

<b>LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS</b>
---

**Promoteur: Hospices Civils de Lyon**3, quai des Célestins  
69003 LYON

Tél. : 04 72 40 68 40

Fax : 04 72 11 51 90

**Investigateur principal: Dr Sophie DUPUIS-GIROD**Service de Génétique Clinique,  
Groupement Hospitalier Est, Bâtiment A1,  
69677 BRON cedex

Tél. : 04 27 85 65 25

Fax : 04 78 37 17 80

Madame, Monsieur,

Le but de cette notice est de vous expliquer l'étude :

**«BABH :****Efficacité et tolérance du Bévacizumab pour le traitement des hémorragies sévères  
chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler.****Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III »**

**Lisez-la attentivement et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.** Si vous acceptez de participer à cette étude, **veuillez compléter le formulaire de consentement éclairé ci-joint.**

Cette étude est organisée par les Hospices Civils de Lyon (HCL) qui en sont promoteur. Vingt-quatre personnes participeront à cette étude en France. Les patients seront recrutés dans tous les centres de compétence et le centre de référence, les traitements et les visites proposés dans cette étude se feront dans les centres de Lyon, Montpellier, Paris Ambroise Paré et Angers.

Le médecin responsable de cette étude, est le Docteur....., dénommé « médecin investigateur ».

**I – La maladie de Rendu-Osler**

Cette maladie vasculaire génétique se manifeste en général par des petits angiomes des extrémités et du nez qui sont responsable des saignements de nez (épistaxis). Ces épistaxis sont spontanées, répétées, fréquentes et elles peuvent devenir très abondantes. Les anomalies vasculaires peuvent s'exprimer également par des saignements au niveau du tube digestif (estomac, intestin, côlon).

Ces hémorragies sont source d'anémie chronique, pouvant justifier un traitement continu de fer voire des transfusions de globules rouges régulières.

**II – L'étude et ses buts**

Aujourd'hui, la prise en charge des saignements de nez fait appel à des traitements ORL locaux, parfois agressifs dont l'efficacité est très variable et non démontrée. Concernant les saignements digestifs, un geste endoscopique peut être réalisé pour traiter des lésions accessibles, mais l'effet est temporaire et pas toujours possible. La transfusion reste souvent nécessaire pour pallier aux hémorragies chroniques non contrôlées et l'anémie qui en résulte. Les inconvénients sont les hospitalisations répétées à la fois pour la prise en charge ORL, la transfusion et l'endoscopie.

Il a été observé chez des patients présentant des saignements liés aux épistaxis ou à des saignements digestifs une nette amélioration de leurs saignements après la perfusion de Bévacizumab.

Une étude menée par notre service entre 2009 et 2012, l'étude METAFORÉ, a testé le Bévacizumab en administration intra-veineuse chez des patients présentant une atteinte hépatique sévère avec un retentissement cardiaque. L'étude a montré une amélioration de l'atteinte hépatique, une diminution de l'hyper-débit cardiaque qui est associé aux malformations artério-veineuses et une diminution des épistaxis. Il n'a pas été observé d'évènements indésirables graves liés au Bévacizumab. Par la suite, une demande de Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) a été faite en 2013 pour cette indication auprès des autorités de santé, l'ANSM, du fait des retentissements cliniques positifs et de l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Le Bévacizumab est un anticorps utilisé et prescrit pour son action « contre la formation de nouveaux vaisseaux » dans le traitement de certains cancers à des doses de 5 à 10 mg/kg en perfusion intra-veineuse et connu sous le nom d'Avastin®.

Le but de cette étude est de démontrer l'efficacité du Bévacizumab dans les hémorragies sévères liées aux épistaxis et aux saignements digestifs.

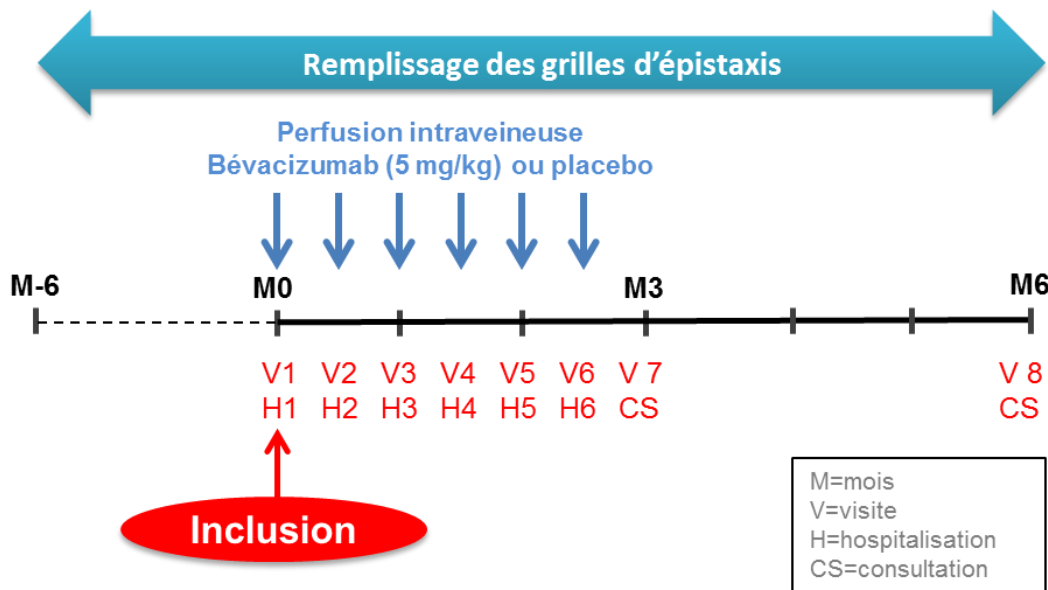
Pour réaliser cette étude de manière rigoureusement scientifique, elle sera réalisée contre placebo, c'est-à-dire que la moitié des patients recevra des perfusions avec la molécule active et l'autre moitié, recevra une perfusion ne contenant pas la molécule active. L'attribution du traitement actif ou placebo sera faite au hasard par tirage au sort. Ni vous, ni les médecins qui assureront votre suivi ne sauront la nature du produit administré afin de ne pas influencer les jugements respectifs quant à l'efficacité du produit.

La dose administrée sera la plus petite dose utilisée pour les indications habituelles et l'efficacité du traitement sera mise en évidence par la diminution des transfusions sanguines nécessaires.

### III - Le déroulement de l'étude

- Vous avez été informé de l'étude en cours par le médecin investigateur lors d'une **consultation (ORL, gastro-entérologie ou autre) dans le centre de référence ou de compétence où vous êtes suivi habituellement**. Il vous a été précisé la nécessité de compléter les grilles d'épistaxis pour la surveillance ORL durant au minimum 3 mois précédant la première administration et pendant toute la durée de l'étude (6 mois). Vous pouvez poser les questions nécessaires à votre compréhension et vous êtes absolument libre de refuser de participer à cette étude. L'investigateur vous laissera un délai de réflexion avant que vous ne donniez votre consentement. Vous avez le droit de vous faire assister par une personne de confiance pour vous aider dans vos décisions.
- Si vous acceptez l'étude, si vous répondez à tous les critères de sélection et qu'il n'y a pas de contre-indication à la prescription de Bévacizumab, une date vous sera transmise pour la première hospitalisation prévue à l'inclusion au cours de laquelle vous sera administré le traitement. Si vous n'êtes pas suivi dans les centres de Lyon, Montpellier, Angers ou Paris Ambroise Paré, vous devrez accepter de faire les déplacements dans l'un de ces hôpitaux pour les 8 visites (6 hospitalisations pour les traitements et 2 visites de suivi).

#### Schéma général du déroulement de l'étude :



Lors de la première visite, vous serez hospitalisé la veille de l'administration du traitement (J-1), pour effectuer quelques examens. L'heure de convocation vous sera communiquée à l'avance, elle peut varier selon les centres et les examens à réaliser. Un tableau ci-après résume les traitements et les examens. Si vous acceptez l'étude, le formulaire de consentement éclairé sera signé et un numéro d'identification vous sera attribué permettant ainsi d'anonymiser vos données dans l'étude.

Les critères d'inclusion seront vérifiés dans votre dossier clinique et plusieurs examens seront réalisés :

- Un examen clinique complet lors d'une consultation de génétique clinique
- Un prélèvement d'échantillons sanguins (3 tubes de 5 mL) pour les analyses de la NFS « Numération Formule Sanguine » (comprenant les dosages de l'Hémoglobine), de la Ferritine et des enzymes hépatiques. Pour les femmes en âge de procréer un tube de 5mL supplémentaire pour un test de grossesse sera prélevé. Il vous sera demandé d'avoir une contraception fiable pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant son arrêt.
- Un prélèvement urinaire
- Une consultation ORL

Si des saignements digestifs extériorisés sont connus chez vous :

- Une consultation avec une gastro-entérologue
- Une endoscopie digestive (vidéocapsule) si elle n'a pas été réalisée lors de soins courants dans les 6 mois précédents, dans ce cas le protocole de préparation pour cet examen devra être suivi préalablement.

Des informations sont également nécessaires par :

- Le recueil du nombre de transfusions de globules rouges.
- Le recueil des grilles d'épistaxis que vous aurez complétées sur les 3 derniers mois.
- Le recueil des traitements médicamenteux que vous prenez.
- Le remplissage d'un questionnaire de qualité de vie (SF36) et de sévérité des épistaxis (ESS). Ceci pourra être fait en vous connectant sur une plateforme en ligne de manière anonyme (aucune donnée nominative ne vous sera demandée).

• **Le jour du démarrage de l'étude (J0) :**

Votre température corporelle est vérifiée. Si votre état clinique le permet la prescription du traitement sera faite et le tirage au sort vous attribuera soit le bévacizumab à la dose de 5 mg/kg soit le placebo. Le produit (Bévacizumab ou placebo) vous sera ensuite administré par voie intra-veineuse pendant 1h30. Votre pulsation cardiaque et votre pression artérielle seront surveillées avant et après la perfusion.

Des prises de sang seront effectuées avant et 2 heures après la fin de la perfusion (1 tube de 5 mL à chaque prélèvement) pour l'étude de l'élimination du médicament de votre organisme.

Si la perfusion s'est bien déroulée vous pourrez rentrer chez vous. Il vous sera alors remis :

- Une carte comportant des informations sur l'essai en cours avec un numéro d'appel à contacter si nécessaire.
- Un code d'accès à la plateforme Clinsight vous sera fourni pour remplir régulièrement les grilles de saignements en ligne. Si vous ne souhaitez pas les remplir en ligne, des grilles d'épistaxis pour toute la durée de l'étude vous seront fournies.

• **Ensuite, toutes les deux semaines**, vous serez de nouveau hospitalisé, soit 5 nouvelles hospitalisations.

L'entrée à l'hôpital pourra se faire le matin même, à une heure qui vous sera communiquée à l'avance ou la veille si votre domicile est trop éloigné du lieu de traitement. Les examens suivants seront pratiqués :

- Examen clinique complet
- Un prélèvement d'échantillons sanguins (4 ou 5 tubes de 5 mL) pour analyses de la NFS « Numération Formule Sanguine » (comprenant le dosages de l'Hémoglobine), de la Ferritine et des enzymes hépatiques, du Bévacizumab avant l'injection (étude de l'élimination du produit dans l'organisme) et un tube de 5mL supplémentaire pour un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer.
- Un prélèvement urinaire.

Des informations vous seront également demandées par :

- Le recueil du nombre de transfusions de globules rouges
- Le recueil des grilles d'épistaxis (si grilles non remplies en ligne)
- Le recueil des changements de vos traitements concomitants
- Le recueil des événements indésirables.

Le traitement, bévacizumab ou placebo, vous sera administré à chaque hospitalisation. Avant chaque injection, la pulsation cardiaque, la pression artérielle et la température corporelle seront mesurées.

• **Enfin, une fois le traitement terminé**, vous serez revus 2 fois en consultation pour votre suivi (à 3 mois et à 6 mois de l'initiation du traitement). Les examens réalisés seront les suivant :

- Examen clinique
- Examen ORL
- Des prélèvements sanguins (2 tubes de 5 mL)
- Lors de la dernière visite (V8), une endoscopie digestive, si des saignements digestifs sont connus chez vous, et une consultation avec un gastro-entérologue.

Des informations vous seront également demandées par :

- Le recueil du nombre de transfusions de globules rouges
- Le recueil des grilles d'épistaxis (si grilles non remplies en ligne)
- Le recueil des changements de vos traitements concomitants
- Le recueil des événements indésirables
- Le remplissage d'un questionnaire de qualité de vie (SF36) et de sévérité des épistaxis (ESS) (en ligne en vous connectant à la plateforme ou sur papier).

**Calendrier des examens prévus au protocole BABH :**

Mois			M0						M3	M6
Jours	J-180 à J-1	J-1	J0	J14	J28	J42	J56	J70	J90	J180
Visite	Suivi standard	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V8
Hospitalisation		H1	H2	H3	H4	H5	H6			
Traitement			1	2	3	4	5	6		
Information	X	X								
Consentement		X								
Critères d'inclusion/non inclusion	X	X								
Randomisation			X							
Recueil du nombre de transfusion	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Recueil du nombre de perfusion de fer		X		X	X	X	X	X	X	X
Recueil des traitements concomitants		X		X	X	X	X	X	X	X
Recueil des évènements indésirables		X	X							
Remise des grilles d'épistaxis										
Recueil des grilles d'épistaxis										
Endoscopie digestive *		X								X
Consultation en gastro-entérologie		X								X
Examen ORL		X							X	X
Consultation Rendu-Osler		X							X	X
Examen clinique		X		X	X	X	X	X	X	X
Tension Fréquence cardiaque		X	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Température			X	X	X	X	X	X		
Test de grossesse		X		X	X	X	X	X		
Questionnaire SF36		X							X	X
Questionnaire ESS		X							X	X
Prélèvement sanguin pour NFS et enzymes hépatiques		X		X	X	X	X	X	X	X
Dosage pharmacocinétique			XX	X	X	X	X	X		
Protéinurie		X		X	X	X	X	X	X	

\*Pour les patients ayant des saignements digestifs extériorisés

**IV – Bénéfices attendus**

Le bénéfice attendu dans cette étude est la diminution des hémorragies liés aux anomalies vasculaires digestives, hépatiques et de la muqueuse nasale observés dans la maladie de Rendu-Osler. Dans cette hypothèse, ce traitement pourrait permettre d'éviter les transfusions à répétition, l'anémie chronique sévère, ainsi que de limiter les hospitalisations nécessaires à la réalisation des endoscopies digestives interventionnelles, des perfusions de fer et des transfusions.

Si ce traitement est inefficace chez vous, dans le cas où vous auriez reçu le placebo le traitement par bévacizumab pourra vous être proposé en dehors de l'essai clinique, dans le cas où vous avez reçu le produit actif vous aurez une prise en charge médicale adaptée.

Pour tous les patients, la participation à cette étude ne compromettra pas la possibilité d'un traitement ultérieur médical ou chirurgical. Si le bévacizumab est montré efficace, il pourra être proposé à tous les patients qui ont reçu le placebo.

**V - Risque induits par le protocole**

Dans le cas d'apparition d'effets indésirables, les injections de bévacizumab ou de placebo pourront être arrêtées et une prise en charge médicale spécifique mise en place.

Les effets secondaires attendus sont ceux qui ont été déjà observés avec ce traitement :

- Perforations gastro-intestinales : cette complication a été observée chez des patients par nécrose de tumeur intestinale. Dans la mesure où il n'y a pas d'anomalies de ce type dans la maladie de Rendu-Osler, cette complication nous semble peu probable.
- Hypertension artérielle : le risque est limité car le traitement sera de courte durée (3 mois). Un protocole de traitement par anti-hypertenseur est prévu si nécessaire.
- Présence de protéines dans les urines : Il s'agit d'une complication rare qui en général n'est pas associée à un dysfonctionnement rénal et ne justifie que rarement un arrêt définitif du traitement.
- Hémorragies : des épistaxis ont été observées en cours de traitement. Durant cette étude, une surveillance ORL attentive sera réalisée (remplissage des grilles et examen ORL mensuel) pour anticiper une éventuelle aggravation des épistaxis.
- Thrombose artérielle : ce type de complication a été rapporté dans un faible pourcentage de cas.
- Anomalies des paramètres biologiques : une surveillance par numération de la formule sanguine et une bandelette urinaire sera testée durant toute la durée de l'étude.
- Anomalie de cicatrisation des plaies : les patients qui ont subi une intervention chirurgicale majeure récente pourront être inclus après un délai de 28 jours. En cas d'intervention urgente, le traitement sera interrompu. Pendant toute l'étude, un numéro de téléphone portable vous sera donné afin de contacter un des médecins référents.
- Il a également été rapporté des maux de tête, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), de la fatigue, des douleurs abdominales, des douleurs musculaires, des infections dentaires, des lymphœdèmes. Ces manifestations ont été définies comme légères à modérées et n'ont pas donné lieu à des arrêts de traitement. De manière plus rare, des extrasystoles atriales ont également été observées. Ces manifestations vous seront demandées à chaque hospitalisation ou visite pour être pris en charge rapidement.

#### **VI- Contraintes liées au protocole**

- Nous avons besoin de votre entière collaboration à ce projet. Il est très important que vous vous présentiez aux dates et heures qui vous seront fixées par le médecin investigateur, ou l'un de ses collaborateurs. Dans le cas où vous seriez dans l'obligation de prendre un traitement au cours de l'étude, il est important que vous le signaliez au médecin investigateur ou à l'un de ses collaborateurs.
- Les données sur les épistaxis (durée, nombre d'épisodes) sont importantes pour l'analyse des résultats de cette étude. En participant, vous vous engagez à noter et nous transmettre ces données de manière rigoureuse.
- Les frais de transport que vous engagerez pour venir à l'hôpital depuis votre domicile seront pris en charge financièrement.

#### **VII - Coûts**

Tous les frais liés à l'étude, seront pris en charge par le promoteur.

#### **VIII – Confidentialité**

Votre participation à l'étude restera strictement confidentielle. Toutes les informations que vous aurez données à votre médecin, ainsi que les détails sur votre affection resteront strictement confidentiels. Toutefois, les inspecteurs des institutions autorisées et les membres autorisés des Hospices Civils de Lyon ou leurs représentants pourront vérifier les données vous concernant dans le cadre de l'étude, de façon à s'assurer qu'elle a été effectuée selon les lois actuelles en vigueur et les réglementations des autorités de santé. Dans ces circonstances, votre identité leur sera révélée. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

#### **VIII – Dispositions réglementaires**

- Le traitement informatique des données de l'étude sera effectué en conformité avec la loi en vigueur dite « Informatique et libertés » (loi n°2004-801 du 06 août 2004) et vous pourrez accéder à vos données à tout moment auprès de votre médecin investigateur. Vous pourrez également exercer votre droit de rectification de ces données auprès de ce même médecin directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix. Vous devrez accepter que ces résultats puissent être divulgués aux autorités administratives de santé dans le monde entier, et qu'ils puissent faire l'objet de publications scientifiques, sachant que votre identité ne sera en aucun cas dévoilée.
- Pour pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale (votre carte vous sera demandée), vous ne devez pas avoir participé à un autre essai thérapeutique dans le mois précédent, et vous vous engagez à ne participer à aucun autre essai thérapeutique tout au long de cette étude.

- En cas de détection d'une anomalie au moment de l'examen clinique de sélection, le médecin investigateur transmettra les données vous concernant au médecin de votre choix.
- Si vous le souhaitez, à l'issue de l'étude, vous pourrez être informé des résultats globaux de la recherche en faisant la demande à l'investigateur en charge de votre suivi.
- Les Hospices Civils de Lyon (3 Quai des Célestins, 69229 Lyon Cedex 02) sont promoteurs de cette étude et prennent en charge les frais directement liés à l'étude. Conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la Santé Publique, les Hospices Civils de Lyon ont souscrit une assurance : contrat n° 153.930 auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM - 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon).
- L'étude sera conduite conformément aux lignes directives des Bonnes Pratiques Cliniques françaises et européenne, à la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Fortaleza 2013), aux recommandations de l'ICH (International Conférence on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.
- Avec votre accord, à l'issue de cette recherche, la base de données de l'étude rendue totalement anonyme pourra être partagée avec d'autres chercheurs qui travailleraient sur le même sujet.
- Ce protocole a été soumis à l'avis du Comité de Protection des Personnes Sud Est I et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM - 143/147, boulevard Anatole France 93285 SAINT-DENIS CEDEX). Ils ont émis respectivement un avis favorable et une autorisation le 19/05/2017 et le 12/05/2017 pour la réalisation de l'étude décrite dans le protocole, qu'ils ont jugé conforme aux Bonnes Pratiques Cliniques et respectant la loi n° 2012-300 du 05/03/2012 relative aux recherches impliquant la personne.
- Votre participation à l'étude est volontaire. Vous pouvez refuser de participer à l'étude ou l'interrompre à tout moment, sans avoir à donner de raison et sans que cela ait une quelconque conséquence sur vos soins médicaux habituels et la poursuite de votre prise en charge. Si vous retirez votre consentement en cours d'étude, et sauf opposition express de votre part, les données recueillies pour l'étude seront analysées jusqu'à la date du retrait.
- Si vous acceptez de participer à l'étude il vous sera demandé de signer un consentement. La signature du formulaire de consentement devenue obligatoire par l'application de la Loi, n'affecte aucunement vos droits légaux.
- Votre médecin peut interrompre à tout moment votre participation à l'étude, s'il estime que les procédures de l'étude ne sont pas suivies, ou pour des raisons médicales, administratives ou autres.
- Nous avons besoin de votre entière collaboration à ce projet. Il est très important que vous vous présentiez aux dates et heures qui vous seront fixées par le responsable de l'étude, ou l'un de ses collaborateurs. Dans le cas où vous seriez dans l'obligation de prendre un traitement au cours de l'étude, il est important que vous le signaliez au responsable de l'étude ou à l'un de ses collaborateurs.
- Aucune indemnité ne vous sera versée pour participer à cette étude.

**Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter le médecin référent de l'étude de votre centre hospitalier :**

**Docteur :** .....

**Téléphone :** .....

## Consentement Eclairé : Protocole BABH

**Promoteur: Hospices Civils de Lyon**

**Investigateur principal: Dr Sophie DUPUIS-GIROD**

- 1- Je soussigné(e) (Nom Prénom).....Né(e) le : ...../...../.....  
 accepte volontairement de participer à l'étude intitulée « Efficacité et tolérance du Bévacizumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III » dont les Hospices Civils de Lyon sont le Promoteur et le Docteur S. Dupuis-Girod, l'investigateur principal.
- 2- J'ai été pleinement informé(e) par le médecin qui conduit l'étude (investigateur principal ou co-investigateurs), ou l'un de ses collaborateurs, de sa nature, de son enjeu thérapeutique et de sa durée, et de ce qui est attendu de moi. J'ai été informé(e) de tous les désagréments et risques potentiels pour ma santé et mon bien être qui peuvent en résulter. La fiche d'information relative à cette étude m'a été remise et j'en ai pris connaissance.
- 3- J'ai eu la possibilité de poser à l'investigateur principal, ou à l'un de ses collaborateurs, des questions sur tous les aspects de l'étude et j'ai compris les réponses et l'information qui m'ont été données.
- 4- J'accepte que l'investigateur principal, ou l'un de ses collaborateurs, s'il l'estime nécessaire, contacte mon médecin traitant ou un médecin de mon choix pour l'informer de ma participation à l'étude, et j'autorise mon médecin à communiquer des informations sur mes antécédents médicaux et les traitements que j'ai pu recevoir, dans le respect du secret médical.
- 5- J'accepte de suivre toutes les instructions qui me seront données pendant l'étude. J'accepte de coopérer entièrement et d'informer immédiatement l'investigateur principal, ou l'un de ses collaborateurs, de toute altération de ma santé ou de mon bien-être de n'importe quelle nature, ou de tout symptôme inattendu ou inhabituel de quelque manière qu'il soit apparu.
- 6- Les données qui me concernent sont strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des représentants des Autorités de Santé ou par des personnes mandatées par les Hospices Civils de Lyon, ces personnes étant soumises au secret médical.
- 7- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que les droits d'accès et de rectification prévus par la loi dite « Informatique et libertés » (loi n°2004-801 du 06 août 2004) s'exerce à tout moment auprès de l'investigateur ou l'un de ses collaborateurs. Pour toutes les informations de nature médicale, j'exercerai ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix ou par moi-même (loi n°2004-801 du 6 août 2004).
- 8- Je sais que cette étude sera conduite conformément aux bonnes pratiques cliniques et à la loi n° 2012-300 du 05/03/2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (Code de la Santé Publique)
- 9- J'ai compris que je suis libre de refuser de participer à l'étude ou de me retirer de l'étude à n'importe quel moment, sans devoir me justifier, sans encourir aucune responsabilité et sans que mes soins n'en soient modifiés.
- 10- Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- 11- Je confirme qu'un exemplaire original de ce document m'a été remis. Un second original sera conservé par l'investigateur.

**Nom du patient :** \_\_\_\_\_

**Nom de l'investigateur** \_\_\_\_\_

**Date :**            /    /    /    /

**Date :** /    /    /    /

**Lieu :**            \_\_\_\_\_

**Lieu :** \_\_\_\_\_

**Signature :**

**Signature :**