

**DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU  
MEDICAMENT ET DEMANDE D'AVIS AU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES  
POUR UNE RECHERCHE BIOMEDICALE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT  
MENTIONNE A L'ARTICLE L. 5311-1 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE - 260608**

*Partie réservée à l'autorité compétente (AC) / au Comité de protection des personnes (CPP)*

Date de réception de la demande :	Date de demande d'informations complémentaires :	Autorisation de l'AC:  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Date :
Date d'enregistrement de la demande considérée complète :  Date du début de la procédure :	Date de réception des informations complémentaires / amendées :	Avis du CPP :  Date :

*Partie à compléter par le demandeur :*

Ce formulaire est commun pour la demande d'autorisation auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et pour la demande d'avis au Comité de protection des personnes

**DEMANDE D'AUTORISATION A L'ANSM**

**DEMANDE D'AVIS AU CPP**

**A. IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE**

État membre dans lequel la demande est soumise : France

<p><b>Titre complet de la recherche: Intérêt de l'ajout d'un probiotique à une prise en charge standard sur l'activité clinique, le taux de rechutes et la modification de la barrière intestinale chez les patients atteints d'arthrite juvénile Idiopathique</b></p> <p><b>Numéro d'enregistrement de la recherche (délivré par l'ANSM) : 2016-A00727-44</b></p> <p>Numéro de code du protocole de la recherche donné par le promoteur, version et date (le cas échéant): P150934 / 1.0 / 09-05-2016</p> <p>Nom ou titre abrégé de la recherche biomédicale, le cas échéant : PERMAJI</p> <p>S'agit-il d'une recherche initialement qualifiée de "soins courants" ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Inscription au fichier VRB ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**B. IDENTIFICATION DU PROMOTEUR RESPONSABLE DE LA DEMANDE**

<b>B1. Promoteur</b>	
Nom de l'organisme :	
Nom de la personne à contacter :	
Adresse :	
Numéro de téléphone :	Numéro de télécopie
Courriel :	aphp.fr

<b>B2. Représentant légal du promoteur dans la Communauté européenne pour la recherche biomédicale (si différent du promoteur)</b>	
Nom de l'organisme :	
Nom de la personne à contacter :	
Adresse :	
Numéro de téléphone :	Numéro de télécopie :
Courriel :	

<b>B3. Statut du promoteur</b>
Commercial <input type="checkbox"/> Non Commercial <input checked="" type="checkbox"/>

### C. IDENTIFICATION DU DEMANDEUR

<b>C1. Demandeur pour l'A.C.</b> ..... <input checked="" type="checkbox"/>	<b>C2. Demandeur pour le CPP</b> ..... <input type="checkbox"/>
- Nom de l'organisme : AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile de France)	
- Nom de la personne à contacter :	
- Adresse : D.R.C.D. Hôpital Saint-Louis, 1 ave Claude Vellefaux 75010 PARIS	
- Numéro de téléphone :	
- Numéro de télécopie :	
- Courriel : f ..... @aphp.fr	

### D. DONNÉES SUR LE(S) PRODUITS(S) EXPÉRIMENTAL (AUX) UTILISÉ(S) DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE : PRODUITS(S) ÉTUDIÉ(S) OU UTILISÉ(S) COMME COMPARATEUR(S)

Indiquer ici quel PE est concerné par cette section D; si nécessaire, utiliser d'autres fiches pour chaque PE utilisé dans l'essai (à numéroter de 1 à n) :
Cette section concerne le PE numéro :

PE étudié .....

PE utilisé comme comparateur .....

### D.1. DESCRIPTION DU PRODUIT EXPÉRIMENTAL

Nom du produit, le cas échéant :

Nom de code, le cas échéant :

Voie d'administration (utiliser les termes standard) :

Dosage (préciser tous les dosages utilisés) :

- Concentration (nombre) :

- Unité de concentration :

Le produit expérimental contient-il une substance active :	oui	non
- d'origine chimique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'origine biologique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Est-ce un produit à base de plantes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- un médicament contenant des organismes génétiquement modifiés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Si oui, l'autorisation relative au confinement et à la dissémination volontaire de l'OGM a-t-elle été accordée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Un autre type de produit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :		

### D.2. MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL D'ORIGINE BIOLOGIQUE

Type de produit :	oui	non
- Produit d'origine extractive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Produit recombinant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Organisme génétiquement modifié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :		

**Fabricant du produit utilisé :**

Fabricant/Importateur

Nom de l'établissement :

Adresse :

### E. Informations sur le placebo (le cas échéant)

Un placebo est-il utilisé?

Numéro de placebo :

De quel produit expérimental est-il un placebo:



Voie d'administration (utiliser les termes standard) :

La composition hormis les substances actives est-elle identique à celle du produit étudié : Oui  Non

- Si non, préciser les principaux composants :

**Fabricant du placebo utilisé :**

Fabricant/Importateur

Nom de l'établissement :

Adresse :

**Nom du produit, le cas échéant :**

**Nom de code, le cas échéant :**

Voie d'administration (utiliser les termes standard) :

**Dosage (préciser tous les dosages utilisés) :**

**Le produit expérimental contient-il une substance active :** oui non

- d'origine chimique ?
  - d'origine biologique ?
  - Est-ce un produit à base de plantes ?
  - un médicament contenant des organismes génétiquement modifiés ?
  - Si oui, l'autorisation relative au confinement et à la dissémination volontaire de l'OGM a-t-elle été accordée ?
  - Un autre type de produit ?
- Préciser :

## G. Informations générales sur l'essai

**Condition médicale ou pathologie étudiée :**

Préciser le condition médicale : arthrite juvénile idiopathique

Classification CIM :

Classification MedDRA : 10059176

-Est-ce une maladie rare ? Oui  Non

**Objectif(s) de la recherche :**

Objectif Principal : Evaluer l'effet de l'apport du probiotique VSL#3 durant 3 mois à une prise en charge habituelle sur l'activité de la maladie à 3 mois chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique

Objectif Secondaire : 1) Evaluer l'effet à court terme (3 mois), moyen terme (6 mois) et long terme (12 mois) de l'ajout du probiotique sur l'activité de la maladie, le taux de rechute, la survenue d'une uvéite 2) Evaluer l'impact à 3 mois d'une prise régulière du probiotique (VSL#3) sur la perméabilité intestinale, le microbiote intestinal, la présence de composantes bactériennes dans le sang, la

composition et l'activation des cellules immunitaires sanguines d'intérêt, la présence d'une inflammation intestinale, le recours à d'autres traitements 3) Evaluer la relation entre perméabilité intestinale et le microbiote intestinal, la présence de composantes bactériennes dans le sang, la composition et l'activation des cellules immunitaires sanguines d'intérêt, la présence d'une inflammation intestinale, l'activité de la maladie, le régime alimentaire 4) Identifier des biomarqueurs de la perméabilité intestinale à 0 mois et 3 mois

Principaux critères d'inclusion (énumérer les plus importants) : Age  $\geq 1$ an et  $< 7$ ans - Patients ayant une AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire avec facteurs rhumatoïdes (FR) négatifs avec FAN (facteurs antinucléaires) positifs débutant avant l'âge de 6 ans - Premiers signes de la maladie  $< 6$  mois avant l'inclusion - Titulaires de l'autorité parentale ayant signé le consentement - Patient bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (hors AME)

Principaux critères de non inclusion (énumérer les plus importants) : Age  $< 1$ an et  $\geq 7$ ans - AJI polyarticulaire FR+(positif) - AJI avec FAN négatifs - AJI avec enthésite - AJI systémique - Suspicion, présence ou antécédent de : Insuffisance rénale, Maladie inflammatoire du tube digestif, Maladie Coeliaque, Hémopathie maligne, Diabète de type I, Obésité  $IMC > 30$ kg/m<sup>2</sup>, Hyperthyroïdie, Maladies métaboliques, Maladie auto-inflammatoire, Maladies granulomateuse, Connectivite, Vascularite - Patients avec une uvéite depuis plus de 6 mois ayant précédé le diagnostic de l'arthrite - Présence, le jour de l'hospitalisation (à M0) de : Température  $> 38^{\circ}C$ , Symptômes d'une gastro-entérite aigue (vomissements et/ou  $> 3$  selles liquides les 24 heures avant), absence de selles depuis  $> 72$  heures, crise d'asthme dans les 72 heures précédentes - Antécédent d'intolérance ou de réaction d'hypersensitivité au maltose et/ou dioxyde de silicium - Traitement par lactulose (de type Duphalac®) - Traitement par antibiotique  $< 4$  semaines avant l'inclusion - Traitement par Antiacides  $< 2$  semaines avant l'inclusion - Prise d'un probiotique dans les 3 mois avant l'inclusion - Traitement par biothérapie (e.g. anti-TNFalpa) en cours ou prévu pendant les premiers 3 mois après l'inclusion.

Critère(s) d'évaluation principal(aux) : Activité de la maladie évaluée à 3 mois par le score American College of Rheumatology pédiatrique (ACR Pedi)

Domaine(s) d'étude : Physiopathologie

### Méthodologie de l'essai

- Tirage au sort : .....	Oui <input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- La recherche comporte-t-elle une comparaison de groupes : .....	Oui <input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- Méthodologie : Parallèle Double insu		

Préciser les comparateurs utilisés :		
- (d')autres produit(s) :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
- placebo :	Oui <input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- autre :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
- La recherche est-elle multicentrique :	Oui <input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- La recherche est-elle prévue pour être menée dans plusieurs Etats membres :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
- Cette recherche implique-t-elle des pays tiers :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>

Durée maximale de participation pour un sujet selon le protocole : 12 Mois

Définition de la fin de la recherche et justification si celle-ci ne correspond pas à la date de la dernière visite de la personne participant à la recherche :

Estimation initiale de la durée de la recherche :



- en France : 3 an(s) 0 mois 0 jour(s)

- dans tous les pays concernés par la recherche: an(s) mois jour(s)

### H. Personne se prêtant à la recherche

• < 18 ans .....	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Dans ce cas, préciser :</i>	
-Nouveaux-nés prématurés (jusqu'à l'âge gestationnel $\leq$ 37 semaines).....	<input type="checkbox"/>
-Nouveau-nés (0-27 jours).....	<input type="checkbox"/>
-Nourrissons (28 jours - 23 mois) .....	<input checked="" type="checkbox"/>
-Enfants (2-11 ans) .....	<input checked="" type="checkbox"/>
-Adolescents (12-17 ans).....	<input type="checkbox"/>
• 18-65 ans.....	<input type="checkbox"/>
• > 65 ans.....	<input type="checkbox"/>
<b>Sexe :</b>	
Femmes.....	<input checked="" type="checkbox"/>
Hommes.....	<input checked="" type="checkbox"/>

Personnes participant à l'essai :	oui	non
Volontaires sains.....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Malades.....	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Femmes enceintes .....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Femmes allaitantes .....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Personnes en situation d'urgence .....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Personnes incapables de donner personnellement leur consentement, - Dont majeurs sous tutelle.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cette recherche implique-t-elle des pays tiers? .....	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Nombre prévu de personnes à inclure :</b>	
-en France :.....	120
En cas d'essai mené dans plusieurs pays	
-dans la communauté européenne :.....	
-pour l'ensemble des pays participant à la recherche biomédicale :....	

### I. Lieux de recherches envisagés en France

#### I1. Investigateur coordonnateur

Nom : .....	Prénoms : .....
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PH, Service de Pédiatrie Générale du .....	
Adresse : Hôpital ROBERT DEBRE 48 BD SERURIER 75019 PARIS	
Courriel : .....@rdb.aphp.fr	

**12. Autres investigateurs (En cas d'essai multicentrique; répéter autant que nécessaire)**

Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PUPH, Centre d' Investigations Cliniques du	
Adresse professionnelle : Hôpital ROBERT DEBRE 48 BD SERURIER 75019 PARIS	
Courriel : db.aphp.fr	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PH, Service d' Immunologie, Hématologie, Rhumatologie Pédiatriques du	
Adresse professionnelle : Hôpital NECKER ENFANTS MALADES 149 RUE DE SEVRES 75015 PARIS	
Courriel : necker.fr	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PH, Centre d' Investigations Cliniques du	
Adresse professionnelle : Hôpital NECKER ENFANTS MALADES 149 RUE DE SEVRES 75015 PARIS	
Courriel :	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PH, Service de Néphrologie-Rhumatologie Pédiatrique du	
Adresse professionnelle : HÔPITAL FEMME-MERE-ENFANT Groupement Hospitalier EST 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX	
Courriel :	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PUPH, Centre d' Investigations Cliniques du	
Adresse professionnelle : HÔPITAL FEMME-MERE-ENFANT Groupement Hospitalier EST 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX	
Courriel :	

Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PUPH, Service de Pédiatrie Générale du	
Adresse professionnelle : Hôpital BICETRE 78 R DU GENERAL LECLERC 94270 LE KREMLIN BICETRE	
Courriel : : ct.aphp.fr	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PH, Service de Pédiatrie du	
Adresse professionnelle : HOPITAL ANDRE MIGNOT 177 RUE DE VERSAILLES 78150 LE CHESNAY	
Courriel :	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PUPH, Service de Pédiatrie du	
Adresse professionnelle : GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN Place Amélie RABA- LEON 33076 BORDEAUX	
Courriel :	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : PUPH, Service de Pharmacologie clinique du	
Adresse professionnelle : GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN Place Amélie RABA- LEON 33076 BORDEAUX	
Courriel :	
Nom :	Prénoms :
N° RPPS :	
Qualification, Spécialité : Dr, Service de Pédiatrie-POSU et urgences médico-chirurgicales du	
Adresse professionnelle : HOPITAL DES ENFANTS 330 AV DE GRANDE BRETAGNE TSA 70034 31059 TOULOUSE CEDEX 9	
Courriel :	
Nom :	Prénoms :



N° RPPS :
Qualification, Spécialité : PUPH, Centre de Pédiatrie - Investigations Cliniques du .
Adresse professionnelle : HOPITAL DES ENFANTS 330 AV DE GRANDE BRETAGNE TSA 70034 31059 TOULOUSE CEDEX 9
Courriel :

### 13. Lieux de recherche

## J. Information sur le CPP

### J2. Informations relatives au CPP

Nom et adresse :			
Avis :	A demander :	En cours :	Donné :
		Date de soumission :	
Si donné, préciser :			
Date de l'avis :	Avis favorable :	Avis défavorable :	
Si oui, lequel :			

## K. Signature du demandeur en France

<p>Par la présente, j'atteste /j'atteste au nom du promoteur (biffer la mention inutile) ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les informations fournies ci-dessus à l'appui de la demande sont exactes;</li> <li>- la recherche sera réalisée conformément au protocole et à la réglementation nationale;</li> <li>- il est raisonnable d'entreprendre la recherche proposée;</li> <li>-je soumettrai un résumé du rapport final de la recherche à l'ANSM et au Comité de protection des personnes concerné au plus tard 1 an après la fin de l'essai dans tous les pays ;</li> <li>-je déclarerai la date effective du commencement de l'essai à l'ANSM et au Comité de protection des personnes concerné dès qu'elle sera connue.</li> </ul> <p>DEMANDEUR auprès de l'ANSM (comme DEMANDEUR auprès du CPP indiqué à la section C.1) : <input checked="" type="checkbox"/> (comme indiqué à la section C.2) : <input type="checkbox"/></p>
Date :
Signature :
Nom :

---