

NOTE D'INFORMATION
DESTINEE AUX PATIENTS PARTICIPANT A UN PROTOCOLE DE
RECHERCHE BIOMEDICALE

Madame,

Votre médecin vous a proposé de participer au protocole de recherche biomédicale (protocole n°9554) intitulé « *Cinétique et écologie des infections génitales causées par les papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes femmes – Etude PAPCLEAR* » dont le CHU de Montpellier est promoteur et le coordonnateur le Pr Jacques REYNES.

Après avoir pris connaissance de la note d'information, vous disposez d'un délai de réflexion avant de remettre votre consentement signé.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de participation. Vous pourrez à tout moment durant la recherche vous adresser à votre médecin investigateur ou aux médecins co-investigateurs du projet pour leur poser toutes questions complémentaires.

1) Quel est l'objectif de la recherche?

Cette recherche a pour objectif de mieux comprendre les infections génitales causées par les papillomavirus humains (HPV) chez les jeunes femmes. Elle permettra de comprendre les interactions entre les virus, les cellules infectées, le microbiote génital (bactéries de votre flore génitale) et le système immunitaire afin de déterminer pourquoi, alors que la majorité des infections sont éliminées spontanément sans conséquence pour l'appareil génital (infections dites « bénignes »), certaines infections persistent et peuvent devenir chroniques. Nous vous présentons ci-joint une note explicative pour vous décrire les papillomavirus humains (HPV).

2) Quelle est la méthodologie?

Il s'agit d'une étude longitudinale, c'est-à-dire avec un suivi et des évaluations régulières pendant un temps donné.

Elle s'adresse aux jeunes femmes exposées au risque d'infections génitales par les papillomavirus humains (HPV), tout comme elles pourront être exposées à d'autres IST au cours de leur vie sexuelle, qu'elles soient porteuses ou non du virus HPV.

Si vous êtes porteuse du virus HPV, tout comme le seront 75% des individus au cours de leur vie, vous bénéficierez d'une évaluation médicale et gynécologique complète par un médecin et l'évolution de cette infection sera suivie.

L'étude se déroulera au CHU de Montpellier, principalement au CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic).

Au total, 150 jeunes femmes participeront à cette étude longitudinale.

3) Quels sont les bénéfices attendus?

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous bénéficierez:

- De consultations régulières avec une médecin gynécologue (tous les 2 ou 4 mois en fonction de votre statut HPV+ ou HPV-) avec une information sur la prévention des IST (Infections Sexuellement Transmissibles) et la contraception.
- D'une surveillance à 12 mois du col utérin si le portage d'un HPV à haut risque persiste au-delà de ce délai (cf. la notice sur HPV).

- D'un suivi régulier des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) (tous les 6 mois ou à chaque visite sur demande).
- D'une information sur les HPV et sur la vaccination anti-HPV

4) Quels sont les risques prévisibles?

Le risque principal est le stress que vous pourriez ressentir à l'annonce de votre statut HPV. Néanmoins, il faut vous rappeler que quasiment toutes ces infections sont bénignes chez les jeunes femmes (le virus est spontanément éliminé en moins de 12 mois dans 90 % des cas comme détaillé dans la note d'information sur HPV) et que vous serez suivie régulièrement par une gynécologue à laquelle vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez.

Par ailleurs, il y a un risque lié à toute prise de sang (douleurs, hématomes).

Enfin, il existe un risque plus rare d'inflammation liée à la répétition des frottis et des auto-prélèvements cervicaux.

5) Quelle sera la durée de votre participation?

Selon votre statut HPV (porteuse ou non d'un virus HPV) qui peut évoluer en cours d'étude, vous êtes susceptibles d'être suivie en moyenne pendant une durée de 22 mois. La durée minimale étant de 5 mois (3 visites) et la durée maximale étant de 42 mois (18 visites).

Plus précisément, vous serez suivie :

- de 5 mois minimum (3 visites) à 24 mois maximum (12 visites) si vous êtes porteuse d'un virus HPV dès le début de l'étude (la durée de suivi varie selon la vitesse à laquelle le virus sera éliminé ou pas)
- de 5 (3 visites) à 26 mois (8 visites) si vous n'êtes pas porteuse d'un HPV en début d'étude et qu'aucun HPV n'est détecté durant le suivi (la durée varie selon que vous intégrez l'étude à son début ou plus tard).
- de 5 (3 visites) mois à 42 mois (18 visites), si vous devenez porteuse d'un virus HPV en cours d'étude (la durée varie selon la date de votre inclusion dans l'étude, selon la date de détection du virus et selon la vitesse à laquelle le virus est éliminé ou pas).

6) Quel est votre calendrier de suivi médical ?

Si vous acceptez de participer à cette recherche et si vous remplissez tous les critères pour y participer, vous serez suivie par un médecin gynécologue au sein du CeGIDD du CHU de Montpellier (Hôpital Saint Eloi).

• **Visite d'inclusion (V1)**

Lors de la **visite d'inclusion (V1)**, un des investigateurs de l'étude répondra à vos questions sur l'étude et vous remettra cette note d'information (si vous ne l'avez pas déjà reçue) et un consentement spécifique à signer.

Une fois le consentement signé, les évaluations liées à l'étude pourront démarrer. Vous aurez alors, au cours de cette visite les examens suivants :

- Un examen clinique : relevé de votre température corporelle et de la tension artérielle, mesure du poids et de la taille
- Deux questionnaires à compléter (l'un détaillé et l'autre très court)
- Un examen gynécologique
- Une mesure du pH vaginal
- Deux prélèvements vaginaux par écouvillon

- Un prélèvement cervical (prélèvement au niveau du col de l'utérus) à l'aide d'une petite éponge
- Un frottis cervical par brosse à prélèvement classique (cytobrush) au niveau du col de l'utérus
- Des prélèvements sanguins : 2 tubes de 5 mL et 1 tube de 10 ml (soit au total 20mL de sang)

Les prélèvements vaginaux et au niveau du col utérin seront faits à la suite ; ils ne sont pas douloureux (le geste est identique à celui fait lors du frottis cervico-vaginal de routine pour le dépistage du cancer du col de l'utérus).

Si vous n'avez pas été testée pour les autres infections sexuellement transmissibles depuis plus de 3 mois, une infirmière réalisera un prélèvement sanguin supplémentaire pour dépistage VIH, hépatite C et hépatite B et vous réaliserez un auto-prélèvement vaginal (pour le dépistage de chlamydia et gonocoque).

La visite durera environ 1 heure et aura lieu au CeGIDD.

• **Visite de résultats (V2)**

Quatre semaines après la visite d'inclusion, vous serez reçue pour une **visite de résultats (V2)**. Lors de cette visite, la gynécologue de l'étude vous expliquera les résultats des premiers tests effectués à V1.

Dans le cas (a priori très rare) de détection d'une lésion cervicale de haut grade, une consultation avec une personne qualifiée en gynécologie spécialisée du CHU de Montpellier vous sera proposée pour évaluer le retentissement de l'infection sur votre appareil génital (examen plus spécifique du col utérin par colposcopie) et envisager une prise en charge si nécessaire. La détection d'une lésion de haut grade du col utérin entraînera la sortie de l'étude.

Dans le cas contraire, les examens suivants seront réalisés :

- un frottis cervical pour confirmer les premiers résultats du test HPV et évaluer les cellules immunitaires au niveau du col utérin,
- deux prélèvements vaginaux par écouvillon pour étudier l'évolution des bactéries de votre flore vaginale,
- une mesure de votre pH vaginal et de la température de votre corps,
- deux questionnaires à compléter (l'un très court et l'autre un peu plus long).

Cette visite durera environ 30 à 45 minutes et aura lieu au CeGIDD.

• **Visites de retour**

En fonction de votre statut HPV (porteuse ou non d'un virus HPV) en début d'étude, 3 cas de figures se présenteront concernant le déroulement de votre suivi:

A. Si les résultats du dépistage HPV sont négatifs à la première visite, vous serez suivie toutes les 16 semaines (4 mois).

Pendant ces visites de suivi, seront réalisés :

- un examen clinique et gynécologique,
- une mesure du pH vaginal et de la température de votre corps,
- deux prélèvements vaginaux par écouvillon,
- un prélèvement cervical par éponge ophtalmique au niveau du col de l'utérus,
- un frottis cervical cytobrush au niveau du col de l'utérus,
- remplissage de deux questionnaires (l'un très court et l'autre un peu plus long).

Chaque visite durera environ 30 minutes et aura lieu au CeGIDD.

Vous serez suivie jusqu'à fin janvier 2019 au maximum, sauf si vous présentez un test de dépistage HPV positif pendant votre suivi (cf. le cas C ci dessous).

B. Si les résultats du dépistage HPV sont positifs à la première visite, vous serez suivie toutes les 8 semaines (2 mois).

Pendant ces visites de suivi, seront réalisés :

- un examen clinique et gynécologique,
- une mesure du pH vaginal et de la température de votre corps,
- deux prélèvements vaginaux par écouvillon,
- un prélèvement cervical par éponge ophtalmique au niveau du col de l'utérus,
- un frottis cervical cytobrush au niveau du col de l'utérus,
- un prélèvement sanguin (1 tube de 10 mL),
- remplissage de deux questionnaires (l'un très court et l'autre un peu plus long).

Chaque visite durera environ 30 à 45 minutes et aura lieu au CeGIDD.

Si vous êtes porteuse d'un HPV, vous serez suivie jusqu'à l'élimination du virus ou pendant une durée maximale de 24 mois. Après 24 mois de portage d'un HPV à haut risque, il y a un risque de chronicité (cf. la notice d'information sur HPV) et vous serez alors orientée vers une consultation avec un gynécologue spécialisé du CHU de Montpellier pour faire un examen plus spécifique du col utérin (colposcopie) et envisager une prise en charge si nécessaire.

C. Si les résultats du dépistage HPV sont négatifs à la première visite mais deviennent positifs en cours d'étude.

Vous basculerez du suivi décrit en A au suivi décrit en B (passant de visites tous les 4 mois à des visites tous les 2 mois). Le détail des visites correspond à celui décrit ci-dessus. Comme dans le cas décrit en B, vous serez suivie jusqu'à l'élimination du virus ou pendant une durée maximale de 24 mois à partir de la date du premier dépistage positif.

• Entre les visites

Il vous sera demandé d'éviter d'avoir des relations sexuelles dans les 48 heures suivant la réalisation du frottis, ces derniers pouvant augmenter les risques d'infection par des IST. De plus, dans tous les cas de figure, nous vous demanderons entre chaque visite de réaliser une mesure de pH et un auto-prélèvement vaginal à domicile : toutes les 2 semaines si vous n'êtes pas porteuse d'un HPV (cas A ci-dessus) ou toutes les semaines si vous êtes porteuse d'un HPV (cas B ci-dessus). A chaque visite de suivi, il vous sera remis par le médecin ou une infirmière des kits d'auto-prélèvement et des kits de mesure de pH vaginal avec des notices d'utilisation ainsi qu'une boîte pour les conserver. Une fois réalisés, les auto-prélèvements seront à conserver au congélateur (ou à défaut dans la partie la plus froide d'un réfrigérateur) et à ramener au CEGIDD à chaque visite de suivi. Nous vous demanderons également de remplir des autoquestionnaires de suivi au même rythme que les auto-prélèvements et mesures du pH. Ceci pourra être fait par internet ou sur papier.

Les contenus des différentes visites sont résumés dans le tableau ci-dessous ainsi que les indemnités correspondantes.

• Visite de fin d'étude

Dans le cas où vos résultats de dépistage HPV sont négatifs lors de deux visites de suivi consécutives, une visite de fin d'étude sera programmée. Lors de cette visite, aucun prélèvement ne sera réalisé. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à la personne qui réalisera la visite.

Visite	Description résumée	Lieu	Indemnisation
Inclusion (V0)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique (température, tension) - Deux questionnaires à compléter (l'un détaillé et l'autre très court) - Un examen gynécologique avec : <ul style="list-style-type: none"> • Une mesure du pH vaginal • 2 prélèvements vaginaux par écouvillon • prélèvement cervical par petite éponge • frottis cervical par brosse classique - Prélèvements sanguins (2 tubes de 5 mL) 	CeGIDD (campus Saint Eloi)	40 € (+10 € en fin de suivi complet)
Résultats (V1)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique (température, tension) - Deux questionnaires à compléter (l'un détaillé et l'autre très court) - Un examen gynécologique avec : <ul style="list-style-type: none"> • Une mesure du pH vaginal • 2 prélèvements vaginaux par écouvillon • frottis cervical par brosse classique 		
Visite de retour (HPV négative)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique (température, tension) - Deux questionnaires à compléter (l'un détaillé et l'autre très court) - Un examen gynécologique avec : <ul style="list-style-type: none"> • Une mesure du pH vaginal • 2 prélèvements vaginaux par écouvillon • prélèvement cervical par petite éponge • frottis cervical par brosse classique - Prélèvements sanguins (2 tubes de 5 mL) 	CeGIDD (campus Saint Eloi) <i>Tous les 4 mois</i>	40 € (+10 € en fin de suivi complet)
Visite de retour (HPV positive)	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique (température, tension) - Deux questionnaires à compléter (l'un détaillé et l'autre très court) - Un examen gynécologique avec : <ul style="list-style-type: none"> • Une mesure du pH vaginal • 2 prélèvements vaginaux par écouvillon • prélèvement cervical par petite éponge • frottis cervical par brosse classique - Prélèvements sanguins (2 tubes de 5 mL) 	CeGIDD (campus Saint Eloi) <i>Tous les 2 mois</i>	40 €
Entre les visites	<ul style="list-style-type: none"> - Un questionnaire très court à compléter via internet - Une mesure du pH vaginal - Un auto-prélèvement par écouvillon 	Chez soi <i>6 fois entre 2 visites</i>	+ 100 € en fin d'étude si au moins 50 auto-prélèvements et 50 questionnaires remplis

• **Dépistage des autres IST**

Si vous n'avez pas été testée pour d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) depuis 6 mois ou plus et que vous avez eu au moins un nouveau partenaire sexuel dans les 6 mois, une infirmière

réalisera un prélèvement sanguin supplémentaire (pour dépistage VIH, hépatite C et hépatite B) et vous réaliserez un auto-prélèvement vaginal (pour dépistage chlamydia et gonocoque). *Vous pouvez aussi demander ce test de dépistage à chaque visite si vous le souhaitez.*

• **Détection de lésion à 12 mois**

Le portage d'un HPV est le plus souvent bénin et asymptomatique et finit tout seul en 6 à 24 mois en moyenne (cf. la note d'information sur HPV). Si au bout de 12 mois, vous êtes toujours porteuse d'un HPV à haut risque, le frottis cervico-vaginal réalisé lors de la visite sera utilisé pour analyser les cellules du col utérin et dépister d'éventuelles lésions. Si une lésion de haut grade est détectée, une consultation avec un gynécologue spécialisé du CHU de Montpellier vous sera proposée pour évaluer le rentissement de l'infection sur votre appareil génital (colposcopie) et envisager une prise en charge si nécessaire. La détection d'une lésion de haut grade du col utérin entraînera la sortie de l'étude.

7) Quelles sont les modalités et la justification des prélèvements?

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, différents prélèvements seront réalisés tout au long de votre suivi. Le détail de ces prélèvements est indiqué dans la section précédente relative au calendrier de traitement et de suivi médical.

Ces prélèvements permettront d'effectuer différents types de mesures afin de mieux comprendre les infections génitales causées par le virus HPV chez les jeunes femmes. Ceci implique une caractérisation des virus présents, mais aussi des cellules infectées, de la réponse immunitaire, des bactéries et virus de la flore génitale et du génome humain (voir la notice annexe sur le microbiote).

En particulier, les prélèvements serviront à :

- **Caractériser de quel type d'HPV il s'agit**, notamment s'il s'agit d'un HPV à « haut risque » ou à « bas risque » (cf. la note d'information sur HPV),
- **Quantifier** le nombre de virus HPV présents,
- **Détecter la présence éventuelle de lésions du col utérin**,
- **Dénombrer les cellules immunitaires** présentes et décrire les molécules du système immunitaire associées,
- **Identifier des anticorps anti-HPV**, qui indiquent que le système immunitaire lutte contre le virus,
- **Déterminer la composition de la flore microbienne vaginale**, que l'on pense être associée au portage d'HPV (voir la notice annexe sur le microbiote),
- **Analyser une partie de votre génome**, qui est connu pour influencer en partie sur le risque du cancer du col de l'utérus (voir la notice annexe sur microbiote et génomique)

Ces analyses seront pour la plupart réalisées au CHU de Montpellier (laboratoires du Pr Costes, laboratoire du Dr Segondy) et dans le laboratoire de recherche publique MIVEGEC (UMR CNRS Montpellier) sous la responsabilité du Dr Samuel Alizon, chercheur au CNRS spécialiste du sujet. Certaines analyses seront sous-traitées (analyse du génome et identification des anticorps anti-HPV) vers des laboratoires experts.

Tous les échantillons biologiques seront détruits une fois analysés.

8) Quels sont vos droits en tant que participante à cette recherche?

Vous pouvez vous retirer à tout moment de l'étude sans justification. Si vous êtes porteuse d'un HPV à haut risque, cette sortie sera sans conséquence sur votre suivi ; en particulier vous pourrez bénéficier d'une consultation avec un gynécologue spécialisé du CHU de Montpellier si vous le souhaitez.

Si vous acceptez de participer au présent projet, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur.

Pour votre participation à cette étude, vous percevrez une indemnité au prorata des visites de suivi réalisées (seule la visite de résultats n'est pas incluse) :

- Vous serez indemnisée toutes les 2 visites, d'un montant de **80 €**.
- En fin de suivi, vous recevrez un supplément égal à **10 € fois le nombre de visites de retour**.
- Un supplément de **100 €** vous sera aussi versé si vous avez rempli plus de 50 questionnaires et rapporté plus de 50 auto-prélèvements au cours de votre suivi.

Par exemple, sur l'ensemble de la recherche, avec un suivi de 10 visites (plus la visite de résultats) et un retour suffisant d'auto-questionnaires et d'autoprélèvements, cette indemnisation sera d'un total de 600 €. Le montant dépendant du nombre de visite de suivi, il pourra être plus faible (le minimum étant de 100 € pour 1 visite de suivi) ou supérieur (le maximum étant de 850 € pour 15 visites de suivi).

9) De quelle protection bénéficiez-vous dans le cadre de cette recherche?

Le promoteur de cet essai qui en assure la gestion et qui a la responsabilité de cette recherche est le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier situé au 191, avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier Cedex 5 - France.

Le CHU de Montpellier a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004 (Titre 2 du Livre I du Code de La Santé Publique).

Le CHU de Montpellier devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat (138983), auprès de la société hospitalière d'assurances mutuelles, 18, rue Edouard Rochet-6 9372 Lyon cedex 08.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex , N° Vert : 0800 779 887) dont la mission concerne l'indemnisation des victimes d'aléas thérapeutiques.

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances: l'autorité compétente (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP); lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

L'ANSM a autorisé cet essai lesous le n°..... Le CPP Sud Méditerranée I - a rendu un avis délibératif favorable le

10) Aspect confidentiel des données

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement automatisé et anonymisé de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives aux évaluations seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par les lois n° 94-548 du 1er Juillet 1994, n° 2002-303 du 4 mars 2002, et 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'accès (article 39) et de rectification (article 40) relatif au traitement de vos données personnelles. 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. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît

vosre identité. 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.

Les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles par votre médecin investigateur. De plus si vous le souhaitez, vous serez informée, à votre demande, des résultats globaux de l'essai par le médecin investigateur.

11) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes?

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude

Investigateur Principal :

Prof Jacques REYNES

Co-Investigateurs :

Dr Nathalie BOULLE (N° telephone :)

Dr Michel SEGONDY (N° telephone :)

Dr Eric PICOT

Dr Martine TEIRLINCK (Gynécologue de l'étude)

Dr Vincent TRIBOUT

Dr Marine BONNEAU (Gynécologue de l'étude)

Technicienne de recherche clinique dédié à l'étude

N° téléphone :

Coordonnées du médecin gynécologue référent

Dr Marine BONNEAU

Adresse : CHU de Montpellier

Mail :

Tél :

.....
.....
Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin, il vous sera proposé, si vous êtes d'accord de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet. La signature du formulaire attestera de votre accord final de participation à la recherche. Vous pourrez à tout moment bénéficier d'informations supplémentaires sur la recherche.

Vous n'entrerez dans cette étude qu'après signature du document de consentement dédié à l'étude.

