

AMENDEMENT au protocole ABOS

«Influence du statut pondéral et glycémique sur l'expression génique tissulaire»

Date de version du protocole avant l'amendement :

Investigateur principal : Pr. François Pattou

Promoteur : CHRU de Lille

Réf : « CP 06/49 »

Description de l'étude « ABOS » (dépliant d'information scientifique joint au dossier, annexe 1)

ABOS (Atlas Biologique de l'Obésité sévère) est une étude longitudinale débutée en 2006 au CHRU de Lille pour explorer les conséquences métaboliques de la chirurgie bariatrique.

L'un des objectifs secondaires est la constitution au CHRU de Lille d'une collection d'échantillons biologiques destinée à la recherche sur l'obésité et/ou le diabète. L'objectif de cette collection est d'étudier l'influence des caractéristiques phénotypiques sur l'expression génique des tissus impliqués dans le métabolisme glucidique et/ou lipidique, et l'identification des meilleurs gènes candidats impliqués dans l'obésité et le diabète chez l'homme.

En mai 2012, on compte 720 patients inclus, dont des patients obèses normo glycémiques, des patients intolérants au glucose, des patients présentant un diabète de type 2 et des patients non-obèses, non diabétiques (groupe contrôle).

Les résultats de l'étude ABOS nous ont déjà permis de montrer le rôle central joué par l'insulino-résistance dans le développement et la régression de la stéatose hépatique chez les patients obèses et /ou diabétiques (Pattou Gastroenterology 2006, Pattou Gastroenterology 2009). Le faible nombre de perdus de vue au sein de cette population a été confirmé par une étude récente basée sur le suivi longitudinal à 5 ans de 140 des 143 premiers patients opérés (Caiazzo et al BJS 2010). Cette cohorte parfaitement phénotypée a également contribué à l'identification de plusieurs déterminants génétiques du DT2 (Diabetes 55:2903-8 2006) et de l'obésité (Nat Genet 41:157-9 2009, Nature 463:671-5 2010). La qualité des échantillons biologiques, y compris tissulaires, de la collection ABOS a déjà été confirmée dans le cadre de plusieurs projets de recherche académiques et/ou industriels

Par ailleurs, cette cohorte joue un rôle important dans le programme européen IMI-DIRECT (**D**iabetes **R**Esearch on patient **S**traTification - Development of personalized medicine approaches in diabetes) dont l'objectif principal est le développement de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques ciblant le diabète de type 2. Issu d'une collaboration entre le Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne du CHRU de Lille, des Universités Européennes de renommée et des grands laboratoires pharmaceutiques (Sanofi, NOVO, ELI LILLY, Novartis Pharma, Servier), le programme de recherche IMI-DIRECT a pour objectif principal d'identifier de nouveaux biomarqueurs de diagnostic du diabète et de dégager de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prise en charge du patient diabétique. Pour atteindre cet objectif, le programme fait appel à diverses collections d'échantillons biologiques déjà constituées ou en cours de constitution, dont celle issue du protocole clinique ABOS. Dans le cadre cette collaboration, des études génétiques, protéomiques, métabolomiques seront réalisées sur les échantillons des patients inclus dans la collection ABOS afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs de diagnostic.

Les données propres à l'étude seront récoltées sur un formulaire papier de recueil de données (CRF ABOS) et transcrites de façon sécurisée sur la base de données IMI-DIRECT. Ces informations seront uniquement identifiables par un numéro propre à l'étude. Cette base de données sécurisée sera stockée au sein d'un entrepôt de données européen. L'accès à la base sera strictement réglementé, et limité aux membres du consortium DIRECT (comprenant les organisations publiques et de l'EFPIA), afin de traiter les problématiques de recherche liées à la réponse métabolique à la chirurgie bariatrique.

ABOS

A la fin du projet IMI-DIRECT, toutes les données biochimiques et génomiques générées durant l'étude seront fournies à un entrepôt de données sécurisé à accès réglementé, tel que l'European Genome-Phenome Archive (EGA). Cette base de données a été établie par l'European Bioinformatics Institute (EBI) afin de partager les données avec la communauté scientifique. L'accès aux données sera géré sous la surveillance d'un comité indépendant d'accès aux données. Ce comité autorisera uniquement les demandes de chercheurs qualifiés, ayant signé un accord légal de transfert de données, les engageant à : a) utiliser uniquement les données à des fins de recherche ; b) protéger la confidentialité des données ; c) sécuriser les données ; d) ne pas tenter d'identifier les sujets participant à l'étude, dont les données ont été fournies ; e) ne pas redistribuer les données ou sous-parties ou dérivées pouvant être utilisées pour identifier les participants à l'étude. Afin que les données soient exploitées au mieux, des données phénotypiques liées au génotype pourront également être disponibles via l'EGA en supplément des données de séquençage. Elles feront partie du modèle final.

Analyse et stockage des échantillons dans le projet IMI-Direct

Tous les échantillons seront traités et stockés dans un laboratoire central géré par le Peninsula NIHR Clinical Research Facility du Royal Devon & Exeter Foundation Trust. Les échantillons seront distribués aux partenaires du projet DIRECT pour des analyses liées au risque ou à la progression du diabète, à la réponse métabolique à la chirurgie bariatrique, et aux autres médicaments et physiopathologie de la cellule beta dans le diabète. A la fin du projet, une fois que le consortium DIRECT aura terminé toutes les analyses, les échantillons restants seront stockés sous la licence Human Tissue Authority (HTA) du Devon & Exeter Foundation Trust. L'utilisation postérieure des échantillons au-delà des compétences du consortium DIRECT sera assujettie à autorisation éthique individuelle.

Des tests seront effectués sur les échantillons afin d'étudier les mécanismes de réponse à la chirurgie bariatrique, et de lier les résultats d'autres études sur la progression ou l'étiologie du diabète, avec entre autres, l'étude des sécrétions d'insuline et de GLP-1 en réponse à un repas-test, des études génétiques, dont séquençage du génome entier, des études d'expression de l'ARN, et des études protéomique et métabolomique.

Amendement n°: le 24/05/2012

Modifications du protocole demandées par cet amendement :

Enrichissement de la collection par des prélèvements sanguins réalisés durant un repas test standardisé avant et à 3 mois après l'opération, lors de suivis habituels des patients obèses

Justification scientifique

Le gastric bypass améliore le diabète de type 2 dans 80 à 98% des cas des patients obèses diabétiques. Cette amélioration apparaît très tôt après l'opération avant qu'une perte significative de poids n'ait été observée (Laferrère B, *Diabetes Care* 2012, Laferrère B *Sci Transl Med* 2011). La physiologie de cette amélioration précoce du diabète reste non élucidée, toutefois, le mécanisme le plus étudié est celui des modifications de l'axe entéro-insulinique. Cet axe a comme médiateurs des hormones gluco-incrélines GIP et GLP-1, qui relie l'intestin aux cellules beta des îlots de Langerhans (Laferrère B, *Endocrine* 2011).

Nous avons observé dans notre modèle de gastric bypass réalisé chez des patients atteints d'obésité, une élévation très significative de la sécrétion de GLP-1 après stimulation suite à un repas. Il apparaît cependant, aux vues de la littérature, que les taux de GLP-1 mesurés sont dépendants du repas test ingéré, mais également de l'activité DPP4 plasmatique, qui clive les incrélines GIP et GLP-1. Cette activité DPP4 semble augmentée chez les personnes obèses diminuant ainsi le taux de GLP1 mesuré (Richard D, *JCEM*, 2009).

Le repas-test standardisé est une méthode de référence pour évaluer et acquérir des données fondamentales sur les différents paramètres (temporels ou quantitatifs) de la sécrétion d'insuline, C-peptide ou d'incrétines. Cette méthode est reproductible facilement, et sa capacité à évaluer la

ABOS

sensibilité et la sécrétion d'insuline a été validée dans plusieurs études cliniques (Owens DR, *Diabetes Care* 2000, Steil GM, *Diabetes* 2004).

Il apparaît donc nécessaire de réaliser des repas test sur des sujets obèses avant et précocement après l'opération pour comparer les résultats obtenus issus d'un même patient, très tôt après l'opération avant qu'une perte significative de poids n'ait été observée.

La collection ABOS sera enrichie par des prélèvements sanguins réalisés durant un repas test standardisé avant et à 3 mois après l'opération, lors de suivis habituels des patients obèses. Des comparaisons des échantillons issus d'un même patient à différents stades d'évolution ou de régression dans la pathologie pourront ainsi être réalisées. Ces données permettraient une meilleure caractérisation phénotypique des patients dont le diabète régresse ainsi qu'une amélioration de leur prise en charge thérapeutique après chirurgie bariatrique. Dans ce contexte de suivi longitudinal, il serait donc possible d'éliminer le paramètre le plus critique de toute étude sur matériel humain, à savoir la variabilité interindividuelle. La puissance statistique de l'analyse est alors renforcée, ce qui permet de réduire le nombre de patients à inclure.

Repas test

Le repas sera composé de 250 ml de boisson lactée Fortisip® Nutricia (18.4g de glucides per 100 ml) et sera ingéré en 2-5 minutes

Des prises de sang seront réalisées avant (T0/à jeun) et suite au repas standardisé Fortisip® à différents temps (T30, T60, T90, T120 minutes).

Pour éviter les ponctions multiples, un cathéter sera posé afin d'effectuer les prélèvements à chaque temps.

L'HbA1c et la fructosamine seront dosés à T0.

La glycémie, l'insuline, le C-peptide, la Pro-insuline, la ghrelina, le GLP-1, le GIP et le glucagon seront dosés à tous les temps.

La leptine sera dosée à T0 et T120.

Des prélèvements sanguins seront réalisés à T0 (1 tube de 4 ml, 4 tubes de 2 ml, 7 tubes de 4 ml), T30 (1 tube de 4 ml, 2 tubes de 2 ml, 6 tubes de 4 ml), T60 (1 tube EDTA de 4 ml, 2 tubes de 2 ml, 6 tubes de 4 ml), T90 (1 tube EDTA de 4 ml, 2 tubes de 2 ml, 6 tubes de 4 ml), T120(1 tube de 4 ml, 2 tubes de 2 ml, 7 tubes de 4 ml).

Total/ repas test : 172 ml

Les prélèvements seront réalisés dans le service de chirurgie et transportés après la 120^{ème} dans de la glace, au Centre de Ressources Biologiques de Lille (CRB).

Un suivi clinique et biologique est déjà réalisé dans le cadre de soins courants des patients obèses lors des visites de suivis habituels à 3 mois.

Centre de Ressources Biologiques

Au CRB, les échantillons sont pris en charge immédiatement par un technicien, qui vérifie le nombre des échantillons, leur étiquetage et leurs conditions de transport. Les échantillons sont centrifugés et ensuite stockés dans les congélateurs à -80°.

Grâce aux procédures déjà mises en œuvre, le CIC/CRB garantira le stockage des échantillons et leur gestion (référencement, traçabilité des entrées, sorties ou réintégration, incidents, acheminement) dans les conditions optimales réglementaires et de contrôle qualité

La gestion des échantillons « ABOS » se fera en conformité avec le règlement d'accès à la collection « ABOS » concernant les modalités d'accès et d'utilisation de la Collection ABOS, version du 10 mai 2011 (annexe 2)

LETTRE D'INFORMATION pour les patients des groupes 1, 2 et 3 qui acceptent le repas test standardisé et les prélèvements de sang supplémentaires dans le cadre de repas test lors des visites préopératoire et de suivi à 3 mois

Etude : ABOS/ DIABOMICS

Monsieur, Madame, Mademoiselle,

Nous vous proposons de participer à une étude dont le but est de mieux comprendre les causes du diabète et/ou de l'obésité avec en particulier l'étude des interactions entre le terrain génétique et les anomalies biologiques qui s'associent ou qui conduisent au développement de ces pathologies. Dans le même temps que l'intervention chirurgicale actuellement prévue, en plus des données cliniques habituellement recueillies, nous vous proposons de pouvoir prélever de petits échantillons de tissus (graisse, muscle et foie) dont l'analyse pourrait permettre de mieux comprendre les causes de l'obésité et/ou du diabète et à plus long terme de développer de nouveaux traitements.

L'étude se déroulera de la façon suivante :

Si vous acceptez de participer à l'étude, les données cliniques vous concernant et les résultats biologiques recueillis lors du bilan pré-opératoire seront enregistrés dans un document prévu à cet effet puis rassemblés dans un fichier informatique. En raison de différences importantes dans la diversité génétique et la fréquence de polymorphismes en fonction de l'ethnie, l'origine géographique et ethnique des participants qui est donc essentielle dans les études génétiques, sera relevée et n'a évidemment aucun lien avec une ségrégation "raciale".

L'ensemble des informations vous concernant resteront cependant strictement confidentielles.

Au cours de l'intervention, le chirurgien prélèvera de petits fragments (un gramme environ) des tissus suivants :

- Muscle de la paroi abdominale prélevé au niveau de l'orifice d'incision chirurgicale (un gramme environ)
- Graisse sous cutanée prélevée au niveau de l'orifice d'incision (entre 1 et 5 grammes)
- Graisse intra-abdominale prélevée à proximité du tube digestif dans le grand épiploon (entre 1 et 5 grammes)
- Foie prélevé dans le lobe gauche (un gramme environ)
- Intestin (2-3 cm) chez les patients bénéficiant d'un gastrique by-pass

Ces prélèvements qui ne prendront que quelques minutes ne modifient ni l'indication ni le déroulement habituel de l'intervention chirurgicale qui reste nécessaire quelle que soit votre décision par rapport à votre participation à l'étude. D'autre part, ces prélèvements ne nécessitent aucune incision supplémentaire. Le prélèvement d'intestin grêle est réalisé habituellement dans le cadre de la technique chirurgicale de gastrique by-pass pratiqué dans le service. Dans le cadre de cette technique, il est nécessaire de réséquer le cul de sac d'intestin grêle correspondant à un segment de 2 à 3 cm.

Afin de compléter l'étude des gènes éventuellement impliqués dans le diabète et l'obésité, 65 ml de sang seront également prélevés au moment de l'anesthésie.

A l'occasion des visites habituelles de suivi de 1 mois, 3 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans, un prélèvement supplémentaire de 45ml de sang sera réalisé dans le cadre de cette étude.

Les risques encourus sont ceux liés à la ponction veineuse, à l'anesthésie et/ou à l'intervention chirurgicale. Plus précisément, la biopsie du foie est un geste habituellement réalisé pour l'ensemble des patients opérés dans le cadre de leur obésité sans qu'aucune complication n'ait été rapportée à ce jour.

ABOS

Avant l'opération et à l'occasion des visites habituelles de suivi à 1 mois, 3 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans, un prélèvement d'urine (100ml) sera réalisé dans le cadre de cette étude. Un prélèvement de selle (1g) sera également effectué avant l'intervention, à 1 an et à 5 ans.

En plus de suivi habituel, lors des bilans préopératoires et à 3 mois après votre opération, nous vous proposons une évaluation supplémentaire par un repas test standardisé constitué de 250 ml (un grand verre) de boisson lactée nommée Fortisip®

L'examen se fait à jeun le matin. Pendant les 2 jours qui précèdent le repas test, il vous est demandé de ne pas consommer d'alcool et de ne pas faire d'exercice physique important.

Vous buvez en 2 à 5 minutes cette solution lactée faite avec 18.4 grammes de sucre par 100 ml. Des prises de sang seront réalisées avant (T0) et suite à la boisson lactée Fortisip® à différents temps (T30, T60, T90, T120 minutes). Au total 172 ml de sang vous seront prélevés par repas. Pour éviter les ponctions multiples, un cathéter sera posé afin d'effectuer les prélèvements à chaque temps. La glycémie, l'insuline et des hormones digestives seront dosées à tous les temps. Leur analyse pourrait permettre de mieux comprendre les causes de l'obésité et/ou du diabète et à plus long terme de développer de nouveaux traitements.

Les échantillons de tissus, dérivés sanguins, urine et selle seront conservés au Centre d'Investigation Clinique / Centre de Ressources Biologiques du CHRU de Lille en vu d'analyses ultérieures. L'analyse de ces tissus consistera principalement à évaluer les produits de l'expression des gènes comme par exemple certaines protéines qui seraient anormales ou plus souvent associées au développement du diabète et/ou à l'obésité. Ces différentes mesures pourraient permettre de repérer les meilleurs marqueurs de l'évolution de ces maladies et peut être devenir plus tard la cible de nouveaux traitements. Les prélèvements ne feront pas l'objet d'activités commerciales mais les résultats de la recherche pourront éventuellement être valorisés.

En fonction de l'évolution des connaissances, des analyses complémentaires pourront être réalisées sur ces tissus qui seront conservés jusqu'à épuisement des échantillons ou pendant une durée maximale de 10 ans.

L'étude ABOS est associée au projet européen IMI-DIRECT (**DI**abetes **RE**search on Patient **Str**atification - Development of Personalized Medicine Approches in Diabetes) dont le but est de mieux comprendre le diabète et de trouver des nouveaux médicaments. Ce projet est menée par un large groupe de médecins et chercheurs européens, hospitaliers et universitaires, au sein d'un consortium incluant un grand nombre d'entreprises de l'industrie pharmaceutique. Aucun de ces groupes n'aura accès à votre nom, votre adresse ou votre date de naissance. Vos données anonymisées seront stockées dans des ordinateurs hautement sécurisés, dans différents pays, dont le Danemark. Vos données et tissus seront accessibles par des membres du consortium et par des membres approuvés de la communauté scientifique, après autorisation d'un comité d'accès aux données, qui s'assurera que toute utilisation des données et des échantillons sera à but de recherche scientifique, et que la sécurité et la confidentialité seront maintenues. A la fin du projet, une fois que le consortium DIRECT aura terminé toutes les analyses, les échantillons restants seront stockés au Peninsula NIHR Clinical Research Facility du Devon & Exeter Foundation Trust. L'utilisation postérieure des échantillons au-delà des compétences du consortium DIRECT sera assujettie à autorisation éthique individuelle.

Quels que soient les partenaires impliqués dans ces travaux de recherche (laboratoires de recherche publiques ou privés), votre anonymat sera totalement préservé.

Aucune recherche en dehors du diabète et/ou de l'obésité ne pourra être réalisée sur ces prélèvements sans l'obtention d'un nouveau consentement de votre part.

Vous n'aurez aucune charge financière supplémentaire à supporter en raison du protocole.

Vous gardez le droit d'arrêter à tout moment votre participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité et sans que cela porte atteinte à la qualité des soins qui vous seront dispensés,

ABOS

en informant le Pr Pattou et le Pr Libersa, gestionnaire des échantillons. Les données liées à la recherche vous concernant ainsi que vos échantillons seront détruits.

La période de votre participation à l'étude est de 5 ans, mais la période pendant laquelle vous ne pourrez pas être inclus dans une autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct ou susceptible d'interférer avec celle ci sera de 72h.

Les résultats de ces recherches pourront vous être communiqués de manière globale mais vous ne pourrez pas avoir accès aux résultats qui vous concerne directement.

Bien sur, vous resterez libre d'arrêter votre participation à tout moment, ce qui ne changera pas les modalités de votre prise en charge dans le cadre de l'intervention chirurgicale qui était prévue.

Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Lille a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 04/04/2006.

Fait à, le

Le .../.../.....

Nom et Signature de l'investigateur

Le .../.../.....

Nom et Signature du Volontaire

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT pour les patients des groupes 1, 2 et 3 avec repas tests standardisés

Participation à une recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION (1)

- Mr, Mme, Melle Nom

 Prénom

 Adresse

- Le Dr François Pattou, médecin investigateur, m'a proposé de participer à une recherche organisée par le CHRU de Lille et destinée à mieux connaître les déterminants de l'obésité et du diabète.

- Il m'a clairement été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche et que cela ne modifierait pas ma prise en charge, notamment l'intervention chirurgicale actuellement prévue.

- J'ai reçu une information écrite et orale précisant les modalités de déroulement de cette étude clinique et exposant les éléments suivants :

Le but de la recherche est l'étude des liens entre le diabète et/ou l'obésité et l'existence de modifications biologiques dans différents tissus (graisse, foie, intestin et muscle), en particulier le rôle des gènes impliqués dans ces pathologies.

Les prélèvements des différents tissus seront réalisés à l'occasion d'une intervention chirurgicale prévue en raison de ma pathologie (chirurgie de l'obésité, cholécystectomie, chirurgie de la paroi abdominale). Ces prélèvements ne modifieront pas le déroulement habituel de l'intervention. Un prélèvement sanguin de 65 ml sera aussi réalisé au moment de l'anesthésie et des prélèvements supplémentaires de 45 ml seront réalisés à l'occasion des visites de suivi à 1 mois, 3 mois, 1an, 2ans et 5 ans.

Les prélèvements seront effectués aux sites d'incision chirurgicale (tissu sous-cutanée, paroi musculaire, intestin grêle chez les patients bénéficiant d'un gaqstric by-pass) ou de biopsie (foie) sans aucune incision cutanée supplémentaire.

Les risques prévisibles sont ceux liés à la ponction veineuse, à l'anesthésie et/ou à l'intervention chirurgicale.

Avant l'opération et à l'occasion des visites habituelles de suivi à 1 mois, 3 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans, un prélèvement d'urine sera réalisé dans le cadre de cette étude. Un prélèvement de selle sera également effectué avant l'intervention, à 1 an et à 5 ans.

Un repas standardise (boisson lactée) et des prélèvements supplémentaires de sang seront aussi réalisés lors des bilans préopératoire et à 3 mois après votre opération.

- J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la note d'information. Ces questions ont fait l'objet de réponses claires et précises.

- J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

- J'ai été informé que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CCPPRB de Lille a rendu un AVIS FAVORABLE en date du 04/04/2006 pour la réalisation de cette recherche.

- La cession des échantillons biologiques pourra être envisagée selon la réglementation en vigueur.

- Les informations et données que je fournis à mon sujet seront stockées sans limite de date sur des bases de données électroniques, et pourront être accessibles aux chercheurs membres du consortium DIRECT, incluant des entreprises pharmaceutiques, et des membres de la communauté scientifique. Ces informations n'incluront pas mon nom, mon numéro de sécurité sociale, ni mon adresse.

J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite ci-dessus

ABOS

Cette recherche implique qu'un examen des caractéristiques génétiques sera effectué sur mes prélèvements ; ainsi, j'accepte de mon plein gré que l'étude des gènes éventuellement impliqués dans le diabète et l'obésité soit effectués sur mes prélèvements et que mon échantillon d'ADN soit stocké. Cela permettra que d'autres analyses soient faites dans le futur sur d'autres gènes éventuellement impliqués dans le diabète et l'obésité

- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de leurs responsabilités et je conserve tous les droits garantis par la loi.
- Je précise que je bénéficie d'un régime de Sécurité Sociale.
- La période de ma participation à l'étude est de 5 ans et je ne pourrais pas être sujet d'une autre recherche pendant une période de 72h à partir de la date de signature du consentement.
- Je certifie ne pas avoir dissimulé mes traitements actuels et antérieurs, ma participation à des essais antérieurs, mon dernier don de sang éventuel.
- Je suis conscient que je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité et sans que cela porte atteinte à la qualité des soins qui me sont dispensés. J'en informerai alors le Docteur François Pattou. Les données me concernant ainsi que les prélèvements seront alors détruits.
- J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée.
- Toutes les données et informations qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Docteur François Pattou et le cas échéant par un représentant des autorités de santé.
- Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur François Pattou au 03/20/44/42/73

Fait à

Le//

Nom et Signature de l'Investigateur
(ou du médecin qui le représente)

Le//

Nom et Signature de la personne sollicitée
précédée de la mention
" Lu et Approuvé "

Toutes les pages de ce document doivent être paraphées par la personne sollicitée et l'investigateur

1 Fait en trois exemplaires : un exemplaire est remis à la personne, deux exemplaires seront conservés sous la responsabilité de l'investigateur