

Titre de l'étude : *Faisceaux dentato-thalamo-corticaux dans l'ataxie de Friedreich : impact de leur modulation sur les symptômes de l'ataxie de Friedreich et l'architecture cérébrale fonctionnelle.*

Promoteur de l'étude Hôpital Erasme – ULB, Clinique de Neuroimagerie Fonctionnelle, Service de Médecine Nucléaire.

Investigateurs locaux

- investigateur principal : Dr Naeije Gilles

- co-investigateurs : Pr De Tiège Xavier, Dr Destrebecq Virginie, Camille Comet

Information essentielle à votre décision de participer

Introduction

Vous êtes invité(e) à participer à une étude clinique qui vise à mieux comprendre le rôle des connections entre le cervelet et le cortex cérébral dans l'ataxie de Friedreich. L'étude de ces connections se fera à l'aide de techniques d'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) et de magneto-encéphalographie (MEG) avant et après stimulation cérébelleuse électrique transcrânienne. La stimulation électrique cérébelleuse transcrânienne est une technique non invasive de stimulation du cervelet module l'activité des connections entre le cervelet et le cortex cérébral. Cette technique a récemment montré une amélioration des capacités motrices et intellectuelle dans des ataxies dégénératives sans être associé à un éventuel effet secondaire.

Avant que vous n'acceptiez de participer à cette étude, nous vous invitons à prendre connaissance de ce que cela implique en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision informée. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veuillez lire attentivement ces quelques pages d'information et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente. Ce document comprend 3 parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

Si vous participez à cette recherche, vous devez savoir que :

- Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par un comité d'éthique.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez, à tout moment, mettre un terme à votre participation, en informant l'investigateur principal. Votre décision de ne pas ou de ne plus participer à l'étude n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins.
- Aucun frais ne vous sera facturé pour les examens spécifiques à cette étude (les examens rendus nécessaires par l'affection dont vous souffrez seront facturés suivant les modalités habituelles).

- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.
- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette recherche.
- Vous pouvez toujours contacter l'investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

Ces points sont détaillés en annexe sous la rubrique « Droits de participant à une étude clinique ».

Si vous participez à cette recherche, nous vous demandons :

- De collaborer pleinement à son bon déroulement.
- De ne rien masquer comme information au sujet de votre état de santé, de médicaments que vous prenez ou de symptômes que vous ressentez.
- De ne pas présenter de critères d'exclusion décrits ci-après.

Description du protocole de l'étude

Critères d'inclusion / exclusion et durée de l'examen

Vous présentez une ataxie de Friedreich.

C'est pourquoi nous vous proposons de participer à cette étude en tant que patient.

Votre participation à l'étude requiert l'absence de contre-indication à l'IRM

Les contre-indications à l'IRM concernent les sujets porteurs de :

- corps étrangers métalliques intraoculaires (éclats accidentels ou autres) ;
- stimulateurs cardiaques (pacemaker), défibrillateurs cardiaques implantables, neuro-stimulateurs implantés, implants cochléaires, et de manière plus générale de tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible et non compatible avec l'IRM ;
- clips vasculaires ferromagnétiques intracérébraux ;
- valves cardiaques métalliques.

Enfin, si vous êtes enceinte ou avez une possibilité de l'être, nous vous demandons de nous le signaler car cela représente une contre-indication relative aux examens pratiqués.

Les examens réalisés dans le cadre de cette étude seront effectués sur une machine TEP-IRM localisée dans le Service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Erasme. Certaines séquences IRM pourront éventuellement être réalisées séparément sur une machine IRM située dans le Service de Radiologie.

L'examen MEG nécessite une demi-heure de préparation avant de commencer l'examen qui dure environ trente minutes. L'investigation par IRM est réalisée au décours de l'examen MEG et dure également environ 30 minutes. Vous serez préalablement informés oralement sur les aspects pratiques

et la durée estimée des investigations qui vous concernent. Ces durées d'examen(s) sont fournies à titre informatif et peuvent éventuellement être variables en fonction d'aléas techniques indépendants de notre volonté.

Justification et objectifs de l'étude

Le cervelet est une structure de l'encéphale des vertébrés. Anatomiquement, le cervelet apparaît comme une structure isolée, située sous les hémisphères cérébraux et derrière le tronc cérébral. Il contribue à la coordination et la synchronisation des gestes, et à la précision des mouvements.

Des travaux récents ont mis en évidence le rôle fondamental du cervelet dans toute une série de fonctions cérébrales, allant du contrôle du mouvement au langage en passant par la perception tactile. L'atteinte des connections entre le cervelet et le cortex est associée dans la maladie de Friedreich à l'apparition et l'évolution des symptômes moteurs ainsi que l'altération de certaines fonctions cognitives comme le langage. Nous pensons que la modulation de l'activité des connections entre le cervelet et le cortex grâce à la stimulation cérébelleuse électrique transcrânienne pourrait améliorer significativement les symptômes de l'ataxie de Friedreich de manière non-pharmacologique. L'étude de l'activité cérébrale par MEG et IRM permettrait de comprendre par quels mécanismes, la stimulation cérébelleuse électrique transcrânienne agit.

Comment les examens vont-ils se dérouler ?

Examen MEG

La Magnéto-encéphalographie (MEG) est une technique d'imagerie cérébrale totalement non invasive qui se base sur la détection passive de champs magnétiques produits par le cerveau. De manière très simple, lorsqu'une population de neurones s'active au sein du cerveau, elle émet de très faibles courants électriques qui vont générer des champs magnétiques détectables à l'extérieur du crâne. L'intérêt d'étudier ces champs magnétiques repose sur le fait qu'ils sont le reflet direct de l'activité des neurones et qu'ils ne sont pas altérés par les différentes structures qu'ils doivent traverser pour atteindre l'extérieur du crâne (méninges, crâne, peau). On peut ensuite rechercher à l'aide de logiciels informatiques la région du cerveau qui a généré le signal MEG enregistré à l'extérieur du crâne.

Lors de votre arrivée, nous vous demanderons d'enlever tout objet métallique (bijoux, montre, lunettes, appareil dentaire, etc) et de revêtir un vêtement de l'hôpital spécialement conçu pour les examens MEG. Ensuite, nous vous mettrons durant quelques minutes dans la MEG conventionnelle de manière à déterminer la qualité des signaux enregistrés. Si nous considérons que l'examen MEG peut être réalisé, nous vous préparerons ensuite pour les expériences qui sont l'objet de cette étude. Des électrodes seront premièrement placées en-dessous de vos clavicules (pour enregistrer le rythme de votre cœur) ainsi que de part et d'autre de vos yeux (pour enregistrer les mouvements de vos yeux). Un gel sera appliqué entre

les électrodes et votre peau de manière à assurer un contact électrique optimal. Plusieurs centaines de points seront également localisés sur votre tête à l'aide d'un stylo magnétique et de lunettes spéciales pour pouvoir projeter les résultats obtenus en MEG sur l'IRM de votre cerveau. Cette étape n'est absolument pas dangereuse ni douloureuse et sera nécessaire pour les deux types de MEG.

Après la préparation, nous procéderons aux enregistrements des données MEG. Au cours de ceux-ci, nous vous demanderons d'effectuer différentes tâches (par exemple bouger les doigts) puis, nous réaliserons une acquisition de 5 minutes au repos (ne rien faire pendant 5 minutes, les yeux ouverts). Nous vous demanderons de rester calme et de ne pas bouger la tête. Si vous vous sentez inconfortable, les enregistrements pourront être arrêtés à n'importe quel moment de l'examen. L'enregistrement durera maximum vingt minutes.

Examen IRM

Pour la réalisation de l'examen IRM, vous serez placé(e) en position couchée sur une table, qui sera introduite dans un « tunnel » dont le diamètre est approximativement de 60-70 cm. Lors de l'introduction dans l'aimant, une sensation transitoire de claustrophobie peut être ressentie, malgré la mise en place de fonctions de confort telles que la ventilation et l'éclairage. Si tel est le cas, il suffit généralement de regarder (via le miroir) à l'extérieur du tuyau de l'IRM ou de se concentrer sur ses mouvements respiratoires.

Lorsqu'une IRM acquiert des images du cerveau, elle fait du bruit. Pour limiter au maximum les désagréments liés à ce bruit, nous vous demanderons de porter un casque anti-bruit ou des boules Quiès. Une alarme sera positionnée dans votre main de manière à ce que vous puissiez nous avertir en cas de problème durant l'examen tout en limitant vos mouvements. Il existe par ailleurs, dans le tunnel, un microphone et des haut-parleurs au moyen desquels il est possible de communiquer avec le personnel soignant lors des pauses de quelques secondes que l'on effectue entre les différentes acquisitions ou si un problème devait survenir de votre côté.

Pendant l'examen, nous vous demanderons de ne pas bouger (exception faite pour ce qui concerne l'acquisition des données d'IRM fonctionnelle). Le plus simple est de rester sans bouger avec les yeux fermés jusqu'à ce que l'on vous signale que l'examen est terminé. Le moindre mouvement engendre des parasites dans les images qui affectent de façon significative leur qualité: celles-ci deviennent trop floues pour pouvoir être utilisées dans le cadre de l'étude.

IRM fonctionnelle

Celle-ci sera réalisée à l'aide d'un dispositif IRM-compatible qui permettra de bouger vos doigts ou vos orteils de manière passive grâce à des stimulateurs pneumatiques indolore ou active.

La durée totale de l'examen est de 20 minutes approximativement. Si vous présentez un inconfort important au cours de l'examen, nous mettrons fin à celui-ci dès que possible. Vous pourrez également décider à tout moment d'arrêter l'examen.

la stimulation cérébelleuse électrique transcrânienne

La stimulation cérébelleuse électrique transcrânienne consiste à apposer une électrode carrée de 5 cm de côté à l'arrière du crâne en regard du cervelet ainsi qu'une électrode de référence collée sur le dos. Ces électrodes vont permettre de faire passer un courant de très faible intensité (2 mA) qui va stimuler le cervelet. Le protocole établi pour ce type de stimulation chez les patients ataxiques consiste en une durée de stimulation de 20 min par jour pendant deux fois cinq jours consécutifs.

En pratique

Les investigations se déroulent sur deux fois cinq jours en deux sessions séparées de 12 semaines. Dans chaque session, le premier jour, un examen clinique, une magnétoencephalographie et une IRM fonctionnelle de base sont réalisés avant de débiter les séances de stimulations cérébelleuses électriques transcrâniennes. Ensuite la première séance de stimulation cérébelleuse est réalisée. Le dernier jour de stimulation, la séance de stimulation cérébelleuse est suivie d'un examen clinique, d'une magnétoencephalographie et d'une IRM fonctionnelle qui seront comparés aux investigations qui ont précédées les stimulations cérébelleuses de manière à mesurer l'effet des stimulations cérébelleuses. La différence entre les deux sessions est que dans une des deux sessions, la stimulation est inefficace. Ce design permet d'évaluer la présence d'un effet placebo.

Quels sont les bénéfices potentiels ?

Le principal bénéfice de votre participation à cette étude est la contribution à une meilleure compréhension du rôle de la modulation des boucles entre le cervelet et le cortex cérébral dans les symptômes de l'ataxie de Friedreich et de valider potentiellement un traitement neurophysiologique des symptômes dans votre maladie qui n'a, à l'heure actuelle aucun traitement reconnu.

Quels sont les risques ?

Dans l'état actuel des connaissances, nous estimons que, si vous ne présentez pas de contre-indication à l'IRM, les examens réalisés par IRM ne comportent aucun risque ou danger pour vous.

L'examen par MEG est sans danger pour vous. De même, La stimulation transcrannienne du cervelet est un processus qui a déjà été étudié et le protocole de réalisation de la stimulation est à présent bien connu. Les rares effets secondaires rapportés surviennent durant la stimulation et consistent en un goût métallique et une sensation de démangeaison ou picotement sous les électrodes. Pour remédier à ces effets nous prévoyons de laisser des boissons sucrées et des pastilles mentholées. Pour les picotements nous prévoyons de mettre des compresses fraîches à disposition.

Contact

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter l'un des investigateurs de l'étude le Dr Destrebecq ou le Dr Naeije Gilles au numéro de téléphone suivant (02/555-4622).

Selon le RGPD, vous disposez d'un certain nombre de droits concernant le traitement de vos données (voir Garanties de confidentialité). Si vous avez d'autres questions à ce sujet, vous pouvez prendre contact avec votre médecin investigateur. Le délégué à la protection des données du centre d'étude est également à votre disposition. Voici ses coordonnées : dpo@erasme.ulb.ac.be

De la même façon, si vous souhaitez vous renseigner ou porter plainte quant à un problème concernant une éventuelle atteinte à la protection de vos données personnelles, vous pouvez le faire au service gouvernemental de protection des données via lien suivant:
<https://www.autoriteprotectiondonnees.be/citoyen/agir/introduire-une-plainte>

Dentato-Thalamo-Cortical tracts in Friedreich Ataxia: impact of its modulation on Friedreich Ataxia symptoms and brain functional architecture.

Consentement éclairé

Je soussigné(e), déclare avoir pris connaissance des informations relatives à l'étude que l'on me propose.

J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.

Les investigateurs m'ont précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser; cela n'aura pas de conséquences sur mes relations avec l'équipe thérapeutique en charge de ma santé.

J'accepte, oui / non (entourez la réponse valable), que les données de recherche récoltées pour les objectifs de la présente étude puissent être traitées ultérieurement pour autant que ce traitement soit limité au contexte de la présente étude et soumis à l'approbation du comité d'éthique.

Je consens au traitement de mes données personnelles selon les modalités décrites dans la rubrique traitant de garanties de confidentialité (annexe « Droits et protection du participant »).

J'ai reçu une copie de l'information au participant et du consentement éclairé.

J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que mon médecin généraliste ou d'autres médecins spécialistes en charge de ma santé soient informés de ma participation à cette étude clinique.

Nom et Prénom du participant : _____

Date : ____ / ____ / ____

Signature : _____

Investigateur

Je soussigné(e),, investigateur, confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'information au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le patient accepte de participer à l'étude et que je suis prête à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la « Déclaration d'Helsinki », dans les « Bonnes pratiques Cliniques » et dans la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Nom et prénom de l'investigateur : _____

(ou du représentant de l'investigateur : _____)

Date : ____ / ____ / _____

Signature : _____

Annexe « Informations complémentaires »

L'IRM

L'IRM est une technique radiologique qui permet d'obtenir de façon non invasive (non dangereuse et non douloureuse) des images anatomiques ou fonctionnelles de haute qualité en utilisant un champ magnétique très puissant et des ondes de radiofréquence ; dans votre cas, des images anatomiques ou fonctionnelles du cerveau. En fonction des paramètres techniques que l'on utilise, on pourra obtenir des renseignements variés et complémentaires sur l'anatomie ou le fonctionnement cérébral. C'est pourquoi, un examen par IRM cérébrale comprend généralement plusieurs « séquences » IRM.

L'IRMf motrice, couplée aux séquences IRM anatomiques (classiques), permet de localiser les régions du cerveau responsables d'un mouvement et de préciser leurs rapports avec une lésion cérébrale donnée. En particulier, cette méthode d'imagerie cérébrale permet d'identifier les régions du cerveau où le flux sanguin augmente suite à l'activation de populations de neurones impliquées dans la motricité. Pour ce faire, les patients doivent exécuter dans l'IRM des mouvements (en général de la main ou du pied) permettant de localiser les régions du cerveau impliquées dans le mouvement.

Afin de minimiser les différences individuelles dans la performance de la tâche, l'IRMf motrice peut être réalisée non pas par le biais de l'exécution de tâches motrices mais à l'aide d'un stimulateur qui va bouger passivement les doigts ou les orteils du patient. On parle alors d'IRMf motrice « passive ». L'IRMf motrice réalisée dans le cadre de cette étude sera « passive ».

Les séquences IRM « non classiques » (réalisées spécifiquement dans le cadre de cette étude et « en plus » par rapport à un examen préopératoire standard) qui seront utilisées seront les suivantes :

L'IRMf de repos : explore l'activité cérébrale en condition de repos, c'est à dire lorsque le patient est installé calmement dans l'IRM et n'est pas soumis à une tâche donnée. Le patient doit alors se relaxer et ne pas bouger. Cet examen permet d'estimer l'intégrité de l'organisation du cerveau en réseaux neuronaux qui est très reproductible d'un être humain à l'autre. Il permet également d'étudier autrement l'impact des lésions cérébrales sur le couplage neurovasculaire en donnant indirectement des renseignements sur les altérations des fluctuations spontanées (par opposition à celles associées à une tâche) de la vascularisation cérébrale.

Annexe « Droits et protection du participant »

Comité d'Ethique

Cette étude a été évaluée par un Comité d'Ethique indépendant, à savoir le Comité d'Ethique Erasme-ULB, qui a émis un avis favorable. Les Comités d'Ethique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à une étude clinique. Ils s'assurent que vos droits en tant que patient et en tant que participant à une étude clinique sont respectés, qu'au vu des connaissances actuelles, la balance entre risques et bénéfices reste favorable aux participants, que l'étude est scientifiquement pertinente et éthique. En aucun cas vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

Participation volontaire et coûts associés à votre participation

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez.

Votre participation à l'étude est volontaire et doit rester libre de toute contrainte: ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification même si vous aviez accepté préalablement d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien vos relations avec l'équipe en charge de la poursuite de votre prise en charge thérapeutique.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. L'investigateur signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il vous a fourni les informations nécessaires sur l'étude. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

Si vous décidez de participer à cette étude, ceci n'entraînera pas de frais supplémentaires pour vous ou votre organisme assureur. Seuls les frais de prise en charge habituelle de votre situation clinique vous seront facturés.

Vous ne serez pas payé pour votre participation.

Garantie de confidentialité

Votre participation à l'étude signifie que vous avez choisi que l'investigateur puisse recueillir des données vous concernant et les utiliser dans un objectif de recherche.

Vous avez le droit de demander à l'investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude. Vous disposez d'un droit de regard sur ces données et le droit d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes¹.

L'investigateur a un devoir de confidentialité vis-à-vis des données collectées.

Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il prendra toutes les mesures indispensables à la protection de vos données (protection des documents sources, code d'identification, protection par mot de passe des bases de données créées)². Les données personnelles collectées ne contiendront pas d'association d'éléments qui puissent permettre de malgré tout vous identifier³. L'investigateur et son équipe seront les seuls à pouvoir faire le lien entre les données de recherche et votre identité⁴.

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que votre dossier médical soit examiné par des tiers (comité d'éthique, promoteur de l'étude, auditeurs externes). En tout état de cause, cela ne pourrait se faire que sous la responsabilité de l'investigateur ou d'un de ses collaborateurs et par des personnes soumises à l'obligation du secret professionnel.

L'investigateur utilisera les données collectées dans le cadre de l'étude à laquelle vous participez mais souhaite également pouvoir les utiliser dans le cadre d'autres recherches menées dans le même contexte (exemple : se servir de vos données comme groupe témoin).

Si vous décidez de participer à cette étude, il est souhaitable que votre médecin généraliste ou d'autres médecins spécialistes en charge de votre santé soient informés de votre participation à cette étude. Nous vous demanderons de confirmer votre accord mais respecterons votre éventuelle volonté de ne pas les informer.

Si vous retirez votre consentement à participer à l'étude, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être transmise au promoteur.

¹ Ces droits vous sont garantis par la loi du 30 juillet 2018 en application du règlement 2016/679 relatif au traitement des données à caractère personnel, et par les droits des patients définis par la loi du 22 août 2002.

² En pratique, il constituera 2 bases de données différentes. L'une contiendra des données identifiantes comme vos nom, prénom, numéro de téléphone, numéro de dossier à l'hôpital et un code d'identification qu'il créera. L'investigateur ou un membre de son équipe seront les seuls détenteurs de cette première base de données. Votre code d'identification sera utilisé dans la 2de base de données en regard de tous les résultats expérimentaux recueillis pendant votre participation à l'étude. Cette 2de base de données peut être conservée indéfiniment. Ces 2 bases de données seront conservées séparément et seront protégées par un mot de passe. Si l'investigateur confie vos données pour traitement statistique, seule la seconde base de données sera confiée à cette tierce personne.

³ La base de données contenant les résultats de l'étude ne contiendra donc pas d'association d'éléments comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (jj/mm/aaaa).

⁴ L'intégrité dans la recherche scientifique suppose que les résultats d'une recherche puissent être vérifiés, même après publication des résultats. Il est recommandé de conserver le lien entre données de recherche et identité du participant au moins 5 ans après la publication des résultats. Pour les essais cliniques (études sur médicaments), la loi oblige à conserver ce lien durant 20 ans.

Assurance

Toute participation à une étude clinique comprend un risque aussi petit soit-il. Le promoteur assume, même en l'absence de faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou à ses ayants droit) et lié de manière directe ou indirecte aux expériences réalisées. Le promoteur a souscrit un contrat d'assurance⁵ de cette responsabilité (Assurance Ethias).

Vous êtes donc invité à faire part de tout problème de santé nouveau à l'investigateur. Il pourra vous donner des informations complémentaires concernant les traitements possibles. S'il estime qu'un lien avec l'étude est possible (l'assurance ne couvrant pas l'évolution naturelle de votre maladie ni les effets secondaires connus de votre traitement habituel), il se chargera d'informer le promoteur de l'étude qui se chargera d'initier la procédure de déclaration à l'assurance. Celle-ci nommera - si elle l'estime nécessaire - un expert pour juger du lien entre vos nouveaux problèmes de santé et l'étude.

En cas de désaccord soit avec l'investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances ainsi que chaque fois que vous l'estimeriez utile, vous ou vos ayants droit (votre famille) pouvez assigner l'assureur directement en Belgique.

⁵ Conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (7 mai 2004)