

CNP

Centre de neurosciences
psychiatriques
Chef de Service
Prof. Pierre Magistretti

Prilly-Lausanne, le 10.07.2008

Recherche

**EFFETS DE LA N-ACETYLCYSTEINE SUR LES SYMPTOMES DES PATIENTS PRESENTANT UN
PREMIER EPISODE PSYCHOTIQUE**

Information générale

Chères patientes, chers patients,

Cet essai clinique vise à évaluer les effets de la N-acétylcystéine (NAC) en prise orale sur les symptômes des patients ayant eu un premier épisode psychotique, leurs éventuels troubles cognitifs et leurs taux de glutathion.

Grâce à de précédentes études, notre équipe a démontré qu'un déficit en glutathion est un des facteurs de vulnérabilité pour les troubles psychotiques. Le glutathion est une substance qui joue un rôle important dans la protection des cellules du cerveau et qui est présente dans le corps naturellement. Lorsqu'il est en quantité insuffisante (ce qui semble être le cas chez des patients présentant des troubles psychotiques chroniques), la structure et la fonction des cellules nerveuses peuvent être perturbées.

La NAC quant à elle, est un médicament connu pour élever le niveau de glutathion et donc favoriser la protection des cellules nerveuses. C'est un médicament qui est déjà commercialisé et dont l'indication majeure est l'utilisation en cas de maladies des voies respiratoires. C'est une substance qui est très bien tolérée, et ceci même à des doses élevées. Grâce à une étude clinique réalisée avec des patients schizophrènes, nous savons que non seulement aucun effet secondaire sérieux n'a été observé, mais au contraire que les effets secondaires classiques des antipsychotiques ont été atténués.

Grâce à la présente recherche, nous souhaitons étudier l'impact de la NAC sur les divers aspects de la maladie (symptômes, troubles cognitifs, effets secondaires des antipsychotiques...) que peuvent présenter des patients souffrant d'un premier épisode psychotique. Il ne s'agit pas d'une étude de médicament initiée par une industrie pharmaceutique, mais du fruit d'un projet de recherche que nous menons depuis plusieurs années.

Nous désirons recruter dans ce but cinquante patients au sein de la Suisse romande, de même que cinquante patients aux Etats-Unis et en Allemagne.

Nous devons donc procéder à une évaluation clinique rigoureuse pour vérifier l'utilité de cette substance. Ainsi, dans le cadre de cet essai médicamenteux, nous comparerons l'effet de la prise orale de NAC à celui de la prise d'une substance neutre, n'ayant aucun effet, dite « placebo ». Pour cela, nous demandons aux sujets qui sont disposés à participer à cette recherche de bien vouloir prendre la NAC ou le placebo comme traitement adjuvant à raison de 2.7 mg pendant 6 mois. Il s'agira de prendre deux tablettes effervescentes le matin et une le soir en plus de la médication prescrite par le médecin traitant. Pour que nous puissions rester neutres lors des évaluations, il est important que ni les chercheurs, ni les patients ne sachent s'ils reçoivent la NAC ou le placebo, et ce durant toute la durée de l'étude.

Nous demandons également aux sujets de se prêter aux examens suivants:

- **Evaluations cliniques et fonctionnelles** : Elles seront effectuées une fois par mois par une psychologue. Il s'agit d'entretiens d'une heure environ comprenant des questions sur les symptômes de la maladie. En outre, ce sera l'occasion pour vous de faire part de vos questions si vous en avez et de recevoir la médication pour le mois suivant.
- **Evaluations des effets secondaires des antipsychotiques** : Elles se feront à l'aide de questionnaires rapides (quelques minutes seulement) à quatre reprises tout au long de l'étude.
- **Prélèvement de sang**: Il s'agit d'un prélèvement de 25 ml de sang (10 ml pour le dosage du glutathion et 15 ml pour des analyses génétiques des enzymes liés au métabolisme du glutathion) réalisé par un médecin. En outre, il est important de pouvoir étudier l'évolution du glutathion au cours du temps, c'est pourquoi nous procéderons à trois autres prises de sang au cours des mois de l'étude (10 ml pour le dosage du glutathion).
- **Prélèvement d'un petit morceau de peau (biopsie)** : Un médecin anesthésie une petite surface de peau et prend un peu de peau superficielle (environ 3x3mm de surface et 2mm de profondeur). C'est comme une égratignure qui n'entraîne pratiquement pas de saignement. Les cellules de la peau ainsi prélevées sont maintenues dans un liquide qui leur permet de continuer à être vivantes. Nous pouvons ainsi étudier, dans la peau, l'activité de certaines enzymes qui se trouvent également dans le cerveau. Ce prélèvement s'effectue sur le site de Cery, département psychiatrique de l'Hôpital du CHUV. L'échantillon prélevé sera conservé jusqu'à la fin prévue de l'essai, soit fin 2011. Il sera utilisé pour cet essai clinique uniquement.
- **Prélèvement d'urine** : Il se fait juste après la prise de sang, à quatre reprises au total, dans le but de mesurer des produits d'oxydation avant et après le traitement avec NAC.
- **Tests neuropsychologiques**: La passation des tests dure environ une heure et sera réalisée à deux reprises. Il s'agit de quelques tests permettant d'évaluer entre autre les capacités de mémoire, d'attention de flexibilité mentale et de raisonnement.
- **Electroencéphalogramme** : Il permet une évaluation objective du fonctionnement cérébral. On applique des capteurs sur le cuir chevelu et l'on mesure l'activité électrique du cerveau. Ceci sera réalisé à deux reprises et n'est absolument pas douloureux.
- **L'imagerie par résonance magnétique**: Il s'agit d'une technique permettant de mesurer des substances de même que les connexions entre les différentes régions du cerveau. Elle permet d'analyser la composition chimique du cerveau, en particulier de voir combien de glutathion il contient. Pratiquement, il s'agit d'une machine pourvue d'un gros aimant (type scanner). La personne

qui est examinée reste habillée; elle doit se coucher et rester tout à fait immobile pendant l'examen, qui dure environ 60 minutes. Le corps est placé dans un support et la tête introduite dans l'aimant. Elle se trouve ainsi exposée à un champ magnétique et à de faibles signaux électriques, comme ceux émis par un émetteur radio. Il ne s'agit pas de rayons X. Pendant la mesure, la machine fait par à-coups un bruit de sifflement, en partie couvert par un casque d'écouteurs. Cela ne fait pas mal et ne présente aucun danger, mais le sujet peut parfois se sentir mal à l'aise d'être ainsi enfermé, à l'étroit, dans une machine. Il est en tout temps possible de communiquer avec le médecin ou la psychologue et de leur demander d'interrompre l'examen. L'examen a lieu au CHUV, à Lausanne. Quelques jours avant l'examen, un médecin aura avec vous un entretien destiné à bien connaître votre état de santé au moment de l'examen. Votre médecin verra peut-être avec vous si une modification temporaire de votre médication pourrait faciliter l'examen sans mettre votre santé en danger. Il vous demandera également si vous êtes porteur d'un pacemaker cardiaque ou d'objets métalliques dans le corps, car dans ce cas il ne faudrait pas que vous soyez placé dans le champ magnétique. Pendant l'examen, on vous demandera de déposer en lieu sûr les objets suivants: montre et bijoux, cartes de crédit, tous objets métalliques tels que couteau de poche, briquet, monnaie, clefs, épingles à cheveux, etc. Le plus difficile est probablement de rester absolument tranquille pendant l'examen: c'est très important, parce que c'est dans ces conditions seulement que l'ordinateur peut livrer des mesures excellentes.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous aurez 8 visites au total sur une durée de 6 mois.

Bien qu'il soit préférable d'accepter tous les examens pour le succès de l'étude, vous pouvez refuser de participer à l'un ou l'autre de ces examens. En outre, tous les frais en rapport avec ces examens sont assumés par la recherche. La participation à l'essai clinique n'entraîne aucune charge pour vous ni pour votre caisse-maladie.

La participation à cet essai clinique constitue une alternative thérapeutique supplémentaire au traitement habituel proposé au sein de l'hôpital. Le refus de participation à cet essai ne peut donc en aucun cas entraîner des conséquences négatives pour la suite du traitement médical. De plus, vous avez le droit de retirer votre consentement à tout moment pendant un essai en cours, sans justification ni crainte de conséquences négatives.

Certains patients peuvent être exclus de l'étude involontairement lors de comorbidités somatiques graves. En cas de découverte susceptible de remettre en cause votre participation, nous nous engageons à vous tenir informés sans délai.

A noter que la survenue d'une grossesse ne constitue pas un critère d'exclusion per se, car l'exposition à la NAC n'est pas dangereuse. Nous déciderons toutefois de ne pas inclure les patientes qui planifient d'être enceintes sur la durée de l'étude, car nous pourrions craindre un biais de la grossesse sur l'issue clinique. En outre, avec l'accord de chaque patiente, nous effectuerons un test de grossesse lors de l'entrée dans l'étude et nous nous assurerons que chacune d'entre elle utilise un moyen de contraception.

Les résultats de nos investigations seront enregistrés dans un fichier informatique. Votre identité ne figurera pas sur ce fichier (elle sera remplacée par un numéro attribué au hasard). En revanche, nous conserverons votre nom sur un autre fichier, et nous vous ferons savoir quand nous parviendrons à des conclusions. Les autorités de tutelle comprenant Swissmedic, ainsi que la commission d'éthique compétente ont accès aux données originales.

Au cas où un problème de santé devait être détecté chez vous lors de l'un de ces examens, le Dr Philippe Conus, médecin associé, en serait immédiatement informé et se chargerait, directement ou par l'intermédiaire de votre médecin traitant habituel, de vous le faire savoir.

Le CHUV répond de tous les dommages éventuels que vous pourriez subir dans le cadre de l'essai clinique. A cet effet, le CHUV a conclu une autoassurance couvrant sa responsabilité civile. Si, pendant ou après l'essai clinique, vous souffrez de problèmes de santé ou que vous constatez d'autres dommages, vous êtes priés de prendre contact avec le Dr Philippe Conus, qui veillera à ce que vous receviez les soins médicaux nécessaires et qui se chargera de transmettre les informations appropriées à l'assurance.

Le Dr Philippe Conus est au courant de la législation en vigueur et dispose des documents écrits correspondants. En cas de préjudice subi dans le cadre de l'essai, il pourra vous informer sur la procédure à suivre pour demander réparation des dommages. Pour tout litige, le for juridique est votre domicile en Suisse.

Si vous le souhaitez, un membre de l'équipe, médecin ou psychologue, pourra vous communiquer les résultats des examens cliniques (entretien ou tests neuropsychologiques). Si vous le souhaitez, nous pourrions également faire part de ces mêmes résultats à votre médecin traitant. Par contre, nous ne pourrions pas vous faire part des résultats biologiques (prise de sang, biopsie, EEG et résonance magnétique) : en effet, il s'agit de chiffres, de valeurs dont l'interprétation fait l'objet de cette recherche.

Nous vous serons très reconnaissant de votre participation, et en signe de remerciement nous vous remettrons la somme de 300 CHF pour votre participation à l'ensemble des examens. L'équipe, composée d'un médecin et d'une psychologue, se tient à votre disposition au 021 643 68 92 afin de répondre à vos éventuelles questions concernant notre recherche.

Dr K.Q. Do Cuénod

Centre de Neurosciences Psychiatriques

e-mail: Kim.do@chuv.ch

Dr Philippe Conus

Section E. Minkowski

e-mail: Philippe.conus@chuv.ch

Département de Psychiatrie

CHUV

Site de Cery

CH-1008 Prilly Lausanne