

FORMULAIRE D'INFORMATION

Médecin investigateur coordonnateur :

Pr Bruno BONAZ
Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie
Hôpital A. Michallon – BP 217 – 38043 Grenoble
Tel : 04 76 76 55 97

Promoteur :

CHU de Grenoble
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation,
C.H.U de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09
Tel : 04 76 76 84 56

Le Dr.....
vous propose de participer à une recherche biomédicale organisée par le CHU de Grenoble.

Vous pouvez accepter ou refuser de participer à cette recherche. Vous pourrez retirer à tout moment votre consentement sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice de ce fait.

Pour éclairer votre décision, voici des informations détaillées sur cette recherche :

TITRE IDENTIFIANT LA RECHERCHE

Titre complet : La neurostimulation vagale (NSV) à visée anti-inflammatoire. Une nouvelle approche dans le traitement de la maladie de Crohn

Nom abrégé: NSV

LEXIQUE

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

IRM : imagerie par résonance magnétique

MC : maladie de Crohn

NSV : neurostimulation vagale

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Le traitement de référence actuel de la maladie de Crohn (MC) est le traitement par anti-TNFalpha. Ce traitement ayant certains inconvénients, notamment, le mode d'administration (perfusion ou injections sous cutanées), les effets secondaires infectieux et autres, il est nécessaire de trouver des alternatives à ce traitement.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire. La stratégie thérapeutique consiste

donc à agir sur des mécanismes physiologiques réduisant l'inflammation.

Des études récentes ont mis à jour le rôle « protecteur » du nerf vague sur l'inflammation ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle dans la MC. De ce fait, l'équipe de recherche du Pr Bonaz s'est intéressé à la neurostimulation du nerf vague (NSV) en tant que nouvelle approche thérapeutique de la MC et a démontré sur un modèle animal proche de la MC que le fait de stimuler le nerf vague permet de réduire de manière significative l'inflammation digestive.

Aux vues de ces résultats très encourageants, **nous souhaitons au cours de cette étude, évaluer l'efficacité de la neurostimulation du nerf vague utilisée en alternative au traitement habituel de la maladie de Crohn.**

La NSV est utilisée couramment pour le traitement des patients souffrant d'épilepsie. Cette thérapeutique consiste à stimuler le nerf vague par de petites impulsions électriques délivrées par un stimulateur (sorte de pacemaker) relié à une électrode qui entoure le nerf vague.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude se déroule au CHU de Grenoble, dans la Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie et le Service de Neurochirurgie. Au total dix patients participeront à cette étude. La durée de participation pour les patients est de 13 mois. L'ensemble des examens sont détaillés plus bas.

Cette étude comporte plusieurs visites au CHU de Grenoble dont voici le détail :

- Une première visite d'information dans la Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie qui comporte :
 - Une information détaillée sur les modalités de participation à l'étude,
 - Un examen clinique et digestif préalable à la recherche

- Un relevé de vos antécédents et de vos traitements,
 - Un bilan biologique nécessitant une prise de sang de 48 ml, pour le dosage des paramètres suivants : Ferritinémie, Vitamines B9, B12, pANCA/ASCA/OMP, Numération Formule Sanguine, ionogramme incluant calcium et magnésium, électrophorèse des protéines sanguines, bilan hépatique, Hépatite B et C, HIV, Virus d'Epstein-Barr, tuberculose, Cytomégalovirus, varicelle, herpès, protéine C réactive.
 - Pour les femmes, un test de grossesse,
 - Un électrocardiogramme (ECG),
 - Un prélèvement de selles pour la recherche de germes pathogènes et le dosage de la calprotectine fécale (marqueur d'inflammation dosé dans les selles),
 - Une radiologie pulmonaire pour le dépistage de la tuberculose sera réalisée dans le cadre de la prise en charge habituelle,
 - Une évaluation psychologique sera réalisée à l'aide de différents questionnaires,
 - A l'issue de la visite le médecin vous remettra une fiche pour le relevé de vos selles, du niveau de votre douleur et votre état général qu'il faudra compléter tout au long de l'étude.
- Dans l'intervalle de temps avant la visite suivante vous aurez :
- Une consultation avec un anesthésiste,
 - Une iléo-coloscopie avec des biopsies.
- Une visite d'inclusion :
- Au cours de cette visite, le médecin analysera les résultats des différents examens que vous avez eu puis évaluera si votre participation à l'étude est possible,
 - Si vous le souhaitez, vous signerez le consentement de participation à l'étude,
 - Puis, vous aurez une prise de sang de 31 ml. Une partie de ce prélèvement servira à doser des molécules présentes dans le sang et qui sont impliqués dans les phénomènes de l'inflammation, le Cortisol, les Catécholamines, la protéine C réactive, les Cytokines (IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, TNF α), HMGB1, sRAGE, HNPs, S100A8/S100A9, micro ARN ou ADN circulants. Une autre

partie de ce prélèvement sera conservée afin d'évaluer ultérieurement d'autres molécules d'intérêts dans le cadre de l'étude.

- Un prélèvement de selles pour dosage de la calprotectine fécale

➤ Dans l'intervalle de temps avant l'implantation du stimulateur vous aurez :

- Une imagerie par résonance magnétique (IRM),
- Un électroencéphalogramme (EEG) d'une durée de 30 minutes,
- Un enregistrement du sommeil, comprenant deux nuits au sein de l'unité d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux Central du CHU de Grenoble. Une première nuit destinée à vous habituer au contexte de l'enregistrement, puis une seconde nuit pour réaliser l'enregistrement,
- Une échographie abdominale dans le Service de Radiologie du CHU de Grenoble.
- Un ECG

➤ Implantation du stimulateur :

Elle aura lieu dans un délai de 2 jours à deux semaines après la visite d'inclusion.

L'implantation du stimulateur nécessite une intervention au bloc opératoire sous anesthésie générale dans le Service de Neurochirurgie. L'opération dure environ 1 heure. Elle consiste à placer l'électrode de stimulation autour du nerf vague gauche au niveau du cou, ce qui nécessite une incision cutanée dans la position moyenne du cou. L'électrode est ensuite conduite sous la peau vers une seconde incision réalisée en dessous de la clavicule. A cet endroit une poche aura été réalisée sous la peau pour accueillir le boîtier de stimulation (d'environ 5 cm de diamètre et 7 mm d'épaisseur). La configuration est comparable à celle d'un « pacemaker cardiaque ». La durée de l'hospitalisation est de 2 à 3 jours. Vous aurez un prélèvement de sang de 24 ml pour le dosage de la protéine C réactive, les Cytokines, HMGB1, S100A8/A9, sRAGE, HNPs et un prélèvement de selles pour le dosage de la calprotectine fécale.

Un contrôle du stimulateur sera fait à deux semaines puis à chaque visite durant toute la durée de l'étude.

➤ Huit Visites de suivi après l'intervention à 2 semaines, 4 semaines et 6 semaines, puis 2 mois et 3 mois, 6 mois, 9 mois et enfin 12 mois. Ces visites de suivi comportent :

- Un examen clinique et digestif,
 - Un relevé de vos traitements en cours,
 - Un ECG,
 - Un prélèvement de selles pour le dosage de la calprotectine fécale,
 - Pour les visites à 2 et 6 semaines et 2, 3, 9 mois : une prise de sang de 29 ml pour le dosage du Cortisol, des Catécholamines, la protéine C réactive, les Cytokines, HMGB1, S100A8/A9, sRAGE, HNPs.
 - Pour la visite à 4 semaines : une prise de sang de 41 ml pour le dosage du cortisol, un Ionogramme, la protéine C réactive, un bilan hépatique, des Cathécolamines, une numération formule sanguine, des cytokines, HMGB1, S100A8/A9, sRAGE, HNPs une électrophorèse des protéines.
 - Pour la visite à 6 mois, une prise de sang de 51 ml pour le dosage du cortisol, un Ionogramme, la protéine C réactive, un bilan hépatique, des Cathécolamines, une numération formule sanguine, des cytokines, HMGB1, S100A8/A9, sRAGE, HNPs, une électrophorèse des protéines. La Ferritine, les vitamines B9 et B12, pANCA/ASCA/OMP. Un recueil d'urine pour le dosage des cathécolamines urinaires,
 - Pour la visite à 12 mois. : une prise de sang de 58 ml pour le dosage du cortisol, un Ionogramme, la protéine C réactive, un bilan hépatique, des Cathécolamines, une numération formule sanguine, Virus d'Epstein-Barr, des cytokines, HMGB1, S100A8/A9, sRAGE, HNPs, une électrophorèse des protéines. La Ferritine, les vitamines B9 et B12, pANCA/ASCA/OMP
- Une partie de ces prélèvements servira à analyser des molécules présentes dans le sang et qui sont impliqués dans les phénomènes de l'inflammation. Une autre partie de ce prélèvement sera conservée afin d'évaluer ultérieurement d'autres molécules d'intérêts dans le cadre de l'étude,
- Un test urinaire de grossesse pour les femmes.
 - A 6 semaines un EEG de 30 minutes.

Vous aurez en plus uniquement pour les visites à 6 et 12 mois :

- Une iléo-coloscopie,
- Une échographie,
- Un EEG de 30 minutes,
- Un enregistrement du sommeil,
- Une évaluation psychologique.

DESCRIPTION DES EXAMENS PREVUS AU COURS DE L'ETUDE

ECG ou électrocardiogramme : cet examen indolore et sans danger est destiné à enregistrer l'activité électrique du cœur à l'aide d'électrodes placées sur la peau. Cet examen dure environ 15 minutes.

EEG ou électroencéphalogramme :

L'objectif de cet examen est d'enregistrer, à l'aide d'électrodes disposées à la surface du cuir chevelu, l'activité électrique d'origine cérébrale. Cet enregistrement est indolore et dénué de risques physiques pour la personne. Il se fait à l'aide d'un « bonnet » muni d'électrodes.

Enregistrement du sommeil :

- Cet enregistrement sera effectué au cours d'une nuit de sommeil au sein de l'unité d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux du CHU de Grenoble. Pour cet examen, vous aurez un enregistrement EEG en continu, un enregistrement du tonus musculaire à l'aide d'électrodes placées sur le menton, un enregistrement du mouvement des yeux par des électrodes placées de part et d'autre des yeux. Deux électrodes placées sur la poitrine pour recueillir l'activité électrique du cœur (ECG). Le dispositif utilisé pour effectuer l'enregistrement peut provoquer des gênes

IRM :

Elle est destinée à améliorer le positionnement du « bonnet » de l'EEG.

C'est un examen radiologique indolore. Vous serez allongé sur une table d'examen. La table rentrera dans un tunnel ouvert de chaque côté. L'examen durera environ 15 minutes. Il ne nécessitera pas d'injection de produit. Les seules gênes pouvant être ressenties sont :

- le bruit,
- la sensation d'enfermement chez les personnes claustrophobes.

Echographie abdominale :

L'échographie abdominale est un examen courant d'imagerie utilisant des ultrasons. L'examen se fait à jeun en position couchée, le médecin applique et déplace la sonde d'échographie sur le ventre pour visualiser la cavité abdominale et le tube digestif.

Une injection intraveineuse de microbulles peut être nécessaire.

Cet examen est indolore et sans danger.

Les microbulles sont bien tolérées mais peuvent provoquées de manière peu fréquente, des réactions allergiques, un mal de tête, des vertiges, des nausées, des troubles de la sensibilité, une perte de conscience, une élévation de la glycémie, des douleurs dans le dos, une pharyngite.

Iléo-coloscopie :

Il s'agit d'une exploration visuelle qui sert à mettre en évidence les anomalies du colon et de l'intestin grêle par l'intermédiaire d'une sonde munie d'une caméra qui sera introduite par l'anus.

Cet examen sera réalisé dans la Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie. Pour améliorer la tolérance à cet examen, une anesthésie générale vous sera proposée. Au cours de cet examen de petits prélèvements seront effectués.

L'iléo-coloscopie nécessite une préparation de votre intestin qui devra être vide afin de faciliter le passage de la sonde. Il vous sera demandé de suivre un régime sans résidu (pas de fruit, ni légumes, ni pain...) qui débutera 3 jours avant l'examen. La veille vous devrez boire 4 litres de liquide. Aucun repas ne doit être absorbé durant les 4 à 6 heures précédant l'iléo-coloscopie.

La durée est d'environ 30 minutes.

Vous recevrez une fiche d'information spécifique pour cet examen.

Contraintes liés à l'examen :

- Contraintes de l'anesthésie,
- Préparation de l'examen.

Risques liés à l'examen : la coloscopie est un examen pratiqué de façon courante et ses complications sont rares, les principales sont les suivantes :

- Perforation des parois du côlon. Le traitement de ces perforations nécessite souvent une intervention chirurgicale avec les risques liés à cette intervention,
- Hémorragies. Elles sont favorisées par certains traitements qui fluidifient le sang. Elles peuvent nécessiter des transfusions sanguines,
- Dans la suite de l'examen, l'apparition ou la persistance anormale de douleurs abdominales de perte de sang rouge ou de selles noires, de fièvre ou de frisson.

RISQUES ET CONTRAINTES LIES A LA NEUROSTIMULATION VAGALE.

Risques liés à l'intervention chirurgicale :

Les risques de cette chirurgie sont de différents ordres, et tous confondus, faibles en fréquence

- Les risques habituels de toute chirurgie sous anesthésie générale (infection du site opératoire, réaction allergique au produit d'anesthésie, défaillance cardio-circulatoire consécutifs à l'anesthésie générale. Lorsque vous rencontrerez l'anesthésiste avant la première intervention, un examen clinique et biologique sera fait pour minimiser ces risques.

Risques spécifiques à l'intervention elle-même :

- o il s'agit pour une partie d'inconvénients attendus comme la douleur post opératoire. Celle-ci est en général peu intense et gérée par des antalgiques simples de type Paracétamol. Elle est reliée aux deux incisions chirurgicales et ne dure habituellement que un à deux jours. Il peut également exister une gêne à la déglutition (avoir du mal à avaler) en rapport avec l'intervention mais aussi avec le début de la mise en route du stimulateur. Dans ce dernier cas le phénomène se limite à la période de stimulation. Un dernier phénomène relié à la stimulation est une raucité de la voix elle aussi complètement réversible à l'arrêt du stimulateur. Cette modification de la voix nécessite une augmentation progressive de l'intensité de stimulation afin d'obtenir une habitude à la gêne induite.
- o Il s'agit ensuite de troubles non attendus qui représentent les véritables risques chirurgicaux. Le plus important d'entre eux est un possible saignement lié à la manipulation durant la chirurgie des vaisseaux sanguins. Ce risque est très faible en fréquence mais son importance est à l'origine du choix d'une hospitalisation en surveillance d'au moins un à deux jours en post-opératoire. La survenue de ce risque peut nécessiter une nouvelle intervention chirurgicale pour contrôler le saignement. La mise en route de la stimulation peut produire des phénomènes différents de ceux attendus et décrits au paragraphe précédent. En cas de survenue on doit se poser la question d'un mauvais positionnement de l'électrode et la décision d'une reprise

chirurgicale peut être prise et discutée au sein de l'équipe médicale et avec le patient.

Dans l'ensemble les risques sont faibles en fréquence mais le caractère potentiellement dangereux du saignement nécessite la surveillance post-opératoire immédiate en hospitalisation ce qui permet de prendre rapidement les décisions qui s'imposent et, le cas échéant, d'intervenir.

Contraintes liés au port du stimulateur :

Le port du neurostimulateur nécessite certaines précautions, notamment il est conseillé de respecter une distance de 1,8 m des sources d'émissions de fort niveau d'énergie comme les antennes d'émission.

Et de maintenir une distance de 20 cm minimum des dispositifs électromagnétiques pouvant émettre de puissants champs magnétiques comme les aimants puissants, les tondeuses de coiffeur, les vibrateurs, les aimants de haut-parleurs, les dispositifs de désactivation d'antivol des systèmes de surveillance électronique d'articles et tout dispositif électrique ou électromécanique similaire pouvant émettre de puissants champs magnétiques statiques ou pulsés peuvent activer accidentellement l'aimant.

Les imageries par résonance magnétiques (IRM) du corps entier sont contre-indiquées. Seules sont possibles les IRM crâniennes et de l'extrémité inférieure du corps. Le traitement par diathermie est également contre indiqué.

Les téléphones portables n'ont pas d'effet sur le fonctionnement du neurostimulateur.

Risques liés à la neurostimulation :

La neurostimulation vagale est relativement bien tolérée, toutefois certains effets indésirables ont été décrits :

Ralentissement du rythme cardiaque, difficulté à avaler, essoufflement, augmentation de la fréquence des épisodes d'apnée du sommeil chez les patients souffrant d'apnée obstructive du sommeil, la stimulation peut provoquer une irritation laryngée, altération de la voix, possible irritation du nerf vague dans ce cas le stimulateur sera arrêté

PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES

Vous aurez, au cours de l'étude, des prélèvements de sang, d'urine de selles et des biopsies de la paroi interne du tube digestif lors des iléocoloscopies.

Ces prélèvements sont destinés à analyser des paramètres biologiques marqueurs de l'inflammation ainsi que des paramètres biologiques pour le suivi de votre maladie.

Une partie des prélèvements (sang et biopsie du tube digestif) sera conservée dans une biothèque au Département de Biologie Intégrée du CHU de Grenoble. Ces prélèvements sont destinés à des analyses ultérieures de paramètres biologiques d'intérêt dans le cadre de l'étude. Aucun examen des caractéristiques génétiques ne sera fait sur ces prélèvements

Une partie de ces prélèvements sera conservée à la fin de l'étude et déclarée au Ministère de la Recherche.

ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES ET PRISE EN CHARGE A LA FIN DE LA RECHERCHE

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, le médecin vous proposera un traitement par antiTNFalpha.

Si au cours de l'étude votre état de santé s'aggrave, le neurostimulateur sera alors arrêté et il vous sera proposé un traitement par antiTNFalpha.

A l'issue de votre participation à l'étude, il vous sera proposé :

- en cas d'amélioration de continuer le traitement par NSV,
- En cas d'échec de la NSV, le neurostimulateur sera arrêté et pourra être retiré si vous le souhaitez.

Dans tous les cas, l'électrode sera laissée en place en raison des remaniements tissulaires qui ont lieu autour de l'électrode et qui rendent compliqués son retrait.

INDEMNITES ET PERIODE D'EXCLUSION.

Aucune indemnité n'est prévue.

Vous ne pourrez pas vous prêter à une autre recherche biomédicale durant votre participation à la présente étude et durant l'année suivant la fin de votre participation.

BENEFICES ATTENDUS

Sur un plan personnel : du fait de votre participation à l'étude, vous pourrez avoir une amélioration de votre état clinique et de votre qualité de vie.

Bénéfice collectif : cette étude nous permettra, pour la première fois, d'évaluer l'intérêt de la NSV dans la maladie de Crohn.

En cas de résultats positifs, la NSV pourrait être une alternative aux anti-TNF.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le XX/XX/XXXX et a été autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le XX/XX/XXXX.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes (contrat d'assurance SHAM n°135751; 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08).

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux par courrier.

Aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé du fait de votre participation à l'étude. Vous pouvez demander à tous moment des informations concernant votre santé.

DONNEES INFORMATISEES

Dans le cadre de cette recherche, 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 seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHU de Grenoble. Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. 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.

Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies avant cet arrêt seront utilisées, sauf si vous ne le souhaitez pas.

EN RESUME

Cette étude implique pour vous :

- Dix prises de sang d'un volume total de 340ml,
- Une intervention chirurgicale pour l'implantation du neurostimulateur,
- Dix recueils de selles,
- Dix ECG,
- Quatre nuits de sommeil dont trois avec enregistrement du sommeil
- Quatre EEG de 30 minutes,
- Trois iléo coloscopie avec biopsies,
- Une IRM,
- Trois évaluations psychologiques.

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude.