

Essai multicentrique avec Bénéfice Individuel Direct

Avec le soutien du



MARGES-ORL

Validation de la valeur décisionnelle

**de l'analyse moléculaire des marges d'exérèse chirurgicale,
dans les carcinomes des voies aéro-digestives supérieures de taille limitée.**

Version n° 1 du .././2005

Avis favorable du CSET IGR le .././2005

Avis favorable du CCPPRB de Kremlin-Bicêtre : le .././2005

Coordonnateur Dr Stephane TEMAM

Département d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie de la Tête et du Cou

Promoteur : Institut Gustave-Roussy

39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif

Tel : 01.42.11.46.17.

Fax : 01.42.11.52.73.

temam@igr.fr

Ce document est la Propriété exclusive du Promoteur. Sa teneur ne peut être publiée, ni communiquée à des tiers, même partiellement, sans autorisation écrite du Promoteur.

SOMMAIRE

I.	Synopsis.....	4
II.	Rationnel.....	5
A.	Traitement des carcinomes épidermoïdes débutants de la cavité buccale et de l'oropharynx.....	5
B.	L'analyse moléculaire des limites d'exérèse dans les carcinomes des VADS	6
1.	Résultats déjà publiés.....	6
2.	Résultats obtenus à l'IGR avec l'instabilité microsatellitaire.....	6
3.	En conclusion :	8
III.	Objectifs.....	8
IV.	Critères d'inclusion.....	9
A.	- Critères cliniques permettant le prélèvement des marge de résection (ETAPE 1)	9
1.	Critères cliniques d'Inclusion	9
2.	Critères cliniques d'exclusion.....	9
B.	Critères histologiques permettant la décision du traitement postopératoire en fonction du résultat de l'analyse moléculaire des marges de résection (ETAPE 2)	10
1.	Critères histologiques d'Inclusion	10
2.	Critères histologiques d'exclusion :	10
V.	Déroulement de l'étude et technique de prélèvements	11
A.	Signature du consentement éclairé	11
B.	Pendant l'intervention chirurgicale.....	11
1.	Biopsie de peau, de tumeur et de muqueuse saine.....	11
2.	Prélèvement sanguin (facultatif)	11
3.	Prélèvement des limites de résection chirurgicale.....	12
C.	Dans le service d'anatomo-pathologie de chaque centre	12
1.	Biopsies	12
2.	Limites de résection :	12
3.	Analyse histologique de la pièce opératoire.....	13
D.	Envoi des prélèvements à l'IGR	14
E.	Analyses moléculaires.....	14
F.	Décision du traitement postopératoire	14
G.	Surveillance carcinologique.....	15
VI.	Méthodologie statistique	16
A.	Objectif principal.....	16
B.	Objectif secondaire.....	17
VII.	Etude associée	16
VIII.	Calendrier :	18
IX.	Participants	18
X.	Politique de publication	19
XI.	Financement de l'étude.....	20
XII.	Perspectives :	20
XIII.	Considérations éthiques	21
A.	Consentement écrit	21
B.	CSET et CCPPRB.....	21

C.	Responsabilité et compensation en cas de préjudice.....	22
D.	Procédures d'amendements et d'avenants	22
XIV.	Bibliographie.....	23

annexe 1 : notice d'information et formulaire de consentement éclairé	24
---	----

I.

Synopsis

Rationnel

Plusieurs équipes indépendantes ont récemment montré que la détection d'ADN tumoral dans les limites d'exérèse chirurgicale de carcinomes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) était un facteur pronostique puissant du risque d'échec loco-régional ; mais les études étaient rétrospectives et portaient sur des tumeurs volumineuses qui reçoivent de toute façon un traitement post-opératoire maximal par radiothérapie. Un travail mené depuis 4 ans à l'Institut Gustave Roussy nous a permis de valider la valeur prédictive de l'analyse moléculaire des marges de résection chirurgicale en utilisant un marqueur analysable en semi-routine, l'instabilité des microsatellites.

Méthodologie

L'étude envisagée concernera les patients opérés d'une tumeur de l'oropharynx ou de la cavité buccale, de taille modérée (T1-T2), dont l'exérèse est jugée suffisante à l'analyse histologique classique et avec un envahissement ganglionnaire limité. Pour ces patients, il n'existe actuellement pas de consensus sur le traitement post-opératoire : surveillance simple pour la plupart, curiethérapie de barrage ou radiothérapie à dose dite « prophylactique » de 50 Gys. Nous proposons de décider du traitement postopératoire en fonction des résultats de l'analyse moléculaire des marges d'exérèse chirurgicale dont le résultat sera disponible dans les 4 semaines suivant l'acte chirurgical. Les patients ayant des marges positives recevront une radiothérapie prophylactique, alors que les patients ayant des marges négatives ou une tumeur non informative auront une simple surveillance. Il s'agira d'une étude multicentrique, qui sera menée dans plusieurs centres français du GETTEC (Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou) et imposera de prélever les limites d'exérèse chez 120 patients. On estime que 60 patients présenteront une instabilité des microsatellites dans la tumeur (tumeur informative).

Objectifs

L'objectif principal de l'étude sera d'évaluer le taux de récurrences loco-régionales chez les patients dont les marges d'exérèse sont négatives en analyse moléculaire. L'objectif secondaire sera de rechercher si la radiothérapie à dose prophylactique de 50 Gys est suffisante pour contrôler les patients ayant des marges de résection positives en analyse moléculaire.

Une deuxième technique d'analyse moléculaire basée sur la recherche des mutations de p53 sera réalisée rétrospectivement sur l'ensemble des 120 patients. Le but de cette étude associée sera de rechercher si la détection des mutations du gène p53 avec une puce à ADN a la même valeur prédictive que la technique de référence, basée sur l'instabilité des microsatellites.

II. Rationnel

A. Traitement des carcinomes épidermoïdes débutants de la cavité buccale et de l'oropharynx

La radiothérapie post-opératoire est fréquemment utilisée dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (Zelevsky, 1993). Elle englobe le site tumoral initial et les aires ganglionnaires cervicales. Dans certaines situations on sait qu'une radiothérapie post-opératoire est impérative : elle est réalisée à la dose de 65 Gys pour les chirurgies en résection insuffisante au plan histologique, pour les volumineuses tumeurs infiltrante et/ou en cas d'adénopathies cervicales envahies en rupture capsulaire. Elle est souvent associée à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine (Bernier, 2002).

En revanche, dans les cas de tumeurs de bon pronostic de volume modéré, en résection histologique complète et sans rupture capsulaire à l'examen histologique des ganglions, il n'existe pas de consensus sur le traitement post-opératoire. Il peut être décidé en fonction des centres soit une simple surveillance, soit une irradiation à la dose dite « prophylactique » de 50Gys (Renaud-Salis, 1999), soit une curiethérapie dite de « barrage » au niveau de la zone de résection tumorale. A l'évidence certaines tumeurs sont irradiées à tort, alors que d'autres devraient au contraire bénéficier d'un traitement post-opératoire.

Compléter l'analyse histologique standard par des techniques de biologie moléculaire pourrait permettre de mieux apprécier la qualité réelle de l'exérèse chirurgicale, et donc de mieux préciser pour chaque patient l'intérêt et la dose de l'irradiation post-opératoire. Malgré des premiers résultats encourageants (Ball, 1997), l'apport de l'immunohistochimie paraît limité par des problèmes de reproductibilité et/ou d'homogénéité. En revanche, plusieurs études suggèrent que la détection d'ADN tumoral au niveau des limites d'exérèse, par des techniques fiables et reproductibles, aurait une forte valeur prédictive du risque d'évolution loco-régionale (Sidransky, 1997).

B. L'analyse moléculaire des limites d'exérèse dans les carcinomes des VADS

1. Résultats déjà publiés

Trois équipes indépendantes, dont celle de l'IGR, ont montré sur des séries limitées que la présence d'ADN tumoral dans des limites d'exérèse chirurgicale apparemment saines en histologie, était fréquente dans les tumeurs volumineuses. Dans ces séries, cette présence était fortement prédictive du risque de récurrence loco-régionale.

La première étude a été publiée par Brennan *et al* (1995). Chez les 30 patients opérés, 25 étaient considérés en résection suffisante en histologie classique. Avec une technique très lourde utilisant clonage et hybridation avec une sonde spécifique de la mutation de la p53 retrouvée dans la tumeur, de l'ADN tumoral a été détecté dans les limites d'exérèse chirurgicale chez 13/25 patients, Cette présence d'ADN tumoral était hautement pronostique puisque les 5 récurrences observées sont toutes survenues chez ces 13 patients.

Avec une technique d'analyse moléculaire identique, M Partridge *et al* (2000) ont confirmé ces résultats chez 11 patients opérés de tumeurs de la cavité buccale en résection histologique suffisante. Quatre des 5 récurrences loco-régionales sont survenues chez les 6 patients en résection insuffisante au plan moléculaire.

Malheureusement ces techniques d'analyse moléculaire sont trop lourdes pour être utilisables dans une étude prospective et intervenir dans la décision du traitement postopératoire.

2. Résultats obtenus à l'IGR avec l'instabilité microsatellitaire

Parmi les techniques proposées pour détecter de l'ADN tumoral, nous avons choisi de valider à l'IGR une technique simple, réalisable dans les semaines suivant une chirurgie et potentiellement automatisable dans l'avenir. Nous avons testé deux types de marqueurs moléculaires utilisables en semi-routine : l'instabilité des microsatellites (Mao, 1994), et la méthylation du promoteur de certains gènes (Widschwendte, 2002). Seule l'instabilité des microsatellites donnait des résultats fiables et reproductibles (Temam, 2003).

L'instabilité des microsatellites tri et tétranucléotidiques se rencontre dans différents types de cancers (VADS, poumons, vessie, sein, ovaire, sarcomes des tissus mous) et présente des caractéristiques très différentes de l'instabilité des dinucléotides rencontrée dans les cancers colo-rectaux héréditaires non polyposiques (Wooster, 1994) . Elle ne doit pas non plus être confondue avec les pertes d'hétérozygotie (LOH), qui correspondent à des signaux négatifs difficilement visualisables dans des prélèvements pauvres en cellules tumorales. Au contraire, l'instabilité des microsatellites peut facilement être visualisée sous la forme d'une bande supplémentaire après amplification et migration sur gel. Il s'agit donc d'un signal positif qui permet de détecter de très faibles quantités l'ADN tumoral porteur de l'anomalie. Le niveau de sensibilité a été évalué à une cellule tumorale détectée au milieu de 200 cellules normales (Mao, 1994). Nous pensons qu'avec la technique développée à l'IGR, basée sur une détection laser de fluorescence sur séquenceur automatique ABI377, le niveau de sensibilité est encore supérieur.

Nous avons validé l'intérêt clinique de cette technique avec une batterie de 5 marqueurs microsatellitaires (Temam , 2004 ; Annexe I). Une analyse anatomo-pathologique exhaustive de 76 pièces opératoires de carcinome épidermoïde ORL a permis d'exclure 22 patients qui étaient en résection insuffisante au plan histologique. Parmi les 54 tumeurs en résection suffisante au plan histologique, 26 (48%) présentaient une instabilité pour l'un et/ou l'autre des marqueurs microsatellitaire UT5085 ou L17686 (patients dits « informatifs »). Il n'a pas été détecté d'instabilité au sein des tumeurs avec les 3 autres marqueurs (D9S753, ACTBP2, CSF1R).

Chez 7 des 26 patients informatifs, il était retrouvé le même type d'instabilité dans les limites d'exérèse chirurgicale (résection insuffisante en analyse moléculaire). Après un suivi de 26 mois, 5 des 7 récurrences loco-régionales sont apparues chez les patients qui étaient en résection insuffisante en analyse moléculaire. Le facteur « limite positive en analyse moléculaire » était significativement lié au risque de récurrence loco-régionale et était indépendant des facteurs cliniques déjà connus (taille tumorale). Ces résultats cliniques montrent que la découverte d'une instabilité des microsatellites tétranucléotidiques dans les limites d'exérèse chirurgicale est un

facteur prédictif important et indépendant du risque de récurrence loco-régionale dans les carcinomes des VADS.

3. En conclusion :

Toutes les études portant sur l'analyse moléculaire des marges d'exérèse chirurgicale des carcinomes épidermoïdes des VADS sont concordantes et nous disposons maintenant d'une technique réalisable en temps réel et validée cliniquement. Nous voulons appliquer cette technique à une population pour laquelle nous avons besoin d'éléments objectifs pour décider du traitement post-opératoire : les petites tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx. Pour ces tumeurs de bon pronostic classées T1 et T2, avec envahissement ganglionnaire très limité, le traitement post-opératoire est actuellement fonction du centre où le patient est pris en charge. Nous proposons de réaliser une étude prospective, non randomisée, dans laquelle la décision du traitement post-opératoire sera fonction du résultat de l'analyse moléculaire des marges de résection chirurgicale. Nous déciderons :

- une surveillance simple si les limites sont négatives en analyse moléculaire
- une radiothérapie à dose prophylactique (50 Gys) si les limites sont positives en analyse moléculaire.

Nous voulons d'une part vérifier si ce type d'analyse permet d'identifier les patients ayant un très faible risque d'échec loco-régional, et d'autre part rechercher si la radiothérapie à dose prophylactique est suffisante chez les patients ayant des marges positives en analyse moléculaire. Les objectifs de l'étude se définissent donc ainsi :

III. Objectifs

Principal : Evaluer le taux de récurrences loco-régionales chez les patients dont les marges d'exérèse sont négatives en analyse moléculaire, et qui ont fait l'objet d'une simple surveillance

Secondaire : Evaluer le taux de récurrences loco-régionales chez les patients dont les marges d'exérèse sont positives en analyse moléculaire, et qui ont reçu une radiothérapie prophylactique à la dose de 50 Gys.

IV. Critères d'inclusion

Il s'agit des tumeurs des VADS pour lesquelles se pose l'indication d'une irradiation post-opératoire et de sa dose. Il s'agit d'une part des patients qui ne reçoivent pas de radiothérapie post-opératoire mais pour lesquels le risque de récurrence loco-régionale se situe autour de 15% à 2 ans, et d'autre part des patients qui reçoivent une irradiation post-opératoire à une dose dite prophylactique, c'est à dire de 50 Gys.

A. - Critères cliniques permettant le prélèvement des marge de résection (ETAPE 1)

1. Critères cliniques d'inclusion

- Carcinomes de la cavité buccale, classés T1-2.
- Carcinomes de l'oropharynx (à l'exclusion des vallécules) classés T1-2.
- N0 ou avec ganglions de taille < 3 cm à l'examen clinique et au scanner.
- Patient pour lesquels il est prévu une exérèse chirurgicale complète de la tumeur, sans chimiothérapie ou radiothérapie préalable, et un traitement des aires ganglionnaires cervicales comprenant au minimum une recherche des ganglions sentinelles.
- Tumeur unique.
- Il est possible d'inclure les patients avec un ATCD de carcinome épidermoïde ORL si délai >18 mois et absence de signe de récurrence au moment de l'inclusion.
- Consentement éclairé signé du patient

2. Critères cliniques d'exclusion

Il s'agit d'une part des tumeurs de l'endolarynx (pour lesquelles le problème de l'irradiation post-opératoire se pose différemment), d'autre part des tumeurs pour lesquelles on sait déjà que le traitement post-opératoire doit être maximal (radio-chimiothérapie post-opératoire jusqu'à 65 Gys) :

- Carcinomes de l'endolarynx et de l'hypopharynx, quel que soit le T
- Carcinomes des vallécules : les vallécules appartiennent anatomiquement à l'oropharynx ; mais les carcinomes qui s'y développent ont un envahissement

ganglionnaire et un risque métastatique majeur, qui les rapprochent des carcinomes de l'hypopharynx et de la margelle laryngée. Il paraît logique de conserver le principe d'une radiothérapie post-opératoire systématique chez ces patients.

- T3 ou T4 (TNM 2002)
- Tumeurs opérées après chimiothérapie ou en situation de rattrapage
- Carcinome épidermoïde ORL multiples synchrones.
- Antécédent de carcinome épidermoïde ORL datant de moins de 18 mois ou suspicion de récurrence.

B. Critères histologiques permettant la décision du traitement postopératoire en fonction du résultat de l'analyse moléculaire des marges de résection (ETAPE 2)

1. Critères histologiques d'inclusion

1. Résection considérée comme SUFFISANTE à l'histologie classique, c'est à dire :
 - absence de carcinome infiltrant, de carcinome micro-invasif, de carcinome in situ (CIS) ou de dysplasie sévère au sein de la limite de résection
 - marge minimale de 2 mm « microscopiques » (c'est à dire mesurés sur la coupe histologique, à la règle ou mieux au micromètre oculaire) entre la limite chirurgicale marquée à l'encre et le carcinome infiltrant ou le carcinome micro-invasif ; absence de CIS ou de dysplasie sévère sur la limite chirurgicale marquée à l'encre.
2. Absence de signe histologique d'agressivité au sein de la tumeur (emboles vasculaires et/ou engainements périnerveux ≤ 5)
3. Pas d'envahissement ganglionnaire histologique ou envahissement ganglionnaire limité à 1 ou 2 ganglions, mais sans rupture capsulaire chez des patients ayant bénéficié d'un curage emportant tous les groupes ganglionnaires cervicaux homolatéraux.

2. Critères histologiques d'exclusion :

- Résection histologique insuffisante selon les critères précédemment exposés.

- Signes histologiques d'agressivité (emboles vasculaires, engainements périnerveux)
- Patient N+≤ 2 N+R-, mais dont le curage ganglionnaire cervical n'a pas été complet (groupes IIa-IIb-III-IV pour les tumeurs de l'oropharynx, groupes I-IIa-IIb-III-IV pour les tumeurs de la cavité buccale)
- Patients >2N+R-
- N+R+ (rupture capsulaire) à l'analyse histologique des ganglions.

V. Déroulement de l'étude et technique de prélèvements

A. Signature du consentement éclairé

Les patients répondant aux critères cliniques d'inclusion seront repérés lors de la consultation ou du comité et le consentement éclairé doit être obtenu par écrit avant l'intervention chirurgicale.

Prévenir le service d'anatomopathologie de la date de réalisation du protocole pour s'assurer de sa réalisation dans de bonnes conditions.

B. Pendant l'intervention chirurgicale

1. Biopsie de peau, de tumeur et de muqueuse saine

- Biopsie de peau : Au niveau de l'incision de curage ou d'adénectomie (si gg sentinelle), prélever 1 cm² soit un fragment de 0.3 x3 cm
- Biopsie large de la tumeur
- Biopsie de muqueuse saine à distance de la tumeur

Ces trois prélèvements doivent être envoyés en anapath pour conservation immédiate en congélation. Ils permettent de déterminer si la tumeur est informative, par comparaison de l'ADN tumoral et de l'ADN normal.

2. Prélèvement sanguin (facultatif)

Uniquement dans les centres équipés pour gérer ce type de prélèvement, durant l'intervention, 2 tubes de 10 ml de sang sur anticoagulant EDTA pour obtention du

sang total, ce qui permettra l'extraction de l'ADN lymphocytaire (contrôle ADN normal).

3. Prélèvement des limites de résection chirurgicale.

4 à 8 prélèvements devraient être suffisants pour "couvrir" toute l'exérèse, en fonction du volume tumoral. Les prélèvements porteront sur les recoupes muqueuses et aussi musculaires. Les prélèvements seront faits par le chirurgien au bloc opératoire en laissant au chirurgien l'appréciation des zones à risque. Les limites situées très à distance de la tumeur n'ont pas obligatoirement besoin d'être prélevées. Les prélèvements sont repérés sur un schéma. Ces prélèvements seront réalisés :

- soit au fur et à mesure de l'exérèse tumorale (recommandé).
- soit sur la pièce opératoire, et il sera alors demandé de marquer la zone de prélèvement à l'encre, pour ne pas gêner l'analyse histologique ultérieure de la pièce opératoire.

C. Dans le service d'anatomo-pathologie de chaque centre

Le service d'anatomopathologie doit avoir été prévenu de la réalisation du protocole pour le prévoir sa réalisation dans de bonnes conditions.

Les prélèvements doivent être techniqués dès réception.

1. Biopsies

Les tubes avec les biopsies de tumeur, de tissu sain et de peau sont directement congelés à -80°C , au mieux en azote liquide sinon à moins 20°C selon les possibilités locales. Les tubes sont conservés jusqu'à envoi vers le laboratoire de biologie de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) pour analyse.

2. Limites de résection :

- Les tubes indexés devant recevoir les coupes en congélation ont été préparés et refroidis
- Chaque prélèvement de marge de résection est immédiatement congelé (dès réception des prélèvements) dans de l'OCT pour pratiquer un examen

histologique extemporané. Il doit avoir été orienté pour que la coupe se fasse dans toute l'épaisseur du tissu (muqueuse et sous-muqueuse)

- Le prélèvement doit être dégrossi au minimum avant de commencer les coupes pour ne pas perdre de matériel.
- Pour chaque prélèvement, il sera effectué une analyse en « sandwich » :
 - 1 coupe de 5 μ d'épaisseur, à colorer, pour examen histologique H&E.
 - 15 à 20 coupes de 10 μ d'épaisseur, à mettre dans un tube refroidi préalablement et conservé ensuite en congélation. Elles serviront pour l'analyse moléculaire.
 - 1 coupe de 5 μ d'épaisseur, à colorer, pour examen histologique H&E.
- En l'absence de doute à l'examen histologique extemporané, le reste du matériel de chaque marge est conservé en cassette en congélation.
- En cas de doute à l'examen histologique extemporané,
 - Soit de nouvelles coupes de 5 μ sont réalisées pour lever le doute
 - Soit le reste du prélèvement est fixé et inclus en paraffine, pour confirmation de la réponse histologique
- En cas de marge positive en extemporané, le chirurgien pourra compléter l'exérèse chirurgicale et une nouvelle analyse de la nouvelle marge de résection doit alors être réalisée (nouvelle indexation)

3. Analyse histologique de la pièce opératoire

Chaque centre fera l'examen histologique standard de la pièce opératoire et des curages ganglionnaires selon son protocole habituel, en précisant :

- le caractère complet ou non de l'exérèse selon les critères prédéfinis (cf critères histologiques d'inclusion),
- l'existence de signes histologiques de gravité : emboles vasculaires, engainements périnerveux,
- le nombre de ganglions envahis et l'existence ou non d'une rupture capsulaire.

D. Envoi des prélèvements à l'IGR

Il est nécessaire d'avertir par téléphone ou sinon par email les investigateurs de l'IGR, au mieux avant la réalisation de l'intervention, pour que le transport des prélèvements en congélation vers l'IGR soit organisé.

E. Analyses moléculaires

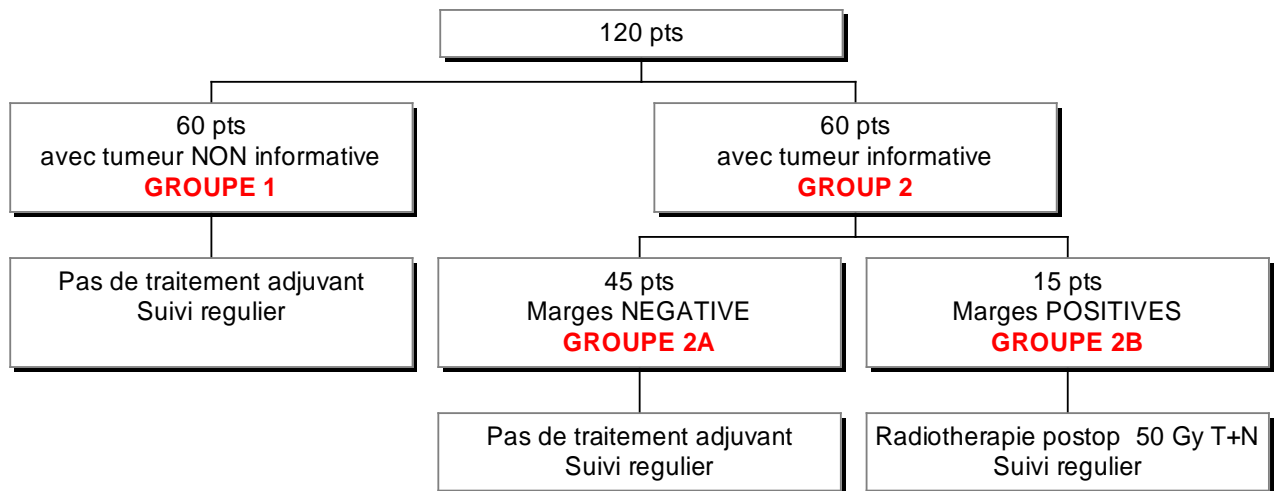
Avec une batterie de 2 marqueurs microsatellites tétranucléotidiques, on sait qu'une instabilité sera détectée dans environ 50% des tumeurs. Les microsatellites utilisés sont UT 5085 et L17686.

Extractions de l'ADN des tumeurs (Tissu kit Quiagen) et des lymphocytes (Blood kit Quiagen) du même patient. Amplification des microsatellites par PCR multiplex. Analyse des produits d'amplification sur gels de polyacrylamide après une étape de dénaturation. Détection des produits de PCR sur ABI377. Analyse des données par Genescan (Applied Biosystems, INC).

L'ADN tumoral et l'ADN normal (peau) sont amplifiés pour sélectionner les tumeurs porteuses d'une instabilité microsatellitaire sur au moins un des 2 marqueurs. L'instabilité est définie par l'apparition d'une nouvelle bande, par rapport au profil cutané. Pour les tumeurs informatives, l'ADN des limites d'exérèse est alors extrait (Tissu kit Quiagen) et analysé selon la même technique. Le profil obtenu est comparé avec celui de la tumeur et de la peau (comme indiqué sur la figure 2 de l'annexe I).

Le laboratoire de biologie clinique de l'IGR s'engage à donner les résultats de l'analyse moléculaire des limites d'exérèse dans un délai de 3 semaines à compter de la date de réception des prélèvements. Le résultat (tumeur informative ou non, résultat de l'analyse des limites d'exérèse) sera faxé au chirurgien référent du patient et à l'investigateur pour qu'ils puissent organiser la radiothérapie en cas de positivité.

F. Décision du traitement postopératoire



Chez les patients NON INFORMATIF ou ayant des marges de résection NEGATIVES en analyse moléculaire (groupes 1 et 2A), il est décidé de NE PAS réaliser de radiothérapie adjuvant postopératoire.

Chez les patients ayant des marges de résection POSITIVES en analyse moléculaire, il est décidé de réaliser une radiothérapie postopératoire à la dose de 50 Gy. Les modalités de cette radiothérapie (externe ou interstitielle) sont laissées libres à chaque centre.

Aucun autre traitement adjuvant ne doit être réalisé.

G. Surveillance carcinologique

Tous les sujets doivent bénéficier de la même surveillance, avec la même fréquence. Les cahiers de surveillance devront être saisi lors de chaque consultation ou en cas d'évènement.

Un examen clinique ORL devra être réalisé tous les 4 mois pendant les 2 premières années, puis deux fois par an l'année suivante. La réalisation d'une imagerie pour la surveillance est laissée à l'appréciation des cliniciens.

La survenue d'une évolution tumorale sera affirmée par biopsie ou par des documents radiologiques caractéristiques. Les informations détaillées relatives à cette récurrence doivent être rapportés dans le cahier de surveillance.

Les évènements carcinologiques pris en compte dans les analyses statistiques sont les récurrences locales et/ou les récurrences ganglionnaires. Une tumeur des VADS ne

pourra être appelée deuxième localisation que si elle survient à plus de 5 cm de la tumeur initialement traitée. S'il persiste un doute entre une deuxième localisation et une récurrence, les membres du groupe de contrôle de qualité seront amenés à classer les différents événements (récurrence loco-régionale ou 2^{ème} localisation : oui/non).

VI. Méthodologie statistique

La plupart des institutions ne réalise pas de traitement postopératoire chez les sujets ayant les critères cliniques et histologiques définis dans cette étude. Chez ces patients, le taux de contrôle loco-régional est situé entre 80 et 85% à 5 ans. L'analyse moléculaire des marges de résection chirurgicale devrait permettre de sélectionner les patients à bas risque de récurrence qui ne devraient pas recevoir de traitement complémentaire et les patients à haut risque de récurrence, qui devraient recevoir une radiothérapie postopératoire.

La moitié des tumeurs analysées devrait être informative et parmi celles-ci, ¼ devrait avoir des marges de résection positive en analyse moléculaire.

Le GETTEC a défini le taux de récurrence loco-régionale qui permet de juger de la validité de la stratégie thérapeutique chez les patients répondant aux critères d'inclusion cliniques et histologiques . Chez ces patients, si le taux de récurrence loco-régionale est inférieur à 5% à 5 ans, la stratégie est valide, alors qu'elle est insuffisante si le taux est supérieur à 20%

A. Objectif principal

L'absence de radiothérapie postopératoire chez les patients ayant une analyse moléculaire NEGATIVE des marges de résection chirurgicale sera considérée comme une stratégie susceptible d'être intéressante si le taux de récurrence loco-régionale est inférieur à 5% à 5 ans, alors qu'elle sera considérée comme insuffisante si le taux est supérieur à 20%.

Après un suivi médian de 5 ans, si on observe 4 récurrences ou moins sur les 45 patients, on conclura que la stratégie peut être intéressante avec un risque α de 4%.. Si on observe 5 récurrences ou plus sur les 45 patients, on conclura que la stratégie n'est pas intéressante avec un risque β de 8%.

B. Objectif secondaire

L'irradiation prophylactique à 50Gy des patients qui ont des marges POSITIVES pour l'instabilité microsatellitaire n'est pas acceptable si le taux de récurrence loco-régionale est supérieur à 30%. Un taux inférieur à 15% sera considéré comme prometteur.

Si on observe 4 rechutes ou plus sur les 15 patients, on conclura que l'irradiation à 50 Gys n'est pas acceptable avec un risque β (c'est-à-dire de considérer que l'irradiation à 50 Gys n'est pas acceptable alors qu'elle l'est) est de 14%.

L'étude du groupe 2A et celle du groupe 2B sont indépendantes d'un point de vue statistique. Si une étude est arrêtée, il faut continuer la technique sur l'ensemble de la population, afin de continuer l'inclusion sur l'étude qui se poursuit.

Par ailleurs, étant donné que le fait d'être informatif pour l'analyse moléculaire n'est pas un facteur pronostique de récurrence loco-régionale, on comparera les taux de récurrence loco-régionale entre le groupe 1 et l'ensemble du groupe 2. Ceci permettra de comparer les résultats d'une stratégie uniforme de surveillance pour tous les patients (groupe 1) et d'une stratégie d'irradiation décidée en fonction du résultat de l'analyse moléculaire des marges chirurgicales (groupe 2). Si le taux de récurrence loco-régionale est inférieur dans le groupe 2, cela pourra suggérer que la radiothérapie postopératoire est efficace dans le groupe de patients ayant des marges positives, mais ne permettra pas de l'affirmer.

VII. Etude associée

Dans l'étude de faisabilité, un panel de 5 marqueurs microsatellitaires a été utilisé ; deux marqueurs seulement (UT5085 et L17686) ont permis de mettre en évidence une instabilité dans 50% des cas au niveau de la tumeur primitive. Cela nous a permis de valider l'intérêt clinique de cette technique, mais seulement la moitié des patients peuvent en bénéficier. Nous devons donc rechercher d'autres marqueurs moléculaires potentiels.

- Les premiers essais ont porté sur la méthylation du promoteur de certains gènes par la technique MSP. Dans nos mains, et contrairement à des résultats

publiés par d'autres équipes, les résultats obtenus étaient inconstants et peu reproductibles (Temam et al. Clin Cancer Res 2005). Nous proposons de tester ce même marqueur en utilisant une technique d'analyse différente, la Q-MSP.

- Nous avons aussi développé une collaboration avec le laboratoire de Pierre Hainaut au CIRC (Centre International de Recherche Contre le Cancer) à Lyon qui utilise une puce à ADN pour le reséquençage à haut débit du gène p53 grâce à la technologie APEX (Arrayed Primer Extension) (Tonnisson, 2002).

Ces marqueurs devront être testés rétrospectivement sur les tumeurs obtenues dans notre étude.

VIII. Calendrier :

Les prélèvements et les analyses moléculaires permettant de décider du traitement postopératoire débuteront au troisième trimestre 2005. La période d'inclusion prévue est de 3 ans. Les analyses moléculaires par la technique de l'instabilité des microsatellites seront réalisées dès réception des prélèvements, et les résultats transmis aux investigateurs dans un délai de 3 semaines après réception des prélèvements. En revanche les études des nouveaux marqueurs seront réalisées rétrospectivement.

IX. Participants

Promoteur : Institut Gustave Roussy (Villejuif, France)

Investigateur principal : Dr Stephane Temam

Co-Investigateur : Dr François Janot

Responsable biologie moléculaire, analyse de l'instabilité microsatellitaire : Dr Jean Bénard

Statisticienne : Dr Anne Aupérin

Analyse des dossiers de radiothérapie : Pr Jean Bourhis

Responsable anatomo-pathologie : Dr Odile Casiraghi

Responsable biologie moléculaire, mutation de la p53 : Dr Pierre Hainaut

Centres participants (responsable dans chaque centre):

Centres	Chirurgiens ORL	Radiothérapeutes	Anatomo-pathologistes
Institut Gustave Roussy (Villejuif)	S Temam	J Bourhis	O Casiraghi
Centre François Baclesse (Caen)	D de Raucourt	B Géry	J Chale
Centre Alexis Vautrin (Nancy)	G Dolivet	M Lapeyre	P Granger
CHU de la Croix Rousse (Lyon)	M Poupart, (A Cosmidis ?)	X Montbarbon	M Devouassoux

Centre International de Recherche Contre le Cancer (Lyon)	Analyse des mutations de p53, P Hainaut
---	---

Ces centres ont l'habitude de travailler ensemble dans le cadre du GETTEC (Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou). Ils mènent, conjointement avec les autres membres du GETTEC, des études aussi bien prospectives randomisées que rétrospectives. La collaboration entre les deux laboratoires de IGR et du CIRC est active depuis plusieurs années.

X. Politique de publication

Publication principale : Il s'agira des résultats cliniques. L'investigateur principal (représentant l'IGR) sera en dernière position. Les 2 premières positions seront occupées par les 2 autres centres participant ayant inclus le plus de patients, à la condition qu'ils aient inclus au moins 10 patients informatifs (ou 20 patients correspondant aux critères histologiques d'inclusion). La 3^{ème} place sera réservée à la responsable des analyses statistiques. L'ordre sera ensuite déterminé par le nombre de patients informatifs inclus dans chaque centre. Chaque centre définira

l'auteur qui représentera le centre. Si un ou plusieurs centres incluent un nombre de patients nettement plus important que les autres centres, plusieurs cliniciens de ce centre pourront être signataires de l'article principal, en 4^{ème} et cinquième position.

Publications associées : Au moins un article portant spécifiquement sur les modalités d'analyse moléculaire et l'anatomo-pathologie sera rédigé. Les premières et dernières places seront réservées en priorité aux auteurs n'occupant pas ces positions dans l'article principal, en particulier les anatomo-pathologistes.

XI. Financement de l'étude

Un double financement a été obtenu en 2005 pour la réalisation de cette étude :

- Un contrat fixe de l'Association de Recherche contre le Cancer (ARC) (ref :) accordé au Dr François Janot
- Un PHRC (appel d'offre 2004) accordé au Dr François Janot

Ces financements couvrent :

- l'emploi mi-temps à l'IGR d'une technicienne de laboratoire réalisant les analyses biologiques,
- l'emploi partiel d'un poste d'attaché de recherche clinique
- l'achat des réactifs de laboratoire
- les envois des prélèvements en congélation
- les surcoûts institutionnels, notamment dans les services d'anatomopathologies

XII. Perspectives :

L'analyse moléculaire des marges de résection chirurgicale devrait permettre de sélectionner les patients devant ou non recevoir une radiothérapie postopératoire. Nous éviterons une irradiation prophylactique aux patients de bon pronostic. Nous prendrons ainsi mieux en charge les deuxième localisations, fréquentes sur ce terrain, éviterons les séquelles post-radiques et nous diminuerons le coût du traitement. Inversement, l'intensification des traitements post-opératoires chez les patients de mauvais pronostic devrait permettre d'améliorer le contrôle loco-régional

de cette maladie.

XIII. Considérations éthiques

Il s'agit d'une étude diagnostique et thérapeutique avec bénéfice individuel direct (sélection des patients pouvant bénéficier de la radiothérapie postopératoire).

Cette étude sera menée avec une attention particulière, en accord avec la déclaration d'Helsinki, version Somerset West, Afrique du Sud 1996 (annexe 5), la loi Huriet du 20 décembre 1988, et les Bonnes Pratiques Cliniques.

A. Consentement écrit

L'investigateur a la responsabilité de s'assurer que chaque patient a bien donné son consentement écrit (daté et signé) pour participer à cette étude. L'investigateur aura au préalable expliquer au patient la nature de l'étude, son but, sa méthodologie, les bénéfices personnels attendus, les contraintes et les possibles inconvénients.

Un feuillet d'informations aux patients sera fourni à chaque patient sur la même feuille que le consentement (Annexe). Les patients seront informés de l'anonymat et de leur droit de protection sur leur vie privée mais seront conscients du fait que les données de l'essai seront soumises à l'investigateur ainsi qu'aux autorités de tutelle pour examen et évaluation.

Les patients ont l'opportunité de poser des questions et seront informés de leur droit de se retirer de l'étude à tout moment, sans encourir aucune responsabilité et aucune modification de leur prise en charge.

L'investigateur donnera à signer le consentement éclairé en 2 exemplaires et conservera l'original, il donnera une copie au patient.

B. CSET et CCPPRB

Un avis favorable de la commission des essais thérapeutiques (CSET) puis du comité de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB) doit être obtenu avant le début de l'étude. Le Comité fera connaître par écrit son avis au coordonnateur. Une copie de l'avis sera transmise au promoteur.

C. Responsabilité et compensation en cas de préjudice

Le promoteur (Institut Gustave-Roussy) a souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de chaque investigateur. Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, dues à l'application exacte du protocole, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'investigateur s'engage à mener l'étude dans le respect de la déclaration d'Helsinki version 1974, révisée en 1975, en 1983 en 1989, et en 1996 (annexe V) des Bonnes Pratiques Cliniques et de la loi du 20/12/1988. Concernant cette dernière, l'investigateur s'engage à recueillir de chaque patient entrant dans l'essai son consentement éclairé par écrit (annexe).

L'investigateur s'engage en outre à :

- Signaler tout événement indésirable grave ou inattendu survenant en cours de l'étude.
- Recevoir un représentant du promoteur (médecin et/ou attaché de recherche clinique responsable de l'essai) pour valider les données des cahiers d'observation et le cas échéant un audit interne ou externe nommé par le promoteur ou un représentant des autorités de tutelle.
- Archiver les documents de l'essai (copie des pages du cahier d'observation, consentements éclairés) pendant une durée de 15 ans.
- Veiller à l'absence d'interférence avec un autre essai dans les mêmes indications.
- Informer le Directeur du centre d'un éventuel surcoût dû à l'étude.
- Respecter la confidentialité des documents qui lui sont fournis.

D. Procédures d'amendements et d'avenants

Le Comité de Protection des Personnes sera informé de toute modification mineure du protocole en cours d'étude sous forme d'un **avenant** avec son accord à priori. Toute modification majeure devra faire l'objet d'un **amendement** soumis au Comité de Protection des Personnes. La modification ne pourra intervenir qu'après accord de ce Comité.

XIV. Bibliographie

- Ball V.A, Righi P.D., Tejada E. *et al.* P53 immunostaining of surgical margins as a predictor for local recurrence in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Ear Nose Throat J* 1997 ; 76 : 818-23.
- Bernier J, Vermorken JB, Debruyne C, *et al.* From chemoprevention and organ preservation programmes to postoperative management: major achievements and strategies of the EORTC Head and Neck Cancer Group. *Eur J Cancer* 2002 Mar;38 Suppl 4:S75-81
- Brennan J., Mao L., Hruban R., *et al.* Molecular assessment of histopathological staging in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 429-35.
- Cosmidis A, Rame JP, Dassonville O, *et al.* T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Oct 9
- Dai, M., Clifford, G.M., Le Calvez, F., Castellsague, X., *et al.* Human Papillomavirus Type 16 and TP53 Mutation in Oral Cancer: Matched Analysis of the IARC Multi-centric Study. *Cancer Research*, 64: 468-471, 2004.
- Mao L., Lee D.J., Tockman M.S., *et al.* Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proc Natl Acad Sci*, 1994 ; 91 : 9871-75.
- Partridge M., Shu-Rui L., Pateromichelakis S., *et al.* Detection of minimal residual cancer to investigate why oral tumors recur despite seemingly adequate treatment. *Clin Cancer Res*, 2000 ; 6 : 2718-25.
- Renaud-Salis J-L, Blanc-Vincent M-P, Brugère J, *et al.* Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer épidermoïde de l'oropharynx. *Bull Cancer* 1999, 86:550-72
- Sidransky D. Nucleic acid-based methods for the detection of cancer. *Science*, 1997, 278 : 1054-58.
- Spafford MF, Koch WM, Reed AL, *et al.* Detection of head and neck squamous cell carcinoma among exfoliated oral mucosal cells by microsatellite analysis *Clin Cancer Res* 2001 Mar;7(3):607-12
- Temam S, Trassard M, Leroux G, *et al.* Cytology versus molecular analysis for the detection of head and neck squamous cell carcinoma in oesopharyngeal brush samples. A prospective study in 56 patients. *Br J Cancer* 2003, 88(11) 1740-45.
- Temam, S., Casiraghi, O., Lahaye, J.B., Bosq, J., Zhou, X., Julieron, M., Mamelle, G., Lee, J.J., Mao, L., Luboinski, B., Benard, J. & Janot, F. (2004). Tetranucleotide microsatellite instability in surgical margins for prediction of local recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10, p.4022-4028.
- Tonisson, N., Zernant, J., Kurg, A., *et al.* Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of TP53 tumor suppressor gene. *PNAS*, 2002, 99: 5503-5508,.
- Widschwendter M., Jones P. The potential prognostic, predictive and therapeutic values of DNA methylation in cancer. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 17-21.
- Wooster R., Cleton-Jansen A.M., Collins N., *et al.* Instability of short tandem repeats (microsatellites) in human cancer. *Nature Genet* 1994 ; 6 : 152-56.
- Zeleftsky M, Harrison L, Fass D *et al.* Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx : impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Biol Phys* 1993, 25 : 17-21

**Annexe 1 : NOTICE D'INFORMATION
ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**

ÉTUDE MARGES-ORL

Vous êtes invité à participer à une étude clinique. Avant de décider d'y participer, il est important que vous compreniez pourquoi cette étude est effectuée ainsi que ses implications. Veuillez prendre le temps de lire attentivement les informations suivantes. Posez-nous des questions si quelque chose ne vous paraît pas assez clair ou si vous souhaitez des informations complémentaires. Prenez tout votre temps pour prendre votre décision. Ne donnez votre accord de participation que si vous avez bien compris tous les détails de l'étude

Quel est l'objectif de cette étude?

Vous êtes actuellement porteur d'une tumeur de la bouche ou du pharynx nécessitant un traitement chirurgical. Le plus souvent, le traitement chirurgical seul permet de guérir mais dans certains cas rares, il est préférable de réaliser une radiothérapie après la chirurgie pour augmenter les chances de guérison. Nous essayons de montrer que de nouvelles analyses biologiques de la tumeur et des bords de la tumeur lors de la chirurgie permettraient de mieux sélectionner les patients qui doivent avoir de la radiothérapie après la chirurgie.

Pourquoi avez-vous été choisi?

Vous avez été choisi pour participer à cette étude car vous êtes atteint d'une maladie pouvant bénéficier de ces nouvelles techniques d'analyse biologique. Cette étude se déroule dans plusieurs centres hospitaliers en France. Il est prévu que 120 patients ayant la même maladie que vous, y participent au total.

Devez-vous y participer?

C'est à vous seul à décider de participer ou non à l'étude. Si vous décidez d'y participer, vous recevrez cette fiche d'information pour la conserver et on vous demandera de signer un formulaire de consentement. Si vous décidez de participer vous serez libre d'abandonner à tout moment et sans fournir de motif. Ceci n'aura pas de conséquence sur la qualité des soins que vous recevrez ultérieurement. Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités et vous conserverez tous vos droits garantis par la loi.

Que va-t-il se passer si vous participez à l'étude?

Dans la prise en charge habituelle de votre maladie, durant l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le chirurgien vérifie qu'il a bien enlevé toute la tumeur visible en réalisant des prélèvements autour de la tumeur (marge de résection). Ces prélèvements sont ensuite analysés au microscope pour vérifier l'absence de cellule anormale.

Au cours de cette étude, nous proposons de réaliser des analyses biologiques complémentaires sur les prélèvements réalisés par votre chirurgien. Les résultats de ces analyses devraient être disponibles dans les semaines suivant votre intervention.

En cas d'anomalie, il sera décidé de réaliser une radiothérapie complémentaire à une dose modérée pour augmenter les chances de guérison. En cas de résultat négatif, le traitement chirurgical sera considéré comme suffisant et il n'y aura pas de traitement complémentaire.

Comme habituellement dans cette maladie, un suivi régulier en consultation sera ensuite nécessaire.

Ma participation à cette étude restera-t-elle confidentielle ?

Si vous décidez de participer à cette étude, tous les renseignements personnels vous concernant seront traités dans la plus stricte confidentialité. Cependant, il est nécessaire que votre participation à cette étude soit notée dans votre dossier médical. En outre, il peut arriver qu'en vue de vérifier l'exactitude des informations recueillies, le promoteur de l'étude, (l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, France) et ses représentants dûment mandatés examinent votre dossier. Les fonctionnaires des autorités de contrôle et de réglementation peuvent également demander à consulter votre dossier médical afin de vérifier que l'étude se déroule correctement. En signant le formulaire de consentement, vous (ou votre représentant juridique) autorisez l'accès à ces informations confidentielles. Néanmoins, votre nom ne sera pas révélé en dehors de l'hôpital. Avec votre accord, votre généraliste sera informé de votre participation à l'étude.

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente étude a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1, conformément à la loi "Informatique et Libertés". Les données médicales vous concernant font l'objet d'un traitement informatique et ne seront transmises qu'au promoteur de l'étude, ainsi que, le cas échéant, aux autorités de la santé publique dans des conditions garantissant leur confidentialité. Conformément à la loi, vous avez la possibilité d'exercer vos droits d'accès et de rectification aux données informatisées vous concernant, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du Médecin Investigateur

Qu'en sera-t-il des résultats de l'étude ?

Votre participation à cette étude restera strictement confidentielle et seuls auront accès à vos résultats personnels les médecins conduisant la recherche, les Comités d'éthique pour la recherche et les représentants habilités des autorités de santé. Les résultats de l'étude pourront être publiés dans un journal ou livre scientifique sans toutefois que vous soyez nommé(e) identifié(e). En accord avec la loi du 4 mars 2002, vous serez tenu informé des résultats globaux de cette recherche une fois celle-ci achevée. Conformément à la loi "Informatique et Liberté", vous avez la possibilité d'exercer vos droits d'accès et de rectification aux données informatisées vous concernant, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du Médecin Investigateur

Paraphe du patient

Qui commande et finance cette étude ?

L'étude est commanditée par l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France) et financée par une bourse de l'ARC (Association de Recherche contre le Cancer) et par un PHRC du Ministère de la Santé (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) accordé au Dr François Janot (Institut Gustave Roussy (39, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif tel 0142114617).

Frais/Remboursements

Vous n'aurez pas à engager de frais supplémentaires du fait de votre participation à cette étude. Vous n'aurez rien à payer pour les analyses réalisées dans le cadre de cette étude.

Qui puis-je contacter si je souhaite poser des questions ou en cas de problème ?

Vous avez le droit de poser toutes les questions que vous souhaitez concernant cette étude, et ce, à tout moment. Si vous souhaitez poser des questions concernant cette étude, veuillez contacter

Le médecin qui vous propose de participer à cette étude :

Dr _____ tel : _____
ou le médecin responsable de l'étude dans votre hôpital :
Dr _____ tel : _____

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire attentivement ce document et nous vous remercions d'accepter de prendre part à cette étude.

DOCUMENT EN DOUBLE EXEMPLAIRE DONT 1 REMIS AU PATIENT

Paraphe du patient

MARGES-ORL

Promoteur : Institut Gustave Roussy

Etude avec bénéfice individuel direct

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Je soussigné(e),

Prénom et Nom :

accepte par la présente de participer volontairement à l'étude MARGES-ORL.

J'ai bien reçu une copie du formulaire d'information, que j'affirme avoir lu et compris. La nature et les objectifs de cette étude m'ont été expliqués par mon médecin. Je confirme avoir eu la possibilité de poser des questions et avoir obtenu des réponses satisfaisantes.

Si j'ai la moindre question concernant cette étude, je peux à tout moment contacter

Le médecin qui vous propose de participer à cette étude :

Dr _____ tel : _____

ou le médecin responsable de l'étude dans l'hôpital :

Dr _____ tel : _____

.Ceux-ci peuvent contacter mon médecin généraliste pour lui expliquer le protocole.

J'ai été informé que mes résultats personnels seront enregistrés non seulement dans mon dossier médical, mais aussi sur un cahier d'observation spécial comportant un numéro codé à la place de mon nom. En dehors des personnes susmentionnées, l'accès à mon dossier médical et à mes données personnelles ne sera autorisé à quiconque.

J'ai la possibilité de refuser de participer à cette étude ou de retirer mon consentement à tout moment, sans préjudice pour mes soins ultérieurs, quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la justifier. Si je décide de retirer mon consentement, je devrai en informer mon médecin. A tout moment mon médecin ou le promoteur peuvent être amenés à me retirer de cette étude.

Toute information qui pourrait influencer ma participation à cette étude me sera transmise.

J'ai noté que, conformément à la loi en vigueur, le promoteur de cette étude a contracté une assurance couvrant tout risque lié à l'étude. Aucun frais supplémentaire ne sera à ma charge.

Tous mes droits légaux sont maintenus.

Paraphe du patient

