

## NOTE D'INFORMATION AUX PATIENTS

### « Rôle du système cholinergique striatal dans la physiopathologie des dystonies.

#### *Une étude translationnelle »*

DysChol – CHUBX 2014/20

Version n°1.1 du 07/10/2015

Promoteur de la recherche : CHU de Bordeaux

Investigateur principal : Pr Philippe FERNANDEZ

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Bordeaux est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire et vous êtes libre de prendre part ou non à cette recherche. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

#### **Pourquoi cette recherche ?**

La dystonie se définit comme un syndrome de contractions musculaires soutenues aboutissant à des mouvements répétitifs et des postures anormales. Un dysfonctionnement neurologique est à l'origine de ces contractions involontaires. Il peut avoir une origine génétique ou être lié à une maladie existante affectant le système nerveux central. La symptomatologie peut être focale (face, cou, membre) ou généralisée. Dans ce cas, elle s'inscrit le plus souvent dans le cadre de maladies génétiques, dont la plus fréquente est la dystonie DYT1, dont vous souffrez.

La physiopathologie de cette affection reste encore aujourd'hui mal connue. La gène fonctionnelle est souvent très importante mais certains patients présentent très peu de symptômes. Aussi, nous souhaitons mieux comprendre le lien entre le dysfonctionnement neurologique et l'expression de la maladie, qui diffère d'un patient à un autre.

Nous nous proposons d'étudier l'implication d'un groupe de neurones, les neurones cholinergiques, dans une zone du cerveau appelée striatum, zone impliquée dans la motricité volontaire, chez des patients atteints d'une dystonie génétique de type DYT1. Pour cela, nous faisons appel à deux techniques d'imagerie cérébrale : l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et la Tomographie par Emission de Positons (TEP) permettant de visualiser l'activité du cerveau. La réalisation de l'examen TEP comporte une injection intraveineuse d'un traceur radioactif, le FEOBV marqué au fluor 18 ([<sup>18</sup>F]-FEOBV). C'est ce traceur qui permet de visualiser spécifiquement l'acétylcholine transportée par les neurones cholinergiques dans le striatum.

Nous rechercherons les corrélations, si elles existent, entre les paramètres d'imagerie et l'expression clinique de la maladie. Nous comparerons les résultats des images obtenues chez des patients souffrant comme vous de dystonie, aux images obtenues auprès de volontaires sains.

Nous espérons que les résultats de cette recherche permettent de mieux comprendre la physiopathologie des dystonies et qu'à terme, il soit possible de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques aux patients.

#### **Quel est l'objectif de cette recherche ?**

Notre objectif est de mieux comprendre, grâce à l'imagerie cérébrale, les mécanismes physiopathologiques des dystonies de type DYT1, afin de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Nous comparerons les résultats des images obtenues chez les patients aux images obtenues chez des volontaires sains.

## **Comment va se dérouler cette recherche ?**

Cette recherche durera environ 2 ans et si vous acceptez d'y prendre part, la durée de votre participation sera de 1 à 2 jours. Il est prévu d'inclure 20 personnes présentant une dystonie de type DYT1 et 20 personnes ne souffrant pas de ce syndrome. L'étude sera proposée au niveau national. La réalisation de la recherche qui consiste en la réalisation de deux examens d'imagerie cérébrale, l'Imagerie par Résonance Magnétique (ou IRM) et la Tomographie par Emission de Positons (ou TEP) se fera au CHU de Bordeaux.

## **Qui peut participer ?**

Pour participer à cette recherche, vous devrez être âgé de 18 à 60 ans, et présenter une dystonie de type DYT1, qui a été confirmée dans le cadre de votre diagnostic par un examen de biologie moléculaire. Vous devez être affilié(e) à la sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit). Si vous êtes une femme, en raison de la réalisation d'un examen TEP avec injection d'un radiotracer, vous ne devez pas être enceinte et être sous contraception efficace en cours (dispositif intra-utérin ou œstroprogestatif).

## **Que vous demandera-t-on ?**

Après que le médecin qui vous suit dans le cadre de votre dystonie vous ait présenté l'étude, si vous répondez aux critères d'éligibilité et que vous êtes d'accord pour participer, vous serez contacté(e) par téléphone. Nous vérifierons avec vous si vous remplissez les critères pour participer à l'étude et nous vous proposerons alors un rendez-vous pour la réalisation des examens au CHU de Bordeaux. Il vous sera demandé d'arrêter votre traitement anti-cholinergique si vous en prenez un et ce 48 heures avant l'imagerie TEP.

Arrivé(e) au CHU de Bordeaux, dans le service de médecine nucléaire, vous y serez reçu(e) par un médecin en vue de la réalisation de la Tomographie par Emission de Positons (TEP), de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et de la réalisation d'une échelle permettant d'apprécier la sévérité de votre dystonie.

Le médecin répondra à toutes vos questions concernant l'objectif, les contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de cette recherche. Il vous précisera également vos droits dans le cadre d'une recherche biomédicale. Si vous acceptez de participer à cette recherche, vous daterez et signerez le formulaire de consentement. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement vous sera alors remis.

Le médecin vérifiera à nouveau avec vous que vous ne présentez aucune des contre-indications suivantes :

- Claustrophobie,
- Présence dans l'organisme de prothèses métalliques, de pace-maker, d'éclats métalliques pouvant occasionner un échauffement lors de l'examen,
- Contre-indication aux examens par TEP avec injection d'un radiotracer spécifique des neurones cholinergiques marqué avec au Fluor 18, le [<sup>18</sup>F]-FEOBV (hypersensibilité au radiopharmaceutique et/ou aux excipients),
- Grossesse ou absence de prise de contraception efficace si vous êtes une femme.

La réalisation de l'examen TEP aura lieu à l'unité TEP recherche de Pessac. Cet examen comporte une injection intraveineuse d'un traceur radioactif appelé [<sup>18</sup>F]-FEOBV. L'examen se déroule comme suit : après l'injection du produit, une première série d'images sera réalisée pendant 1h30 puis vous attendrez 30 minutes au repos et une nouvelle série d'images sera effectuée pendant 30 minutes. La durée totale de cet examen est de 3h environ.

La réalisation de l'IRM aura lieu à l'hôpital Pellegrin, il ne nécessite aucune préparation particulière. La durée de cet examen est de 45 min environ.

Les deux examens d'imagerie seront réalisés sur deux jours consécutifs, à savoir l'examen TEP un après-midi et le lendemain matin, l'examen IRM.

Une prise en charge par taxi pour vous véhiculer entre les 2 sites d'imagerie sera prévue.

Tout au long de ces examens d'imagerie, vous n'aurez aucune tâche à réaliser. Nous souhaitons seulement mesurer l'activité de votre cerveau au repos. Vous resterez donc en position allongée pendant toute la durée des examens.

Il n'y aura pas d'interdiction de participer simultanément à une autre recherche. Il n'y aura pas de période d'exclusion après la fin de votre participation à l'étude.

Une fois les examens réalisés, vous pourrez reprendre votre traitement anti-cholinergique. Vous serez contacté(e) par téléphone dans les 24 heures après votre visite pour vérifier que vous avez bien toléré l'injection. Comme après tout examen réalisé dans le cadre de cette recherche, le neurologue qui vous suit vous transmettra toute information utile à votre prise en charge. Ces informations seront éventuellement transmises, avec votre accord et si nécessaire, à votre médecin traitant.

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à tout moment, à contacter le médecin qui vous suit pour cette recherche.

### **Quels sont les bénéfices attendus ?**

Vous ne tirerez aucun avantage direct de votre participation. Cette recherche vise à mieux comprendre les mécanismes des dystonies pour espérer proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques aux patients souffrant de ce syndrome.

### **Quels sont les inconvénients possibles ?**

L'IRM est un examen sans danger si l'on en respecte les contre-indications (claustrophobie, pouvant générer une angoisse importante dans l'appareil, et présence dans l'organisme de prothèses métalliques, de pace-maker, d'éclats métalliques pouvant occasionner un échauffement lors de l'examen).

La TEP est examen est bien toléré si l'on en respecte les contre-indications (hypersensibilité au radiopharmaceutique et/ou aux excipients, grossesse).

L'examen TEP utilise des molécules marquées. La dose de radiation reçue au cours de l'examen est faible. Ces molécules utilisées en médecine nucléaire sont toujours injectées à dose traceuse (de l'ordre de la nanomole), ce qui rend faible le risque d'observer des effets indésirables qui leur soient imputables. Les événements indésirables peuvent être principalement locaux au point d'injection (hématome, veinite).

Par ailleurs, l'exposition aux radiations ionisantes peut potentiellement induire des cancers. Cependant, pour ce qui est des examens diagnostiques en médecine nucléaire, la probabilité de tel effet est extrêmement faible, voire hypothétique, en raison des doses d'irradiation mises en jeu.

En effet, cet examen délivre un niveau d'irradiation faible comparable à celui délivré par un examen TEP conventionnel réalisé quotidiennement dans les services de médecine nucléaire dans l'imagerie oncologique ou neurologique (environ 3.7 mSv).

Par ailleurs, cette dose est également comparable à la dose annuelle moyenne reçue (due à l'exposition à la radioactivité naturelle et médicale).

Comme pour tout médicament, la possibilité d'une réaction individuelle à l'injection du 18F-FEOBV ne peut être complètement exclue. A ce jour, aucun effet secondaire lié directement à la réalisation d'un tel examen n'a été rapporté.

Néanmoins, tout contact étroit avec les jeunes enfants et les femmes enceintes pendant les 12 heures suivant l'injection devrait être évité.

Si votre médecin neurologue vous a proposé de participer à cette étude, l'arrêt de votre traitement anti-cholinergique pendant 48 heures n'entraîne aucun risque particulier pour votre santé. Néanmoins la conduite est à éviter à partir de l'arrêt du traitement jusqu'à 24 heures après sa reprise.

Enfin, pour participer à cette recherche, vous devrez vous rendre au CHU de Bordeaux afin de réaliser ces examens d'imagerie. Aucune indemnisation n'est prévue pour votre participation à cette recherche mais vos frais de déplacement et d'hébergement pour votre visite pourront être pris en charge.

## Quels sont vos droits ?

Le médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Bordeaux.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-ouest et Outre Mer III et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ANSM,
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Bordeaux (12, rue Dubernat – 33404 Talence Cedex), a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de Gerling-Biomedicinsure,
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous désirez. Si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions de votre participation.

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

### « Rôle du système cholinergique striatal dans la physiopathologie des dystonies.

#### *Une étude translationnelle* »

DysChol – CHUBX 2014/20

Promoteur de la recherche : CHU de Bordeaux

Investigateur principal : Pr Philippe FERNANDEZ

Je soussigné(e) .....(nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr ..... (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III et l'autorisation de l'ANSM et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHU de Bordeaux, 12 rue Dubernat 33404 Talence Cedex) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société Gerling-Biomedicinsure.

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

---

**Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche DysChol**

**Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone : 05.56.79.55.40**

Fait à ..... le

Fait à ..... le

Signature du participant :

Signature du médecin :