche, seront transmises après anonymisation aux personnes agissant pour le compte du promoteur (O4CP), en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code garantissant son anonymat. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de Santé françaises ou étrangères. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par les lois n°94-548 du 1^{er} juillet 1994, n°2002-303 du 4 mars 2002 et n°2004-801 du 6 août 2004), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble des données médicales de votre bébé en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Inscription sur le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales : Comme pour toute recherche biomédicale, nous vous informons que votre bébé sera inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, prévu à l'article L. 1121-16 du code de la Santé Publique du fait de la période d'exclusion de 4 semaines. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données le concernant, présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la Santé Publique.

Indemnisation : Conformément à la Loi, O4CP, promoteur de cette recherche, dont l'adresse est 35bis rue Henri Barbusse, 75005 Paris, a souscrit une police d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI-Gerling France, via la société Biomedic Insure dont l'adresse est 12 rue de Kerogan 29335 QUIMPER CEDEX, sous le numéro de contrat N° 168090712. Nous vous informons qu'aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche et aucun éventuel avantage financier ne peut être tiré de la participation à la recherche, même dans l'éventualité où celle-ci mène à la réalisation de produits commercialisés.

Aspects pharmaceutiques : La bumétanide est un médicament utilisé depuis de nombreuses années, dont le brevet a expiré. Ce médicament est hors brevet mais une nouvelle indication dans les crises convulsives du nouveau-né peut être très utile. Les médicaments hors brevet sont utilisés depuis longtemps et ne sont plus protégés par un brevet de la firme pharmaceutique qui les a développés. Ceci signifie que n'importe quelle firme peut le fabriquer et le vendre.

Cadre législatif de cette étude : Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France II, le « date » et a été autorisée par l'AFSSAPS le « date ». Cette étude est réalisée conformément aux articles L1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, relatifs à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques Internationales. Des moniteurs de Recherche Clinique désignés par le promoteur et des auditeurs mandatés par le promoteur, ainsi que les inspecteurs des autorités de santé peuvent demander l'accès aux données cliniques du dossier médical de votre bébé aux seules fins de vérification des données présentées dans le cahier de recueil de données. Ils sont également soumis à une clause de confidentialité concernant ses données personnelles.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

(Le ou les titulaires de l'autorité parentale doivent compléter eux-mêmes, de façon manuscrite, les informations les concernant)

Nous soussignés, titulaire(s) de l'exercice de l'autorité parentale de **l'enfant** :

NOM, Prénom : _____ né(e) le : __ / __ / _____

Acceptons par la présente, conformément aux titres 2 et 3 du Livre 1 du Code de la Santé Publique, que notre enfant participe à la Recherche Biomédicale intitulée : « **Traitement des crises convulsives néonatales par bumetanide: étude de recherche de dose (NEMO 1)** »

Avant de participer à cette recherche, notre enfant a bénéficié d'un examen médical dont les résultats nous ont été communiqués.

Nous certifions ne pas être sous sauvegarde de justice. Nous certifions être affiliés à un régime français de sécurité sociale. Nous nous engageons à ce que notre enfant ne participe à aucune autre recherche biomédicale pendant sa participation à la présente étude et pendant les 4 semaines qui suivent la fin de l'étude.

Nous avons été avisés qu'aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche et qu'aucun éventuel avantage financier ne peut être tiré de la participation à la recherche, même dans l'éventualité où celle-ci mènerait à la réalisation de produits commercialisés.

En application de la loi « Informatique et Liberté » du 6 janvier 1978, modifiée par les lois n° 94-548 du 1er juillet 1994, n° 2002-303 du 4 mars 2002 et n° 2004-801 du 6 août 2004, nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. Nous avons bien noté que le droit d'accès (article 39) et de rectification (article 40), que nous ouvrent les textes susvisés, pourra s'exercer à tout moment auprès du médecin investigateur et que les données concernant notre enfant pourront nous être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de notre choix.

Nous pouvons à tout moment demander des informations complémentaires auprès du Pr Lapillonne du de l'Institut de Puériculture de Paris par email alexandre.lapillonne@nck.aphp.fr ou en téléphonant au 01 40 44 23 23. Nous avons bien noté que nous avons le droit d'être informés des résultats globaux de cette recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la note d'information conformément à l'article L. 1122-1 du Code de la Santé Publique.

Après avoir été informés et avoir obtenu les réponses à nos questions, nous acceptons librement et volontairement que notre enfant participe à la recherche décrite ci-dessus. Nous sommes parfaitement conscients que nous pouvons retirer à tout moment notre consentement à la participation de notre enfant à cette recherche, et cela quelles que soient nos raisons et sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice pour nous ou notre enfant. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à nos relations avec le médecin investigateur, ni avec le médecin traitant de notre enfant et ne modifiera en rien la qualité des soins prodigués à notre enfant.

Notre consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et nous conservons tous nos droits garantis par la loi.

Nous avons reçu un exemplaire signé de ce consentement.

Investigateur : NOM, Prénom _____

Date : __ / __ / ____ Signature : _____

Père

NOM, Prénom : _____

Date : __ / __ / ____

Signature : _____

Mère

NOM, Prénom : _____

Date : __ / __ / ____

Signature : _____

Toutes les pages de ce document doivent être paraphées par l'investigateur et la personne sollicitée, excepté la dernière page qui doit comporter leurs signatures et doit être datée de la main de la personne qui a consenti dans l'emplacement prévu et qui lui est réservé.

Ce document est établi en trois exemplaires originaux : un exemplaire est remis au titulaire de l'autorité parentale, un exemplaire est conservé par l'investigateur, le troisième est conservé à l'attention du promoteur sous enveloppe sécurisée afin de préserver la confidentialité de l'identité de la personne.