

Titre de l'étude : Une étude randomisée contrôlée de l'efficacité de l'hypnose vs. un traitement placebo ouvert pour des douleurs neuropathiques chroniques avec une investigation de dysfonctions neurocognitives comme facteurs de maintien et cibles thérapeutiques.

Titre court : Mesure des effets de l'hypnose et d'un rituel de traitement dans la douleur neuropathique

Cette étude est organisée par le Centre d'Antalgie, Service d'Anesthésiologie, CHUV, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne.

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à notre projet de recherche **car vous souffrez de douleurs neuropathiques**. Cette feuille d'information décrit ce projet de recherche. Nous vous encourageons à bien lire cette information et poser toutes les questions que vous pourriez avoir à l'équipe de recherche avant de décider si vous voulez prendre part.

1	Objectifs de l'étude Par la présente, nous vous proposons de participer à notre étude clinique. Cette étude concerne des patients souffrant de douleurs chroniques et plus précisément de douleurs neuropathiques, c'est-à-dire dues à une lésion d'un nerf ou d'une autre partie du système nerveux, ou décrites en termes d'une telle lésion. Nous effectuons cette étude pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la persistance de ce type de douleurs et pour évaluer l'efficacité de deux thérapies alternatives dans ce contexte. Une de ces thérapies est la prise rituelle d'un placebo pour solliciter des mécanismes de guérison endogènes. L'autre est l'hypnose. De plus, nous cherchons à comprendre les mécanismes cérébraux en lien avec ces questions. Dans ce but, nous proposons aux patients qui correspondent à des critères stricts d'inclusion une <i>sous-étude volontaire</i> avec deux séances d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf, information et consentement séparé).
2	Sélection des personnes Vous souffrez de douleurs neuropathiques périphériques depuis plus de 6 mois. C'est la raison pour laquelle nous vous faisons parvenir cette feuille d'information. La participation est ouverte à des personnes francophones et majeures, sans démence connue. Elle est en revanche fermée aux personnes qui souffrent d'une maladie sévère qui risque de nécessiter une hospitalisation dans les 2 mois, comme par exemple des problèmes cardiaques ou psychiatriques instables. Les personnes qui ne souhaitent pas faire un apprentissage de l'autohypnose sont exclues. Un test rapide des capacités de mémoire et de concentration sera effectué au début de la première séance. En dessous d'un certain score, fixé pour les besoins de l'étude, vous ne pourrez pas participer à la suite de l'étude. Si vous ne souhaitez finalement pas participer à l'étude ou que vous ne remplissez pas tous les critères pour y participer, les données collectées jusqu'alors seront conservées de manière anonyme au centre d'antalgie. Ces informations permettent de décrire, à la fin de l'étude, le nombre de personnes contactées et les raisons pour lesquelles elles n'ont pas participé.
3	Informations générales sur le projet Il s'agit d'une étude locale initiée par la Dre Berna Renella, cheffe de clinique au centre d'antalgie du CHUV. Dans un premier temps, cette étude vise à comprendre par quels mécanismes la douleur s'installe et persiste chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques. Pour cela, nous allons évaluer votre réponse au stress, votre perception d'une douleur induite, établir une carte de votre métabolisme, et tester vos capacités de réflexion. Ces informations seront comparées à celles de personnes ne souffrant pas de douleur chronique afin d'identifier d'éventuelles différences.

	Dans un second temps, cette étude vise à évaluer l'efficacité de deux thérapies complémentaires sur les paramètres décrits ci-dessus ainsi que sur votre douleur et votre fonctionnement au quotidien, comparées à un traitement usuel. La prise de placebo rituelle a montré des bénéfices pour des patients avec des douleurs du bas du dos, des migraines et un côlon irritable, entre autres maladies [1-3]. Il s'agit de prendre des comprimés d'une substance inactive de manière régulière. Ceci active des voies de guérison endogène, bien que les mécanismes ne soient pas encore pleinement connus. Les patients n'ont pas besoin de croire à l'effet placebo pour qu'il prenne place, mais il est aidant d'avoir l'esprit ouvert. L'hypnose est une technique de soins impliquant un état de relaxation et une transformation des sensations grâce à de l'imagination. Cette méthode est validée pour le traitement des douleurs chroniques. Cependant les mécanismes d'action de l'hypnose sur la douleur sont encore peu compris. Un tiers des patients inclus dans l'étude débiteront avec 6 séances d'hypnose, un tiers avec la prise de placebo rituelle, et un tiers poursuivra son traitement standard. Après 2 mois de traitement, tous les patients seront évalués afin d'identifier les changements. A l'issue de cette évaluation, tous les patients pourront choisir de quel traitement ils souhaitent bénéficier pour les deux mois suivants (6 séances d'hypnose, poursuite de l'autohypnose, prise de placebo, poursuite du placebo ou traitement habituel). Des questionnaires de suivi à 4 mois puis à 6 mois permettront de mesurer les effets à plus long terme, ainsi que vos préférences entre les traitements testés. L'attribution des patients dans les 3 groupes est aléatoire, vous aurez une chance sur trois d'être dans un groupe ou l'autre. Dans tous les cas, vous bénéficierez, si vous le souhaitez, des séances d'hypnose ou de la prise de placebo rituelle après les 2 mois de phase active de l'étude. Cette étude durera donc au total 6 mois pour chacun des 72 patients souffrant de douleurs neuropathiques. Nous effectuons cette étude dans le respect des prescriptions de la législation suisse. Nous suivons en outre l'ensemble des directives reconnues au niveau international. La commission cantonale d'éthique compétente a contrôlé et autorisé l'étude. L'entier de l'étude durera en tout 3 ans. 20 volontaires sains participeront à une seule évaluation. Vous trouverez aussi un descriptif de l'étude sur le site Internet de l'Office fédéral de la santé publique : www.kofam.ch (le numéro de registre de l'étude).
4	Déroulement pour les participants Le traitement de l'étude consiste soit en : - un traitement à raison de deux comprimés 2 fois par jour pendant 2 mois. Les comprimés vous seront donnés au départ de l'étude pour l'ensemble du traitement. - 6 séances d'hypnose d'une heure réparties sur 2 mois au centre d'antalgie du CHUV, BH 06, entrée 5, dispensées par un/e expert/e certifié/e - le suivi habituel que vous aviez jusqu'à maintenant. Après 2 mois, vous pourrez choisir le traitement que vous souhaitez pour une deuxième période de 2 mois. C'est-à-dire que vous pouvez soit continuer le traitement en cours, choisir d'en essayer un autre ou ne rien faire de plus. Votre participation implique deux visites de recherche appelées « bilans psychophysiques » au centre d'antalgie. Le premier « bilan psychophysique » aura lieu dès votre inclusion dans l'étude et le second après 2 mois. Chaque « bilan psychophysique » dure environ 3h et consiste en une prise de sang à jeun, suivi du positionnement de différents capteurs (un capteur rigide et deux petites bandes velcro au bout des doigts, une bande souple et légère autour du thorax et 3 capteurs ECG

	sur le haut du torse) permettant l'enregistrement de vos fonctions physiologiques durant les tests (fréquence cardiaque, saturation en oxygène et respiration). Ces capteurs sont légers, et souvent oubliés par les sujets, une fois appliqués. Nous vous offrirons ensuite une collation avant de poursuivre le bilan. Nous procéderons alors à des tests permettant d'évaluer vos fonctions cognitives telles que votre mémoire, votre attention ou vos capacités d'effectuer des choix. Enfin, nous procéderons à l'évaluation de votre perception d'une douleur induite. Pour ceci, nous délivrerons des séquences d'impulsions de chaleur sur votre bras. Ces impulsions ressemblent à toucher une tasse de café chaud. Elles durent environ 10 secondes, sont adaptées à votre seuil de tolérance personnel, séparées par des pauses, et ne laissent pas de lésions permanentes sur la peau. Vous partagerez vos impressions sur les sensations évoquées avec l'aide de différentes échelles. Nous vous demanderons également de collecter chez vous, à des moments définis, des échantillons de salive, la veille des bilans psychophysiques. Vous nous apporterez ces échantillons le jour du bilan. Nous procéderons aussi à un suivi par questionnaire que vous remplirez chez vous à 1, 4 et 6 mois. Nous vous demanderons de remplir des questionnaires sur votre douleur et la manière dont elle impacte votre vie. 30 minutes sont en général suffisantes pour compléter ces questionnaires. Pour abréger le nombre de question que nous vous poserons, nous consulterons votre dossier médical pour être informés de votre traitement médicamenteux actuel, ainsi que d'un éventuel plan de traitement au centre d'antalgie. Le médecin qui vous a adressé sera informé de votre participation à l'étude à moins que vous nous demandiez explicitement que votre participation reste confidentielle.
5	Bénéfices pour les participants Nous ne pouvons pas garantir que vous retirerez un bénéfice quelconque en participant à l'étude. Cependant, grâce aux résultats obtenus vous contribuerez à améliorer les connaissances sur les mécanismes de la douleur, ce qui peut avoir des implications pour la prise en charge et le traitement de nombreuses personnes souffrant, comme vous, de douleurs chroniques.
6	Droits des participants Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude. Si vous décidez de ne pas participer, cela ne changera rien à votre prise en charge médicale. Vous n'avez pas à justifier vos décisions. A noter que la prise de placebo rituelle n'est pour l'instant pas offerte en dehors d'une étude clinique. Par contre, l'hypnose thérapeutique est proposée au centre d'antalgie pour les patients souffrant de douleurs chroniques.
7	Obligations des participants Si vous décidez de participer à l'étude, nous vous demanderons d'observer certaines exigences. En effet, vous vous engagez à respecter les instructions concernant la collecte et le stockage de vos échantillons de salive et à les apporter lors des deux « bilans psychophysiques ». Vous vous engagez à vous présenter à jeun pour la prise de sang lors de ces deux bilans psychophysiques. Vous vous engagez également à respecter les indications pour la prise de placebo rituelle, si applicable. Enfin, vous vous engagez à vous présenter aux rendez-vous de recherche ou d'hypnose planifiés, ou de nous avertir dans les meilleurs délais en cas d'empêchement.
8	Risques L'enregistrement des fonctions physiologiques (rythme cardiaque, saturation en oxygène et respiration), les tests neuropsychologiques et les questionnaires ne présentent aucun risque particulier. Le rythme cardiaque n'est pas enregistré pour la détection d'un problème du cœur, et ne sera pas examiné par un cardiologue. Le signal est extrait pour permettre l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, une mesure indirecte de réponse au stress. Il n'y a pas de normes absolues pour cette mesure, et ainsi, il ne serait pas aidant de vous donner un rapport des résultats. Cependant, une anomalie importante du rythme (cœur qui bat trop vite ou trop lentement) serait détectée, et des recommandations pour faire un électrocardiogramme (ECG) avec votre médecin traitant vous seraient faites.

	Les tests neuropsychologiques peuvent rarement détecter une anomalie, auquel cas, ceci serait discuté avec vous par le médecin de l'étude. Les questionnaires permettent de mieux comprendre comment vous vivez avec votre douleur. Si vous êtes inconfortable face à certaines questions, vous pouvez refuser d'y répondre. L'évaluation de votre perception de la douleur induite est très sûre: la sécurité des procédures de douleur induite par chaleur avec le Medoc TSA II a été bien établie. Cet outil est le mode le plus répandu d'induction de la douleur à but de recherche dans le monde. La machine a des réglages de sécurité afin de protéger la peau : des périodes de repos (10-35 secondes, variables) entre les stimuli, des stimuli d'une durée maximale contrôlée (environ 10 secondes dans cette étude), ainsi que des stimuli adaptés à votre perception, ne dépassant pas un seuil de sécurité (environ 50°). Nous pouvons en tout temps, à votre demande, interrompre ces stimuli. Grâce à ces mesures de sécurité, l'application de ces stimuli sur la peau de l'avant-bras ne mène pas à des lésions cutanées permanentes. On note parfois une légère sensibilisation associée à une rougeur mais cela disparaît rapidement. L'hypnose thérapeutique est une approche sûre et validée, habituellement bien tolérée quand elle est pratiquée par des experts certifiés. A la différence de l'hypnose de spectacle, le patient est en contrôle de ce qu'il dit ou fait, et libre d'interrompre chaque séance à tout moment. Le placebo est un comprimé de mannitol, un substitut de sucre (polyol) présent dans la plupart des légumes et souvent utilisé comme excipient dans les médicaments. Il est très semblable au sorbitol, qui est utilisé comme substitut de sucre dans les chewing-gums. Rarement, des personnes développent une réaction allergique au mannitol. A moins d'une allergie connue, cette substance est usuellement bien tolérée. Dans les différentes études de prise de placebo rituelle à but antalgique, les patients n'ont pas rapporté de désavantages à cette prise de comprimés. Enfin, la prise de sang, comme n'importe quel geste impliquant une aiguille, présente un risque minime d'infection ou d'hématome. Elle sera pratiquée par le personnel soignant qualifié et expérimenté du centre d'antalgie qui prendra toutes les précautions d'hygiène et de sécurité nécessaire.
9	Autres possibilités de traitement Le médecin qui vous a adressé à l'étude vous conseillera sur les autres possibilités concernant votre traitement.
10	Découvertes La médecin-investigateur vous avisera pendant la durée de l'étude de toute nouvelle découverte susceptible d'influer sur les bénéfices de l'étude ou votre sécurité, et donc sur votre consentement à participer. Vous serez informé oralement et par écrit. Toute découverte survenant durant l'étude et pertinente pour votre santé vous sera communiquée. Les tests neuropsychologiques permettant d'évaluer votre mémoire, vos capacités de réflexion et de prise de décision pourraient éventuellement détecter une anomalie auquel cas vous en serez informé(e) par la médecin responsable de l'étude. Les analyses du métabolisme et du cortisol que nous pratiquons ont une valeur sur une population. Ils ne permettent pas de détecter des anomalies pour un individu donné. Les électrocardiogrammes ne visent pas la détection d'une maladie cardiaque.
11	Confidentialité des données et des échantillons Nous respectons toutes les dispositions légales relatives à la protection des données. Pour les besoins de l'étude, nous enregistrerons certaines données personnelles et médicales. Seul un nombre limité de chercheurs autorisés peuvent consulter vos données sous une forme non codée, et exclusivement afin de pouvoir accomplir des tâches nécessaires au déroulement du projet. Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque manière que ce soit sont tenues au secret professionnel. Les données recueillies à des fins de recherche sont codées lors de leur collecte. Le codage signifie que toutes les données permettant de vous identifier (p. ex. le nom, la date de naissance, etc.) sont remplacées par un code, de sorte que les personnes ne

	connaissant pas ce code ne peuvent pas lier ces données à votre personne. Le code est maintenu dans un fichier protégé sur le serveur de l'hôpital. Les données collectées peuvent éventuellement être transmises à d'autres chercheurs de manière anonymisée (cela veut dire qu'on enlève tous les détails qui pourraient permettre de remonter à vous). Vous avez à tout moment le droit de consulter vos données. Les données relatives à l'étude seront archivées et conservées dans une armoire sécurisée au centre d'antalgie du CHUV pendant 10 ans. Avec votre accord, vos échantillons de salive et de sang pourront être réutilisés sous forme anonymisée (cela veut dire qu'on ne peut pas remonter à vous) dans d'autres projets de recherche futurs. Pour cette réutilisation, nous vous prions de signer un consentement séparé à la fin de cette feuille d'information. En cas de refus, les échantillons seront jetés après les analyses prévues pour l'étude. Durant son déroulement, l'étude peut faire l'objet d'inspections. Celles-ci peuvent être effectuées par la commission d'éthique qui s'est chargée de son contrôle initial et l'a autorisé. Il se peut que le médecin-investigateur doive communiquer vos données personnelles et médicales pour les besoins de ces inspections.
12	Retrait de l'étude Vous pouvez à tout moment vous retirer de l'étude si vous le souhaitez. Les données médicales et le matériel biologique recueillis jusque-là seront tout de même analysés, ceci afin de ne pas compromettre la valeur de l'étude dans son ensemble. Nous détruirons votre matériel biologique après exploitation et conserverons vos données médicales conformément au droit applicable.
13	Compensation des participants A votre demande, vous pourrez être compensé à pour vos déplacements pour chacune des deux séances de bilan, sur présentation d'un titre de transport utilisé ou sur la base d'une indemnisation au kilomètre (0.70CHF/km) en cas de transport en voiture, avec un calcul entre votre lieu de résidence et le CHUV. L'indemnisation sera effectuée par virement bancaire.
14	Réparation des dommages subis En cas de dommage éventuel, causés aux participants dans le cadre de l'étude, le CHUV répondra de ces derniers en sa qualité de promoteur, conformément aux dispositions légales applicables.
15	Financement de l'étude L'étude est financée par des fonds facultaires (Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne), des fonds du service d'Anesthésiologie, ainsi que par des fonds de la Fondation Mercier pour la Science. Les frais de l'hypnose et du placebo sont à la charge du promoteur, dans les deux phases de l'étude. Le traitement standard est à la charge du patient et/ou de sa caisse maladie, de la même manière qu'avant et après la participation à l'étude. Ni vous, ni votre caisse maladie n'aurez à supporter quelque frais supplémentaires que ce soit découlant de votre participation à l'étude.
16	Interlocuteur(s) Vous pouvez à tout moment poser toutes vos questions et demander toutes les précisions nécessaires à la personne suivante : Dre Chantal Berna-Renella, Cheffe de clinique adjointe du Centre d'antalgie, Service d'anesthésiologie ; Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Tel. 079 556 47 44

- 1.Carvalho, C., et al., Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*, 2016. 157(12): p. 2766-2772.
- 2.Kam-Hansen, S., et al., Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*, 2014. 6(218): p. 218ra5.
- 3.Kaptchuk, T.J., et al., Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, 2010. 5(12): p. e15591.

Déclaration de consentement écrite pour la participation à un projet de recherche

Veuillez lire attentivement ce formulaire. N'hésitez pas à poser des questions lorsque vous ne comprenez pas quelque chose ou que vous souhaitez avoir des précisions.

Numéro BASEC de l'étude:	
Titre de l'étude :	Une étude randomisée contrôlée de l'efficacité de l'hypnose vs. un traitement placebo ouvert pour des douleurs neuropathiques chroniques avec une investigation de dysfonctions neurocognitives comme facteurs de maintien et cibles thérapeutiques.
Institution responsable :	Centre d'Antalgie, Service d'Anesthésiologie, CHUV, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne.
Lieu de réalisation de l'étude:	Centre d'Antalgie du CHUV, BH06, Lausanne
Médecin-investigateur du projet sur le site :	Dre Chantal Berna Renella
Participant / participante : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) : Date de naissance :	☐ femme ☐ homme

- Je déclare avoir été informé, par le collaborateur de recherche soussigné, impliqué dans l'étude, oralement et par écrit, des objectifs et du déroulement de l'étude ainsi que des effets présumés, des avantages, des inconvénients possibles et des risques éventuels.
- Je prends part à cette étude de façon volontaire et j'accepte le contenu de la feuille d'information qui m'a été remise sur l'étude précitée. J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation à l'étude. Je conserve la feuille d'information et reçois une copie de ma déclaration de consentement écrite.
- J'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à l'étude.
- J'accepte que les spécialistes compétents du promoteur de l'étude, de la Commission d'éthique compétente, puissent consulter mes données brutes afin de procéder à des contrôles, à condition toutefois que la confidentialité de ces données soit strictement assurée.
- Je serai informé des découvertes ayant une incidence directe sur ma santé. Je peux, à tout moment et sans avoir à me justifier, révoquer mon consentement à participer à l'étude, sans que cela n'ait de répercussion défavorable sur la suite de ma prise en charge. Les données médicales et le matériel biologique (échantillons de sang et salive) qui ont été recueillis jusqu'à présent seront cependant analysés.
- Je sais que mes données personnelles (et échantillons biologiques) peuvent être transmises / transmis à des fins de recherche dans le cadre de ce projet uniquement et sous une forme codée.
- Je suis informé qu'en cas de dommages éventuels causés aux participants dans le cadre de l'étude, le CHUV répondra de ces derniers en sa qualité de promoteurs conformément aux dispositions légales applicables.
- Je suis conscient que les obligations mentionnées dans la feuille d'information destinée aux participants doivent être respectées pendant toute la durée de l'étude. La direction de l'étude peut m'en exclure à tout moment dans l'intérêt de ma santé.

Lieu, date	Signature du participant / de la participante
------------	---

Attestation du collaborateur de recherche : Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée de l'étude. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec ce projet conformément au droit en vigueur. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation du projet, d'éléments susceptibles d'influer sur le consentement du participant / de la participante à prendre part au projet, je m'engage en l'en informer immédiatement.

Lieu, date	Nom et prénom du collaborateur de recherche en caractères d'imprimerie. Signature du collaborateur de recherche
------------	--

Déclaration de consentement écrite pour la réutilisation d'échantillons biologiques

Participant / participante :

(nom et prénom en caractères d'imprimerie) :

Date de naissance :

☐ femme

☐ homme

J'accepte que mon matériel biologique puisse être réutilisé à des fins de recherche médicale. Cela signifie que le matériel biologique sera conservé dans une biobanque et ultérieurement exploité pour une durée indéfinie dans le cadre de futurs projets de recherche. Le présent consentement a une durée de validité illimitée.

Je sais que mon matériel biologique est conservé sous forme anonymisée. Le matériel biologique peut être envoyé à des fins d'analyse à une autre biobanque située en Suisse ou à l'étranger, à condition qu'elle obéisse à des normes et exigences au moins équivalentes aux normes et exigences suisses. Toutes les dispositions légales relatives à la protection des données sont respectées.

Je donne mon accord de façon volontaire et je peux à tout moment revenir sur ma décision. Je dois simplement en informer le collaborateur de recherche et je n'ai pas à justifier ma décision. Le matériel biologique déjà collecté est anonymisé, il ne sera donc pas possible de le retrouver pour le détruire.

Généralement, le matériel biologique est exploité de manière globale et les résultats sont publiés de manière synthétique. Au vu de l'anonymisation, aucun lien entre celles-ci et vous ne pourra être établi.

Je renonce à tout droit d'exploitation commerciale sur le matériel biologique qui m'a été prélevé.

Lieu, date	Signature du participant / de la participante
Attestation du collaborateur de recherche: Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée de la réutilisation de échantillons biologiques	
Lieu, date	Nom et prénom du collaborateur de recherche assurant l'information aux participants en caractères d'imprimerie.
	Signature du collaborateur de recherche