

# FORMULAIRE D'INFORMATION RECHERCHE BIOMEDICALE

Version N°2.0 du 10/11/2016

## 1. INFORMATION A L'ATTENTION DU PARTICIPANT

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche biomédicale dont l'Association Recherche et Enseignement en Douleur et Anesthésie Réanimation (*REDAR – Hôpital Ambroise Paré – 9 avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne-Billancourt*) est le promoteur.

Cette recherche intitulée « **Etude des mécanismes circadiens impliqués dans la sensibilité sensorielle (CIRCA-SENS)** » est dirigée par Dr Alain Nicolas (95 Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX, 04 37 91 55 25, alain.nicolas@ch-le-vinatier.fr)

### 1.1. INFORMATION

Ce document a pour but de vous fournir les informations écrites nécessaires à votre décision. Nous vous remercions de le lire attentivement.

N'hésitez pas à poser des questions au médecin investigateur si vous voulez plus d'informations. Il est à votre disposition pour vous présenter la recherche et la façon dont vous pouvez y participer, pour répondre à toutes vos questions et pour vous expliquer ce que vous ne comprenez pas. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à votre participation à cette recherche, et en discuter avec votre médecin traitant et vos proches.

En fin de document, si vous acceptez de participer à cette étude, le médecin investigateur vous demandera de compléter l'emplacement qui vous est réservé en y apposant votre signature et la date de votre consentement.

### 1.2. CONSENTEMENT

Votre participation est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche biomédicale.

Si vous décidez de participer, sachez que vous pourrez retirer à tout moment votre consentement à la recherche, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Cela ne changera en rien les rapports que vous avez avec votre médecin ou avec le médecin investigateur. Nous vous demanderons simplement d'en informer le médecin investigateur en charge de la recherche. Vous n'aurez pas à justifier votre décision.

Si vous décidez de ne pas participer à la recherche, vous n'aurez pas à vous justifier.

### 1.3. CADRE GENERAL ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Cette étude concerne l'investigation de la sensibilité sensorielle, visuelle et thermique, au cours des 24 heures.

Une stimulation lumineuse recueillie au niveau de l'œil active des cellules rétiniennes sensibles à la lumière (les photorécepteurs) qui transmettent cette information au cerveau. Cette information est alors traitée par différentes structures spécialisées. Certaines sont impliquées dans la vision et permettent d'interpréter l'image visuelle perçue (couleur, mouvement, etc.). D'autres sont impliquées dans des fonctions non-visuelles, telles que la remise à l'heure de l'horloge biologique ou le réflexe pupillaire.

D'autre part, une stimulation thermique douloureuse active des cellules spécialisées (les nocicepteurs) qui transmettent un message nerveux au cerveau. Cela va activer des régions spécialisées qui vont déterminer l'intensité de la douleur.

On sait que la sensibilité de nos sens (vue, toucher, ...) n'est pas la même entre le jour et la nuit, en revanche, on ne connaît pas les mécanismes responsables de cette rythmicité. Ainsi, le but de cette étude est de déterminer si cette rythmicité de la sensibilité sensorielle provient du cycle veille-sommeil ou bien de l'horloge biologique interne (qui est localisée dans le cerveau).

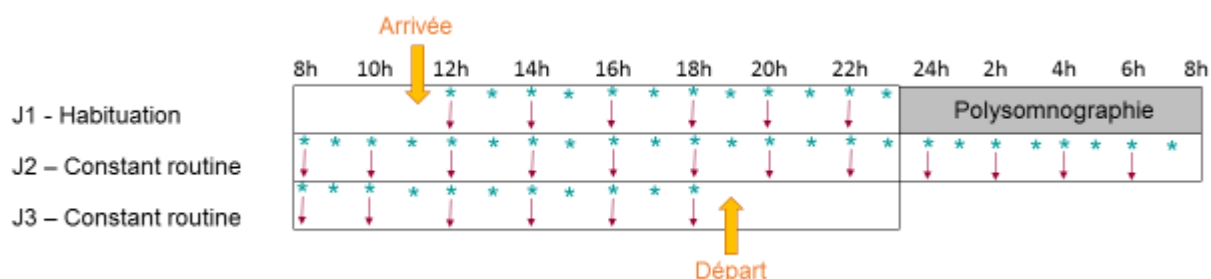
En pratique, nous déterminerons la réponse à des stimulations lumineuses et thermiques (intensité faible ou modérée), de jour et de nuit, dans un protocole de veille prolongée. Nous mesurerons en parallèle, par le biais de prélèvements salivaires, les concentrations de deux hormones (mélatonine et cortisol), qui nous renseigneront sur

votre horloge biologique.

#### 1.4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Cette étude implique :

- **Une visite d'inclusion**, permettant de vérifier que vous remplissez un certain nombre de critères, en particulier que vous n'avez pas de pathologie médicale grave ou intercurrente. Un examen ophtalmologique sera réalisé afin de vérifier l'intégrité de votre système visuel. Chez les sujets de sexe féminin, un test de bêta-hCG plasmatique sera réalisé afin de rechercher une éventuelle grossesse (critère d'exclusion). Une série de questionnaires concernant votre cycle veille-sommeil (chronotype et qualité du sommeil) seront également réalisés. Les résultats de cet examen vous seront communiqués par le médecin investigateur (Dr Alain Nicolas) ou par le médecin de votre choix.
- **La tenue d'un agenda de sommeil et le port d'un bracelet actigraphique** pendant 3 semaines précédant la séance en laboratoire. Ce bracelet (petit appareil semblable à une montre, constitué d'un accéléromètre) permet de vérifier de manière non invasive la stabilité du cycle veille-sommeil (les horaires de coucher et de lever) et est utilisé en clinique pour estimer la présence de troubles du sommeil.
- **Votre accord et votre disponibilité pour participer à une série d'expériences** consistant à exposer vos yeux à la lumière, à exposer votre peau à une petite plaque chauffante (températures faibles et élevées) et à effectuer des prélèvements salivaires afin d'y mesurer les concentrations de mélatonine et de cortisol.
- **Une session expérimentale** d'une durée de 56h sera réalisée au laboratoire. La session se déroule sur 3 jours :
  - o Jour 1 : Arrivée à l'Hôpital Edouard Herriot (Pavillon C) entre 10-11 heures, passage en revue du protocole, réponse aux questions, essais des équipements, mise en condition de faible luminosité (<5 lux), évaluations de la sensibilité sensorielle toutes les 2 heures, prélèvements de salive toutes les heures. Coucher vers 23h.
  - o Jour 2-3 : Evaluations (stimulation lumineuse, stimulation thermique et test de reflexe pupillaire) en condition de faible lumière, pendant 34 heures de veille prolongée, entre le lever (environ 7h le jour 2) et 18h le lendemain (jour 3). Pendant cette période, vous serez en position semi-allongée et des snacks (petits sandwiches) vous seront donnés toutes les heures afin de respecter vos besoins caloriques.
  - o Jour 3 : Départ de l'Hôpital Edouard Herriot (Pavillon C) entre 18-19 heures. Vous serez reconduits à votre domicile en taxi au frais du laboratoire.



**Figure 1 : Déroulement du protocole en laboratoire.** Le premier jour au laboratoire (J1) correspond à l'habitude. Le deuxième jour (J2) et le troisième jour (J3), le protocole de constante routine est mis en place. Toutes les heures, un prélèvement de salive sera réalisé pour évaluer le profil de mélatonine et de cortisol (étoiles bleues). Toutes les deux heures, trois évaluations seront réalisées : sensibilité à la douleur, gêne visuelle et sensibilité non-visuelle à la lumière (flèches mauves).

- **Une visite de fin d'étude** sera réalisée dans les 2 semaines suivant la session expérimentale au laboratoire. Vous serez informés de la fin du protocole et il vous sera rappelé que vous devez conserver une période d'exclusion d'une semaine avant d'être inclus dans un autre protocole de recherche.
- Durée de votre participation : 1 mois

#### Actes prévus par la recherche :

Lors de la visite d'inclusion, des questions seront posées concernant vos antécédents personnels et les examens suivants seront réalisés par le Dr Alain Nicolas.:

**Examen général** : pouls, tension artérielle, poids, taille, examen neurologique et cardiovasculaire.

**Examen clinique ophtalmologique** : Interrogatoire, examen clinique avec acuité visuelle de loin (Echelle de Monoyer) et de près (Echelle de Parinaud), vision des couleurs (test de classement Farnsworth 28 Hue), champ visuel de Humphrey 24-2, examen biomicroscopique du segment antérieur et du fond d'œil, prise de la pression intra-oculaire. Un recueil détaillé des critères de gravité clinique sera obtenu à l'aide de ces différents examens et permettra l'établissement de groupes de sujets homogènes.

#### **Bilan biologique :**

Le bilan biologique permet de vérifier que vous ne présentez pas d'état inflammatoire ou infectieux, ni de trouble métabolique ou hépatique.

- Hématologique : NFS, plaquettes
- Sérologies : VIH, hépatites virales B et C
- Chimique sanguin : créatinine, glycémie, SGOT, SGPT, bilirubine totale, phosphatase alcaline
- Le **test bêta-hCG** (test de grossesse) est réalisé sur un échantillon sanguin chez les femmes non ménopausées, après accord du sujet.
- Examen des caractéristiques génétiques des photorécepteurs de votre rétine (cônes, bâtonnets et cellules ganglionnaires à mélanopsine). **Ces données ne seront pas utilisées comme critère d'inclusion/exclusion mais uniquement comme critère secondaire d'évaluation.**

Les résultats des examens vous seront communiqués par le médecin investigateur ou par le médecin de votre choix.

**Evaluation de la stabilité et de la qualité du cycle veille-sommeil** : Durant les 3 semaines précédant la séance en laboratoire, un agenda de sommeil sera rempli quotidiennement, et un bracelet actigraphique sera porté en continu. Les données seront analysées le 1<sup>er</sup> jour de la session au laboratoire.

#### **Lors de la session expérimentale en laboratoire, les mesures suivantes seront réalisées :**

- Des échantillons salivaires d'un volume total d'1mL seront obtenus toutes les heures, afin d'y mesurer les concentrations de 2 hormones (mélatonine et cortisol).
- La stimulation lumineuse correspondra à une augmentation graduelle de l'intensité lumineuse jusqu'à ce que vous ressentiez une gêne visuelle. Vous devrez également évaluer la gêne visuelle perçue lors d'une exposition à une lumière bleue (465nm), à une lumière verte (540nm) et à une lumière rouge (590nm), chacune pour une durée de 30s. Les intensités lumineuses utilisées sont sans danger, elles sont inférieures à celles perçues au lever du jour. Durant cette exposition à la lumière, la gêne visuelle sera évaluée par questionnaire et analyse vidéo (de votre œil).
- Le test de reflexe pupillaire sera réalisé à l'aide d'un appareil (pupillomètre) placé sur un œil, classiquement utilisé en clinique. Le test se composera de 3 étapes : faible lumière (30s), exposition à la lumière bleue (30s), exposition à la lumière verte (30s) et exposition à la lumière rouge (30s).
- La stimulation thermique correspondra à l'augmentation ou la diminution de la température d'une thermodisque (petite tige chauffante), placée sur votre avant-bras jusqu'à l'obtention d'un changement par rapport à la température de base (seuil de détection) ou d'une sensation de douleur (seuil de douleur). Vous devrez également évaluer la douleur que vous ressentez lors de l'application de stimuli thermiques très brefs (2s). Ces mesures sont sans danger, elles sont classiquement utilisées dans les protocoles de recherche.

#### **1.5. BENEFICES ATTENDUS**

---

Aucun

#### **1.6. CONTRAINTES**

---

Le tabagisme et l'absorption de boissons alcoolisées ne sont pas autorisés durant la session expérimentale au laboratoire. Pendant la session expérimentale, une position semi-allongée et une faible luminosité devront être maintenues en condition de veille prolongée (sans sommeil) durant 34h (jours 2-3).

#### **1.7. RISQUES PREVISIBLES**

---

Les principaux évènements indésirables potentiels associés à cette étude sont liés à la somnolence probable induite par la procédure de constante routine (veille prolongée pendant 34 heures), à la fatigue oculaire possible, à la survenue possible de céphalées discrètes liées aux stimulations lumineuses, et à l'apparition possible de rougeurs liées aux stimulations thermiques. L'intensité et la longueur d'onde des stimulations lumineuses ont été calculées pour ne présenter aucun danger pour l'œil. L'exposition à la lumière peut être gênante mais elle est indolore. La douleur provoquée par les stimulations thermiques est d'intensité faible ou modérée. Les stimulations thermiques ne présentent aucun risque de brûlure ou de lésion. La veille prolongée associée à la procédure de constante routine induit une dette de sommeil et une augmentation de la somnolence. Nous vous conseillons d'éviter de vous engager dans des activités nécessitant une vigilance élevée (conduite, travail..) au cours de la soirée suivant la fin de la session expérimentale. A cet effet, à la fin de la session expérimentale vous serez reconduits à votre domicile en taxi (au frais du laboratoire).

#### **1.8. ALTERNATIVES MEDICALES A LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE SI APPLICABLE**

---

Non-applicable

#### **1.9. MODALITES DE PRISE EN CHARGE MEDICALE**

---

- En fin de recherche : non applicable
- En cas d'arrêt prématuré de la recherche : non applicable
- En cas d'exclusion (sur décision de l'investigateur) non applicable
- En cas de sortie d'étude (sur décision de la personne) : non applicable

#### **1.10. EXISTENCE D'UNE PERIODE EXCLUSION**

---

Le sujet ne doit pas participer à une autre étude pendant la durée de la présente étude, ni pendant la période d'exclusion fixée à une semaine après la session expérimentale au laboratoire.

#### **1.11. DROITS D'INFORMATION CONCERNANT VOTRE SANTE**

---

Vous avez droit d'avoir communication en cours et à l'issue de la recherche des informations concernant votre santé, conformément à l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

Si une ou plusieurs anomalies apparaissent dans vos résultats d'examen ou d'analyse, nous vous en informerons et nous vous conseillerons. Ces résultats seront transmis au médecin de votre choix. Il est possible que ce dernier décide d'interrompre votre participation à la recherche. Le médecin investigateur également peut prendre cette décision.

#### **1.12. DROIT D'ETRE INFORME DES RESULTATS GLOBAUX**

---

Vous avez le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci, conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique auprès du médecin investigateur qui aura recueilli votre consentement.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, vos données personnelles ne seront aucunement identifiables car elles auront été préalablement rendues confidentielles grâce à un codage particulier qui ne mentionne ni votre nom, ni votre prénom.

#### **1.13. CONFIDENTIALITE ET TRAITEMENTS DES DONNEES INFORMATISEES**

---

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement 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.

A cette fin, les données médicales vous concernant, et les données relatives à vos habitudes de sommeil seront transmises au Dr Alain Nicolas (investigateur principal). Ces données seront identifiées par un numéro de code comportant un nombre (par ordre d'inclusion dans l'étude) ainsi que la 1<sup>ère</sup> lettre du nom et la 1<sup>ère</sup> lettre du prénom. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux Autorités de Santé Françaises ou étrangères.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de ces données. 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 d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 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.

Cette étude est déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

#### ***En cas de retrait de votre consentement***

Si au cours de la recherche vous souhaitez ne plus y participer, les données vous concernant et acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par le médecin investigateur, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas ces dernières seront détruites.

### **1.14. INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES SI APPLICABLE**

---

Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L. 1121-16 du code de la Santé Publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la Santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la Santé Publique.

### **1.15. INDEMNITES**

---

Une indemnité de 400 Euros vous sera versée en compensation des contraintes subies dans le cadre de cette recherche. Cependant, aucun éventuel avantage financier ne peut être tiré de la participation à la recherche, même dans l'éventualité où celle-ci mène à la réalisation de produits commercialisés.

Cette indemnité vous sera due au prorata de votre participation à la recherche : 130 euros/jour. Elle vous sera intégralement versée uniquement si vous participez à l'ensemble des examens et tests prévu par la recherche.

En cas d'interruption de votre participation à la recherche par décision du médecin investigateur, cette indemnité vous sera intégralement versée.

Notez que vous ne percevrez pas d'indemnité si vous ne remplissez pas les critères d'inclusion de cette recherche.

### **1.16. INFORMATIONS SUR LE DEVENIR DE VOS PRELEVEMENTS EN COURS ET A L'ISSUE DE LA RECHERCHE**

---

#### ***En cas de retrait de votre consentement***

Si au cours de la recherche vous souhaitez ne plus y participer, vos prélèvements recueillis avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ces derniers seront détruits.

#### ***En fin de recherche***

Si vos prélèvements ne sont pas utilisés en totalité à la fin de cette recherche, ceux-ci pourront être conservés et utilisés ultérieurement pour d'autres recherches portant sur les rythmes biologiques et le sommeil dans le respect de la confidentialité de votre identité.

Les prélèvements restants :

- seront conservés à l'unité Inserm U1208 à Bron, sous la responsabilité du Dr Claude Gronfier (☎ 04 72 91 34 89)
- pourront être cédés à titre gratuit à d'autres équipes de recherche privées ou publiques, nationales ou internationales, sauf si vous vous y opposez.
- ne pourront en aucun cas servir à l'examen de vos caractéristiques génétiques (analyse de votre ADN) sans un nouveau recueil de votre consentement écrit.

Vous pouvez librement, et à tout moment, sans conséquence pour votre participation à la présente recherche ou à votre prise en charge médicale, vous opposer à cette utilisation ultérieure à but de recherche, en vous adressant au médecin investigateur.

### **1.17. CADRE LEGISLATIF DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE**

---

Cette recherche est réalisée conformément aux articles L1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, relatifs à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes « **Etude des mécanismes circadiens impliqués dans la sensibilité sensorielle** » le 30 novembre 2016 et a été autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 16 décembre 2016.

Conformément à la loi, l'Association Recherche et Enseignement en Douleur et Anesthésie Réanimation (*REDAR*), promoteur de cette recherche, dont l'adresse est – Hôpital Ambroise Paré – 9 avenue Charles de Gaulle 92100 Boulogne-Billancourt, a contracté une police d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie d'assurance *Sham* dont l'adresse est le 18 rue Edouard Rochet 69372 Lyon Cedex 08, sous le numéro 124626.

Pour pouvoir participer à cette recherche biomédicale :

- Vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou à la Couverture Médicale Universelle (CMU) ou à tout régime équivalent.
- Vous ne devez pas être placé sous sauvegarde de la justice, car la participation d'une personne placée sous sauvegarde de justice à une recherche biomédicale est strictement interdite par la loi.

Avant de participer à la recherche, vous bénéficierez d'un examen médical dont les résultats vous seront communiqués par le médecin investigateur.

Au cours ou en fin de recherche, des assistants de recherche clinique et des auditeurs mandatés par le promoteur, ainsi que des inspecteurs des autorités de santé peuvent accéder aux données cliniques de votre dossier médical aux seules fins de vérification des données recueillies par le médecin investigateur. Ils sont soumis au secret professionnel, c'est-à-dire au respect de la confidentialité de vos données personnelles.