

BMJ Open Assessing biomarkers of remission in female patients with anorexia nervosa (REMANO): a protocol for a prospective cohort study with a nested case-control study using clinical, neurocognitive, biological, genetic, epigenetic and neuroimaging markers in a French specialised inpatient unit

Philibert Duriez,^{1,2} Virginie Tolle,¹ Nicolas Ramoz,¹ Etienne Kimmel,² Sylvain Charron,^{3,4} Odile Viltart,^{1,5} Nicolas Lebrun,¹ Thierry Bienvenu,¹ Marie Fadigas,² Catherine Oppenheim,^{3,4} Philip Gorwood^{1,2}

To cite: Duriez P, Tolle V, Ramoz N, *et al.* Assessing biomarkers of remission in female patients with anorexia nervosa (REMANO): a protocol for a prospective cohort study with a nested case-control study using clinical, neurocognitive, biological, genetic, epigenetic and neuroimaging markers in a French specialised inpatient unit. *BMJ Open* 2024;**14**:e077260. doi:10.1136/bmjopen-2023-077260

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077260>).

Received 29 June 2023
Accepted 19 May 2024



© Author(s) (or their employer(s)) 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Philibert Duriez;
p.duriez@ghu-paris.fr

ABSTRACT

Background Anorexia nervosa (AN) is a severe psychiatric disorder associated with frequent relapses and variability in treatment responses. Previous literature suggested that such variability is influenced by premorbid vulnerabilities such as abnormalities of the reward system. Several factors may indicate these vulnerabilities, such as neurocognitive markers (tendency to favour delayed reward, poor cognitive flexibility, abnormal decision process), genetic and epigenetic markers, biological and hormonal markers, and physiological markers. The present study will aim to identify markers that can predict body mass index (BMI) stability 6 months after discharge. The secondary aim of this study will be focused on characterising the biological, genetic, epigenetic and neurocognitive markers of remission in AN.

Methods and analysis One hundred and twenty-five (n=125) female adult inpatients diagnosed with AN will be recruited and evaluated at three different times: at the beginning of hospitalisation, when discharged and 6 months later. Depending on the BMI at the third visit, patients will be split into two groups: stable remission (BMI $\geq$ 18.5 kg/m²) or unstable remission (BMI<18.5 kg/m²). One hundred (n=100) volunteers will be included as healthy controls.

Each visit will consist in self-reported inventories (measuring depression, anxiety, suicidal thoughts and feelings, eating disorders symptoms, exercise addiction and the presence of comorbidities), neurocognitive tasks (Delay Discounting Task, Trail-Making Test, Brixton Test and Slip-of-action Task), the collection of blood samples, the repeated collection of blood samples around a standard meal and MRI scans at rest and while resolving a delay discounting task.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ This is a prospective cohort study conducted in adult (age $\geq$ 18) women suffering from anorexia nervosa; they will be evaluated at the start and at discharge of an in-hospital treatment with intense refeeding to body mass index (BMI)>18.5 kg/m², and then again 6 months later. A group of healthy controls matched for sex and age will serve as a reference for all the tests in a nested case-control study.
- ⇒ A multidimensional approach will be used to identify markers that differentiate between stable and unstable remission: self-reported inventories, neurocognitive tasks, blood samples and structural and functional magnetic resonance imaging (MRI).
- ⇒ Limitations include that there is no consensus on the definition of remission and, in the present study, it is based only on BMI.
- ⇒ The group of patients only includes low-weight female adults.
- ⇒ Because of time and financial constraints, only small subgroups will undergo blood sampling around a meal (N=10 patients and 10 controls) or MRI (N=50 patients and 30 controls).

Analyses will mainly consist in comparing patients stabilised 6 months later and patients who relapsed during these 6 months.

Ethics and dissemination Investigators will ask all participants to give written informed consent prior to participation, and all data will be recorded anonymously. The study will be conducted according to ethics recommendations from the Helsinki declaration (World Medical Association, 2013). It was registered on clinicaltrials.gov on 25 August 2020 as 'Remission Factors

in Anorexia Nervosa (REMANO)', with the identifier NCT04560517 (for more details, see <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04560517>). The present article is based on the latest protocol version from 29 November 2019. The sponsor, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM, <https://www.inserm.fr/>), is an academic institution responsible for the monitoring of the study, with an audit planned on a yearly basis.

The results will be published after final analysis in the form of scientific articles in peer-reviewed journals and may be presented at national and international conferences.

Trial registration number [clinicaltrials.gov NCT04560517](https://clinicaltrials.gov/NCT04560517)

INTRODUCTION

Background and rationale

Anorexia nervosa (AN) is a complex psychiatric disorder with 1%–3% prevalence in the general population, and the highest mortality rate of psychiatric disorders.^{1–4} It is mainly characterised by severe and self-induced weight loss, refusal to maintain a minimum weight, body image distortion, and excessive fear of gaining weight.¹

Patients with AN are treated through different therapeutic approaches, such as family interventions,⁵ nutritional interventions, cognitive and behavioural therapy or interpersonal therapy,⁶ but the care provided to patients mainly relies on restoring a healthy body mass index (BMI) and reducing eating and weight symptoms.^{7,8} To this day, there is no consensus regarding the definition of remission in AN.⁹ However, relapses are frequent, as one patient out of two relapses in the year following hospitalisation.^{10–13}

Treatment response has a high variability between patients, and may be influenced by premorbid vulnerabilities,^{14,15} such as neurocognitive inefficiencies¹⁶ underlying AN symptoms. There is therefore a crucial unmet need to improve treatment for AN, through targeting the causes (the involved abnormal mechanisms) more than the consequences (abnormal weight). Investigations are necessary to identify remission markers and improve relapse prevention. Such markers could include:

1. *Neurocognitive markers* could be involved in the tendency of patients with AN to favour delayed reward, with an abnormal increased activity of the striatum and sensitivity to weight restoration.¹⁷ Using the Delay Discounting Task, previous studies showed a higher capacity of patients with AN to delay monetary rewards (4), probably related to the ability in AN to resist the drive to eat and wait in favour of a future weight loss.¹⁸ The use of a monetary paradigm (instead of a reward value of food) has the advantage of not being part of the AN diagnosis, which could help indicate that such abnormalities extend beyond eating-related symptoms.¹⁸ Impaired cognitive flexibility has also been highlighted as a core cognitive specificity of patients with AN^{18–24} and could also be understood as an abnormal decision process where habit-preferences ('stimulus-response') may be favoured compared with goal-directed choices ('action-outcome'),^{25–27} compulsivity being central to

AN.²⁸ There is furthermore direct evidence that the balance between goal-directed and habitual control in humans is dopamine-dependent.²⁹

2. *Genetic variants* in opioid and dopamine signalling are associated with different responsiveness to food rewards³⁰ and several genes (*DRD2*, *BDNF*, *COMT*) are known to be associated with AN.^{31–33} *Epigenetic factors* may also be involved.³⁴ For example, it was reported that genes coding for dopamine and glutamate are more methylated in patients with AN than in controls.³⁵
3. *Biological and hormonal markers*, such as ghrelin, have been showed to be associated with reward sensitivity³⁶ and are involved in the difficulty of patients with AN to perceive the reinforcing role of feeding.³⁷ Ghrelin is a hormone synthesised in the stomach designed to induce energetic deprivation and lead to food ingestion, and signalling for appetite control and energy balance.³⁸ Ghrelin acts via the growth hormone secretagogue receptor (GHSR).³⁹ Another hormone of interest produced in the liver and small intestine, liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP2), is an antagonist of GHSR and inhibits the major effects of ghrelin, including food intake.⁴⁰ Previous literature suggests that ghrelin may be increased and positively reinforced in AN, acting as a reward of food restriction and weight loss.^{36,41–45} Both acyl-ghrelin and deacyl-ghrelin may have an active role in the pathophysiology of AN.³⁶ Results of previous studies are heterogeneous regarding the normalisation of ghrelin during weight restoration,^{42,46–49} and few data are available in both the acute phase and during treatment.⁵⁰ Moreover, while the role of ghrelin as a biomarker in AN has been clearly established, its role as a potential indicator of treatment efficacy and recovery has yet to be fully investigated.⁵⁰ Due to the variability of ghrelin throughout the day, it appears necessary to allow dynamic and ecological investigation with multiple measures before and after the meal.
4. *Imaging*, through MRI, fMRI and diffusion tensor imaging (DTI), shows differences in the reward circuitry.⁵¹ For instance, when patients with AN need to make a food choice, compared with controls, there is a higher activity of the dorsal striatum⁵² and a lower capacity from the orbitofrontal cortex to modulate the accumbens.⁵¹

In regard to this literature, it appears that a multidimensional approach is needed to investigate the multiple factors underlying vulnerabilities such as reward abnormalities in AN. Apart from weight restoration, no biological marker to this day can be considered a remission marker, although relapse frequency in AN highlights the need to prioritise such investigations.⁵³

Objectives

The present prospective study primarily aims to identify factors which significantly differ between patients with stable clinical remission of AN (BMI still above

18.5 kg/m² at the 6 month follow-up) and patients with unstable remission (BMI below 18.5 kg/m² at the 6 month follow-up). More specifically, we expect that reward sensitivity, measured through the *Delay Discounting Task*, will be efficient to differentiate between patients with stable and unstable remission, and that stable patients will demonstrate a higher preference score for immediate (vs delayed) reward.

Characterising biological, genetic, epigenetic and brain markers of remission in AN will be the secondary aim of this study. More specifically, we aim to (1) highlight the endophenotypic nature of higher sensitivity to delayed reward in AN, (2) characterise the brain mechanism (through structural MRI, fMRI and DTI), and investigate how it can help differentiate stable from unstable patients, (3) characterise endocrine profiles (fasting and around a standard meal) before and after remission and investigate how it can help differentiate stable from unstable patients, (4) highlight correlations between genetic and epigenetic variants with metabolic markers before and after remission, and investigate how it can help differentiate stable from unstable patients.

METHODS

Trial design

This study is a monocentric prospective cohort study with a nested case–control study. The cohort study consists in comparing patients who are stable (BMI > 18.5 kg/m² 6 months after discharge) versus patients who relapsed during the 6 month follow-up (BMI < 18.5 kg/m²). The design includes a nested case–control study because, since it is not possible to obtain any data prior to the apparition of the disorder, it appeared necessary to include a control group in order to (1) estimate the expected values in the general population, (2) characterise the endophenotypic nature of reward abnormalities. This will help investigate if abnormalities highlighted in patients with AN are also persistent in stabilised patients or similar to individuals without AN.

Assessments occur at the beginning of hospitalisation, at the end of hospitalisation after complete weight recovery (ie, approximately 4 months later), and at follow-up during ambulatory care approximately 6 months after the end of hospitalisation.

Participants

Source population and eligibility criteria

One hundred and twenty-five (n=125) consecutive inpatients diagnosed with AN according to DSM-5 criteria will be recruited at GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte-Anne Hospital (Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale) in Paris. All patients will be recruited during a face-to-face interview with a psychiatrist with at least 5 years of experience in eating disorders. Inclusion criteria for patients are follows: (1) female, (2) fluent in French, (3) aged between 18 and 65 years old, (4) diagnosed for AN according to DSM-5 criteria, (5)

BMI < 18.5 kg/m², (6) affiliated to a social security scheme and (7) able to consent.

Patients will be evaluated three times during the protocol: at time 1, at the beginning of hospitalisation (see 2.2.2 for more details); then at time 2, when discharged (around 4 months later, when their BMI is normal, > 18.5) and at time 3, 6 months later (±15 days), to assign the status 'unstable' or 'stable' clinical remission depending on whether the BMI is below or above 18.5.

One hundred (n=100) volunteers will be included as healthy controls. Inclusion criteria are as follows: (1) female, (2) fluent in French, (3) age between 18 and 65 years old, (4) not corresponding to DSM-5 criteria for AN and (5) BMI between 18.5 and 25 kg/m².

Participants, both patients and controls, will be excluded for the following reasons: (1) lifetime schizophrenia, bipolar disorder or associated acute and unstable medical condition (eg, dyskalemia, cardiac, hepatic or renal dysfunction) which could impact cognitive functions or alter treatment efficacy, (2) physical or mental incapacity to sign an informed consent, (3) liberty-deprived subject (following judicial or administrative decision), (4) refusal to participate, (5) contraindication for fMRI, (6) pregnant or breast-feeding women. Participants lost to follow-up will also be excluded.

Recruitment

Patients

All patients diagnosed with AN in the eating disorder unit of the hospital and meeting the inclusion criteria are considered as potential participants. During patient admission, the psychiatrist in charge of the patient informs the study investigator who will meet and inform the patient during the first week of observation. An information form is given to the patient and, after a thinking delay, the patient can be included in the study and the first visit of the protocol can take place. All patients are informed that the participation to the study is not, in any case, obligatory and that their choice to participate or not participate will have no influence or repercussion on the care provided to them by the medical team.

Healthy participants (control group)

A poster campaign in different universities from the Parisian region (aimed at both students and staff members) and word of mouth around the hospital staff will be used to advertise the study. Potential volunteers can call the study investigator who will, after the individual's consent, use a five-question screening tool (the SCOFF test) to exclude the presence of an eating disorder. The participant decides if they would like to include the MRI and/or the endocrine dosage around a standard meal. Finally, the date of the first visit is decided with the participant, and the consent form and information form are addressed by email.

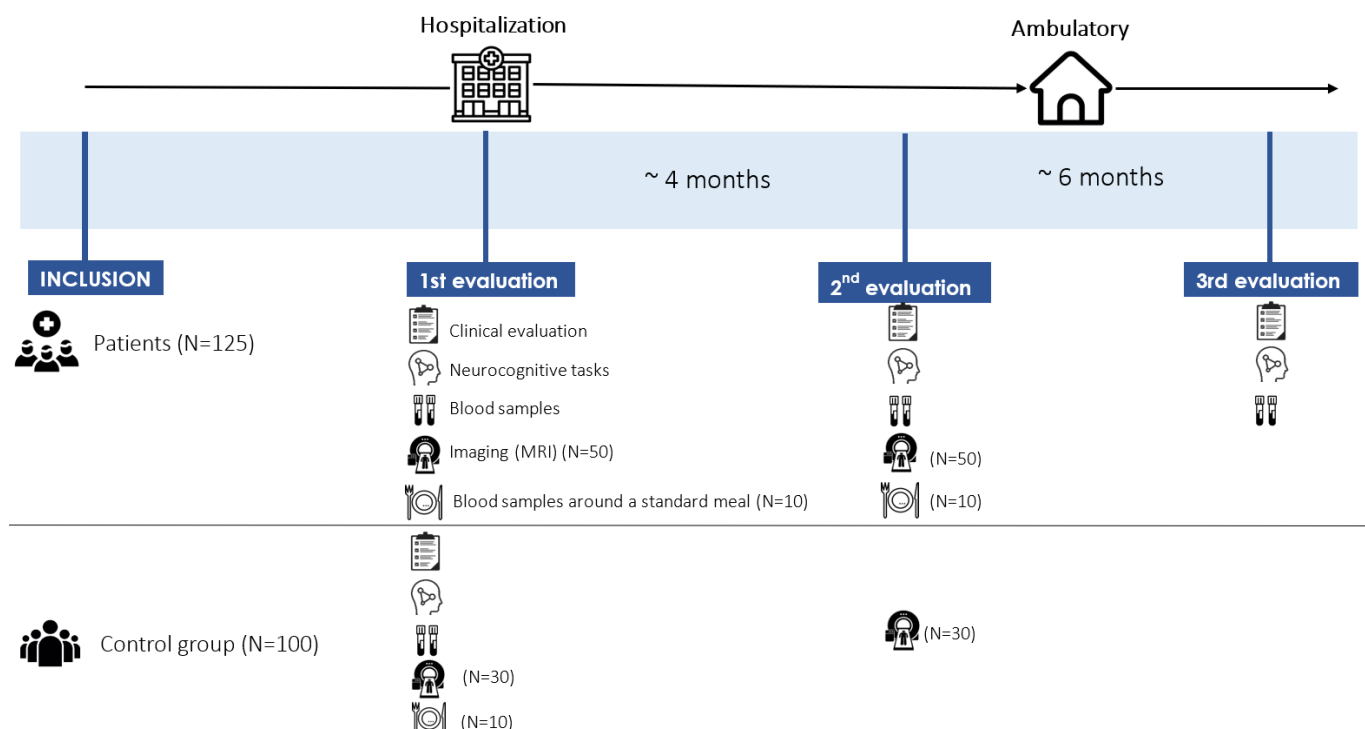


Figure 1 Overview of participants timeline and stages of evaluation.

Procedure

Protocol description

The protocol will include three visits for hospitalised patients (figure 1 and figure 2):

- **Visit 1:** patients are at the beginning of their hospitalisation ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$). Sociodemographic and clinical data will be collected through interview with a psychiatrist and inventories. A blood sample will be collected by a nurse, and participants will be asked to complete four neurocognitive tasks (the *Delay Discounting Task*, the *Brixton Test*, the *Trail-Making Test* and the *Slip-of-action Task*), always in the same order. Forty patients (the first to consent) will be seen for an MRI during which they will complete another *delay discounting task*. Among them, the first 10 patients to consent will be asked for repeated blood samples for endocrine dosage around a standard meal.
- **Visit 2:** approximately 4 months later, patients are at the end of their hospitalisation when their weight has been restored ($\text{BMI} > 18.5 \text{ kg/m}^2$). They will be asked to complete the same inventories and neurocognitive tasks. Those who were seen for an MRI and repeated blood samples around a standard meal will be asked to complete these evaluations a second time.
- **Visit 3:** 6 months after the end of their hospitalisation, ambulatory patients will be asked to come back to the hospital and will complete the same inventories and neurocognitive tasks.

Participation for subjects included in the control group will consist of a single visit involving the same research interventions as the patients for visit 1. Only the subgroup of 30 subjects participating in the MRI programme will be asked to undertake a second visit, approximately

3 months after visit 1, to repeat the imagery acquisition including the *Delay Discounting Task* inside the MRI.

A compensation of 30 euros will be paid to healthy controls for self-reported inventories, 60 euros for each evaluation including an MRI and 100 euros for repeated blood samples. For patients, while the first two visits take place during their hospitalisation, transportation allowance will be offered for the third visit.

Evaluation

Primary evaluation criteria

The main criterion of evaluation is the *Delay Discounting Task* (DDT) score from the second visit, allowing to predict the distinction between stable and unstable patients 6 months later (during the third visit).

In the DDT, subjects are presented with two options of various amounts of money available at different delays: a smaller amount of money but available within a shorter delay ('Smaller Sooner', SS), or a larger amount of money but available in a longer delay ('Larger Later', LL).

This task allows to measure the subjective value that a person perceives in a given reward depending on the delay. From the different choices, the discount rate k can be calculated. A smaller discount rate indicates a higher perceived value of a given reward and a higher tolerance to waiting. For more details, see online supplemental file S1.

Secondary evaluation criteria

The secondary evaluation criteria are the clinical, neurocognitive, structural imaging, biological, genetic and epigenetic markers of remission in AN detailed below. More specifically, we will compare between patients with

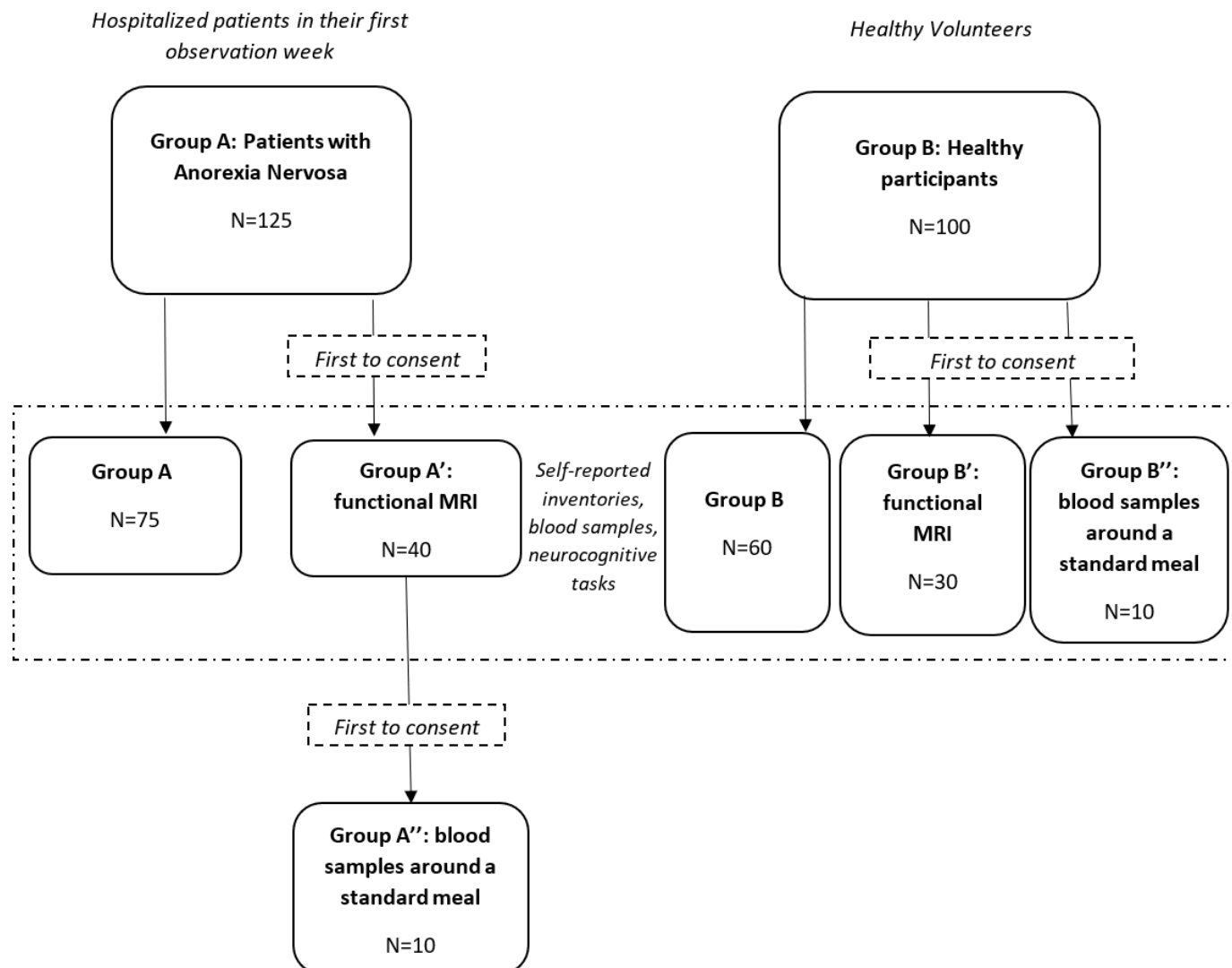


Figure 2 Overview of samples size and recruitment procedure.

stable and unstable remission the data obtained at baseline (visit 1), 4 months later (visit 2) and the evolution of the scores between the two visits.

Clinical markers

Sociodemographic data (age, educational level, working activity and familial history of eating disorder) and clinical data (age of onset of AN) will be assessed at time 1, while clinical traits will be systematically collected at each time of the protocol. This includes BMI, blood pressure and heart rate at rest. Eleven dimensions of eating disorders will be measured by the *Eating Disorder Inventory-2* (EDI-2).⁵⁴ Self-reported inventories will also be used to assess the levels of anxiety and depression (through the *Hospital Anxiety and Depression Scale*, or HADS⁵⁵), of physical activity (through the *Godin Leisure-Time exercise questionnaire*, or GLT⁵⁶) and exercise addiction (through the *Exercise Addiction Inventory*, or EAI⁵⁷), the presence and severity of obsessive-compulsive disorder (through the *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, or Y-BOCS^{58 59}), the comorbidity with Asperger syndrome (through the *Ritvo Autism Asperger Diagnostic Scale*, or RAADS⁶⁰) and

the experience of abuse and mistreatment (through the *Childhood Trauma Questionnaire*, or CTQ⁶¹).

Neurocognitive markers

1. Time specificities (capacity to delay reward) will be measured through the DDT, described above. In addition to the primary criterion, the DDT score of stabilised patients at the second visit and the DDT score of healthy patients at the third visit will help demonstrate the endophenotypic character of reward abnormalities.
2. Cognitive flexibility will be measured through the *Brixton test*^{62 63} and the *Trail-Making Test*.^{64 65} The number of errors is measured in the Brixton test, while response time is recorded in the trail making test. Previous research suggests that there exists no practice effect for these tests.^{66 67}
3. Reward-motivated versus habit-driven behavioural choices will be assessed by the *Slip-of-action Task* (SOAT),^{68 69} measuring the tendency to lose sight of a goal (goal/reward motivated choices) due to the activation of habitual responses (habit-driven choices). The SOAT has been previously proven reliable for

healthy participants^{70 71} and in clinical population.^{72–74} The task will be based on the one used in a previous protocol.²⁵ For more details, see online supplemental file S2.

4. Emotional reactivity will be tested through the measure of pupillary response to social, food and body image visual cues.

These cognitive tasks will be performed on computers (with MATLAB) under supervision of a trained neuropsychologist.

Brain imaging

A brain imaging session including DTI, structural and functional MRI will be conducted in the first 50 inpatients and 30 healthy controls to consent. It will take place in the imaging platform of Sainte-Anne hospital, before and after hospitalisation. A 3T MRI Canon scanner will be used with a specific antenna for brain imaging. The analysis will focus on regions of interest such as the striatum (accumbens, caudate and putamen) and the prefrontal cortex, and both anatomical and functional fronto-striatal connectivity will be measured.^{51 52}

For the *functional MRI*, the scanner has a stimulation system (screen and response button) allowing patients to perform a cognitive test (the DDT) while recording their brain activity (BOLD signal). *Structural MRI* will provide quantitative data regarding anatomy (such as brain volumes) and *DTI* will inform us on connectivity between the cortex and the striatum, and between the hypothalamus and the tegmental ventral area.

An adapted DDT compatible with functional MRI has been designed for the study by adapting the task from Van den Bos *et al* to patients with AN.^{75 76} Following a training phase (during which participants explore their preferences between the two options: *small amount, short delay* vs *large amount, long delay*), the amounts during the test phase will be generated in order to obtain an equiprobability of choices between SS and LL. For more details, see online supplemental file 1.

Genetic and epigenetic markers

A blood sample will be collected before and after hospitalisation to look for genes involved in motivation and reward pathway (dopaminergic receptors DRD1 to DRD5, transporters such as DAT1 and VGLUTs and enzymes such as DBH and COMT) and neurotrophic factors (such as BDNF and NTRK2) and pathways involved in hunger and satiety. Gene sequencing will be performed to characterise rare and common variants, and their frequencies will be compared according to clinical and biological specificities (within sample comparison) and to our sample of already collected patients and healthy controls. Epigenetic evaluation (such as BDNF gene methylation) will take place by analysing the variation differences before and after renutrition and between stabilised and non-stabilised (ie, relapses) patients 6 months after the end of hospitalisation.

Biological markers

In addition to genetic and epigenetic markers, the blood sample will also be used to measure total, acyl and desacyl ghrelin plasma levels at each of the three visits. The evolution will be compared between patients with stable and unstable remission.

Among patients who have been seen for the MRI, those who agree (with maximum n=10 participants) will be asked for repeated blood samples for endocrine dosages (eg, ghrelin, LEAP2, insulin, ...) around a standard meal (salad with vinaigrette, bread roll, fish, carbohydrates, vegetables, sugar-free yoghurt and compote). Samples will be collected around the meal at the following times: -1 hour 30 min, -1 hour, -30 min, -20 min, -10 min, 0 min, +10 min, +20 min, +30 min, +45 min, +1 hour, +1 hour 30 min. A total of 30 mL of blood will be collected in 3 hours (2.5 mL for each sample). The standard meal will take place at 12:00 PM and will be served by a nurse and a doctor. Every 30 min, the patient will be asked to rate their anxiety level, hunger level and satiety level on a scale from 0 to 10. Since we cannot ensure that patients will completely consume the meal, the caloric intake will be quantified with a dietician and a picture of it will be taken before and after.

Data collection and management

Data management

Data will be collected by authorised staff only, and will be conserved on a password-protected computer in the centre. Access to these data will only be reserved to authorised persons directly involved in the study. Participants consent in writing to the statistical treatment and scientific publication of these data in strict anonymity.

Blood samples will only consist in peripheral blood collected by venous puncture or peripheral venous catheter. Punctures will be made on the non-dominant arm. Blood samples will be placed on ice immediately after withdrawal, then centrifuged at 4°C (1000g during 15 min). In addition, plasma samples will be aliquoted and supplemented or not with HCl 0.1N immediately after collection.⁷⁷ Samples will be conserved in a -80°C freezer, in the Centre de Ressources Biologiques of GHU Paris Psychiatry and Neurosciences, in a room with controlled and limited access.

Documents related to the study will be conserved for the legal duration of 15 years and archives will be kept in a locked room under the responsibility of the lead investigator. Data cannot be moved or destructed without the authorisation of the lead investigator.

Confidentiality

Participants will only be identified by their individual identification code. The lead investigator will conserve a participant identification list that will be used only if records need to be identified. Files will be stored on a password-protected computer in accordance with local data protection law and will be handled in strict confidence.

Security, adverse event and protocol deviation

Security

The present study includes minimal risks related to the blood samples (possible pain and/or inflammation as well as a very low risk of infection at the sample-taking location). No risks are associated with the MRI if all contraindications are respected.

Adverse event

An adverse event (AE) is defined as ‘any unfavorable and unintended sign, symptom, or disease temporally associated with study participation that may or may not be related to study procedures, including any adverse change that occurs at any time following consent and before completing study participation’.

AEs are immediately reported by the principal investigator to the promotor of the study, and may lead to a re-evaluation of the benefit–risk balance of the study. AEs are described in the AE form in terms of severity, timing, causes and contributing factors. AEs, if not resolved at the time of discovery, are followed by the study staff during each visit and by phone until it is resolved. Participants are asked about AEs at every study visit.

Protocol deviations

Protocol deviations refer to the fact that one or more procedures described in the study protocol are not followed, either intentionally or unintentionally. All protocol deviations are reported to the promotor on a regular basis, and any major protocol deviation is reported as soon as possible. The reporting of protocol deviation includes a description of the protocol deviation, its causes and consequences on the study and a description of the actions taken to prevent recurrence (for unintentional and unwanted deviations) or a rationale of why such deviation was needed (for intentional deviations).

Statistical methods and analysis

Sample size

According to Decker,¹⁸ the DDT requires 34 participants per condition to be significantly improved. Considering that our final sample will be composed of 50 stable and 50 relapsing patients, our statistical power will allow us to show a significant difference above 0.42. We chose to include slightly more participants than the minimum required, considering both the expected attrition rate (around 20%), and the fact that other evaluation criteria (MRI, genetic and biological) may be more demanding statistically speaking.

Our protocol also requires the recruitment of healthy volunteers to help estimate the expected values in the general population. We therefore chose to recruit 100 healthy volunteers to match the sample size of patients, considering that, apart from those who will be seen for the MRI, control participants are only seen once, thus the attrition rate was not considered. The MRI will in fact be conducted twice among controls, in an attempt

to replicate Decker *et al*'s results and to control the influence of time.¹⁸

Statistical analysis

A p-value equal or inferior to 0.05 will be considered significant for the main criterion (ie, DDT), and a Bonferroni adjustment will be used for other criteria in order to minimise the risk of type 1 error.

Clinical characteristics will be compared using an analysis of variance) for independent samples, following normality check for all tested variables (using Kolmogorov-Smirnov test with Welch correction and Mann-Whitney-Wilcoxon test). DTT scores will be transformed into logarithmic values ($\log(k)$) and will be analysed following a linear mixed model.

Ethics and dissemination

The study protocol was approved by the Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II (no. CPP: 19.07.26.54412). Investigators will ask all participants to give written informed consent prior to participation, and all data will be recorded anonymously. The study will be conducted according to ethics recommendations from the Helsinki declaration (World Medical Association, 2013).

The only risk associated with this study is the minimal risk of local infection due to the catheter used for the sampling around a standard meal. MRI sessions are safe; since the risk on fetuses has not been investigated enough, a pregnancy test is taken beforehand to confirm that participants are not pregnant.

All data collected during this trial are the property of the research sponsor and may not be communicated to a third party under any circumstances without the written consent of the sponsor. At the end of the research, the participant has the right to be informed of the overall results of the research, according to the modalities that will be specified during the inclusion interview. Participants will have the possibility of communicating their e-mail address to the investigator who collected their consent in order to obtain the overall results of this research when they become available.

The results will be published after final analysis in the form of scientific articles in peer-reviewed journals and may be presented at national and international conferences. Any publication or communication (oral or written) is decided by mutual agreement between the investigators and the sponsor. Individuals who contribute to the production of the publication will be granted authorship.

CONCLUSION

This project will bring new and important findings through (1) the identification of relevant remission markers that can be used as either diagnostic or prognostic tools in the clinic; (2) a new conceptual framework to apprehend mechanisms involved in the neurobiology of reward to

develop specific and efficient therapeutic approaches and (3) new opportunities to encourage a multidimensional approach of AN, taking also into account the neurobiological, genetic and epigenetic aspects of AN.

This study will lead to characterise discriminant criteria between stabilised and non-stabilised patients (ie, that will relapse in the following months). Having a better knowledge of the clinical, biological, genetic, epigenetic and neurocognitive determinants that underline the mechanisms involved in AN should help to better prevent and treat this psychiatric disease. Therefore, we hope that this project will contribute to facilitate the development of efficient therapeutic strategies such as reinforcing the intensity of ambulatory care, and/or improving cognitive flexibility and reward abnormalities through the training of cognitive skills.

TRIAL STATUS

Recruitment started in April 2021 and should be completed by September 2025.

Author affiliations

¹Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris (IPNP), INSERM U1266, Team "Vulnerability to Psychiatric and Addictive Disorders", Université Paris Cité, Paris, France

²Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Sainte-Anne, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

³Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris (IPNP), INSERM U1266, IMA-Brain, Université Paris Cité, Paris, France

⁴Service de Neuroradiologie, Hôpital Sainte-Anne, GHU Paris psychiatrie et neurosciences, Paris, France

⁵CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, University of Lille, Villeneuve d'Ascq, France

Acknowledgements The authors thank Daphnée Poupon for helping to edit and finalise the manuscript.

Contributors PD: general conceptualisation of the project, coordination of the implementation and conduction of the clinical project, funding acquisition; VT: scientific conceptualisation of the parts of the project related to neuroendocrinology and endocrine dosages around a meal, funding acquisition; NR: scientific conceptualisation of the parts of the project related to genetics, funding acquisition; EK: finalisation of research protocol; SC: technical conceptualisation of MRI paradigm and DDT; OV: scientific conceptualisation of the parts of the project related to neurocognition and metabolism, funding acquisition; NL: handling of technical aspects related to biology and genetics; TB: scientific conceptualisation of the parts of the project related to genetics; MF: technical coordination; recruitment; CO: scientific conceptualisation of the MRI part; PG: general coordination, funding acquisition, original idea.

Funding This research is funded by Fondation Adrienne et Pierre Sommer hosted by Fondation de France (#00081239) and by the Agence Nationale de la Recherche ('RewAN' project, 19-CE37-0020).

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Not applicable.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content

includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn. DSM-5, 2013.
- 2 Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, et al. Mortality rates in patients with anorexia Nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:724–31.
- 3 Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT, et al. A longitudinal investigation of mortality in anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Am J Psychiatry* 2013;170:917–25.
- 4 Treasure J, Zipfel S, Micali N, et al. Anorexia Nervosa. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1–21.
- 5 Watson HJ, Bulik CM. Update on the treatment of anorexia Nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions. *Psychol Med* 2013;43:2477–500.
- 6 Brockmeyer T, Friederich H-C, Schmidt U. Advances in the treatment of anorexia Nervosa: a review of established and emerging interventions. *Psychol Med* 2018;48:1228–56.
- 7 Treasure J, Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia Nervosa Revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and Interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J Eat Disord* 2013;1:13.
- 8 Lund BC, Hernandez ER, Yates WR, et al. Rate of inpatient weight restoration predicts outcome in anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2009;42:301–5.
- 9 Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and Neurocircuit function of anorexia Nervosa. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:573–84.
- 10 Steinhausen H-C. The outcome of anorexia Nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284–93.
- 11 Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia Nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10–15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord* 1997;22:339–60.
- 12 Steinhausen H-C, Grigoriou-Serbanescu M, Boyadjieva S, et al. Course and predictors of Rehospitalization in adolescent anorexia Nervosa in a Multisite study. *Int J Eat Disord* 2008;41:29–36.
- 13 Eckert ED, Halmi KA, Marchi P, et al. Ten-year follow-up of anorexia Nervosa: clinical course and outcome. *Psychol Med* 1995;25:143–56.
- 14 Treasure J, Russell G. The case for early intervention in anorexia Nervosa: theoretical exploration of maintaining factors. *Br J Psychiatry* 2011;199:5–7.
- 15 Treasure J, Schmidt U. DBS for treatment-refractory anorexia Nervosa. *The Lancet* 2013;381:1338–9.
- 16 Friederich H-C, Herzog W. Cognitive-behavioral flexibility in anorexia Nervosa. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;6:111–23.
- 17 Schéle E, Bake T, Rabasa C, et al. Centrally administered Ghrelin acutely influences food choice in rodents. *PLoS One* 2016;11:e0149456.
- 18 Decker JH, Figner B, Steinglass JE. On weight and waiting: delay discounting in anorexia Nervosa pretreatment and posttreatment. *Biol Psychiatry* 2015;78:606–14.
- 19 Fassino S, Pieró A, Daga GA, et al. Attentional biases and frontal functioning in anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2002;31:274–83.
- 20 Keegan E, Tchanturia K, Wade TD. Central coherence and Set-Shifting between Nonunderweight eating disorders and anorexia Nervosa: A systematic review and Meta-Analysis. *Int J Eat Disord* 2021;54:229–43.
- 21 Tchanturia K, Serpell L, Troop N, et al. Perceptual illusions in eating disorders: rigid and fluctuating styles. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2001;32:107–15.
- 22 Tchanturia K, Morris RG, Surguladze S, et al. An examination of perceptual and cognitive set shifting tasks in acute anorexia Nervosa and following recovery. *Eat Weight Disord* 2002;7:312–5.
- 23 Tchanturia K, Anderluh MB, Morris RG, et al. Cognitive flexibility in anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:513–20.

- 24 Tchanturia K, Morris RG, Anderlueh MB, *et al.* Set shifting in anorexia Nervosa: an examination before and after weight gain, in full recovery and relationship to childhood and adult OCPD traits. *J Psychiatr Res* 2004;38:545–52.
- 25 Favier M, Janickova H, Justo D, *et al.* Cholinergic dysfunction in the dorsal striatum enhances habit formation and maladaptive eating. *J Clin Invest* 2020;130:138532:6616–30.
- 26 Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, *et al.* Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to Endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacol* 2010;35:591–604.
- 27 Ehrlich S, Geisler D, Ritschel F, *et al.* Elevated cognitive control over reward processing in recovered female patients with anorexia Nervosa. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40:307–15.
- 28 Godier LR, Park RJ. Compulsivity in anorexia Nervosa: a Transdiagnostic concept. *Front Psychol* 2014;5.
- 29 de Wit S, Standing HR, Devito EE, *et al.* Reliance on habits at the expense of goal-directed control following dopamine precursor depletion. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219:621–31.
- 30 Davis CA, Levitan RD, Reid C, *et al.* “Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating”. *Obesity* 2009;17:1220–5.
- 31 Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, *et al.* New insights in anorexia Nervosa. *Front Neurosci* 2016;10:256.
- 32 Clarke J, Ramoz N, Fladung A-K, *et al.* Higher reward value of starvation imagery in anorexia Nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl Psychiatry* 2016;6:e829.
- 33 Peng S, Yu S, Wang Q, *et al.* Dopamine receptor D2 and Catechol-O-methyltransferase gene Polymorphisms associated with anorexia Nervosa in Chinese Han population: Drd2 and COMT gene Polymorphisms were associated with AN. *Neuroscience Letters* 2016;616:147–51.
- 34 Hübel C, Marzi SJ, Breen G, *et al.* Epigenetics in eating disorders: A systematic review. *Mol Psychiatry* 2019;24:901–15.
- 35 Booij L, Casey KF, Antunes JM, *et al.* DNA methylation in individuals with anorexia Nervosa and in matched normal-eater controls: A genome-wide study. *Int J Eat Disord* 2015;48:874–82.
- 36 Duriez P, Ramoz N, Gorwood P, *et al.* A metabolic perspective on reward abnormalities in anorexia Nervosa. *trends Endocrinol Metab* 2019;30:915–28.
- 37 Monteleone AM, Castellini G, Volpe U, *et al.* Neuroendocrinology and brain imaging of reward in eating disorders: a possible key to the treatment of anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80:132–42.
- 38 Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing Acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–60.
- 39 Perelló M, Zigman JM. The role of Ghrelin in reward-based eating. *Biol Psychiatry* 2012;72:347–53.
- 40 Ge X, Yang H, Bednarek MA, *et al.* Leap2 is an endogenous antagonist of the Ghrelin receptor. *Cell Metab* 2018;27:461–9.
- 41 Foldi CJ, Milton LK, Oldfield BJ. A focus on reward in anorexia Nervosa through the lens of the activity-based anorexia rodent model. *J Neuroendocrinol* 2017;29.
- 42 Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot M-T, *et al.* Balance in Ghrelin and Leptin plasma levels in anorexia Nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:109–16.
- 43 Germain N, Galusca B, Le Roux CW, *et al.* Constitutional thinness and lean anorexia Nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, Ghrelin, and Leptin. *Am J Clin Nutr* 2007;85:967–71.
- 44 Labarthe A, Fiquet O, Hassouna R, *et al.* Ghrelin-derived peptides: A link between appetite/reward, GH axis, and psychiatric disorders. *Front Endocrinol* 2014;5:163.
- 45 Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia Nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:174–86.
- 46 Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, *et al.* Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669–73.
- 47 Nakahara T, Kojima S, Tanaka M, *et al.* Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia Nervosa. *J Psychiatr Res* 2007;41:814–20.
- 48 Brambilla F, Monteleone P, Maj M. Olanzapine-induced weight gain in anorexia Nervosa: involvement of leptin and ghrelin secretion. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:402–6.
- 49 Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, *et al.* Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa. *Regul Pept* 2004;122:163–8.
- 50 Seidel M, Markmann Jensen S, Healy D, *et al.* A systematic review and meta-analysis finds increased blood levels of all forms of ghrelin in both restricting and binge-eating/purging subtypes of anorexia nervosa. *Nutrients* 2021;13:709.
- 51 Cha J, Ide JS, Bowman FD, *et al.* Abnormal reward circuitry in anorexia Nervosa: a longitudinal, multimodal MRI study. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3835–46.
- 52 Foerde K, Steinglass JE, Shohamy D, *et al.* Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa. *Nat Neurosci* 2015;18:1571–3.
- 53 van Furth EF, van der Meer A, Cowan K. Top 10 research priorities for eating disorders. *Lancet Psychiatry* 2016;3:706–7.
- 54 Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia Nervosa and Bulimia. *Int J Eat Disord* 1983;2:15–34.
- 55 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- 56 Godin G. The Godin-Shepherd leisure-time physical activity questionnaire. *Health Fit J Can* 2011;4:18–22.
- 57 Griffiths MD, Szabo A, Terry A, *et al.* The exercise addiction inventory: a quick and easy screening tool for health practitioners. *Br J Sports Med* 2005;39:e30.
- 58 Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, *et al.* The yale-brown obsessive compulsive scale. I. development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006–11.
- 59 Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, *et al.* The yale-brown obsessive compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012–6.
- 60 Ritvo RA, Ritvo ER, Guthrie D, *et al.* A scale to assist the diagnosis of autism and Asperger's disorder in adults (RAADS): a pilot study. *J Autism Dev Disord* 2008;38:213–23.
- 61 Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, *et al.* Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 1994;151:1132–6.
- 62 Burgess PW, Shallice T. *The Hayling and Brixton Tests: Manual*. London: Harcourt Assessment, 1997.
- 63 Tchanturia K, Harrison A, Davies H, *et al.* Cognitive flexibility and clinical severity in eating disorders. *PLoS One* 2011;6:e20462.
- 64 REITAN RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol* 1955;19:393–4.
- 65 Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–6.
- 66 Burke T, Wynne B, O'Brien C, *et al.* Retrospective investigations of practice effects on repeated neuropsychological measures of executive functioning. *The Irish Journal of Psychology* 2014;35:178–87.
- 67 van den Berg E, Nys GMS, Brands AMA, *et al.* The Brixton spatial anticipation test as a test for executive function: validity in patient groups and norms for older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:695–703.
- 68 Godier LR, de Wit S, Pinto A, *et al.* An investigation of habit learning in anorexia Nervosa. *Psychiatry Res* 2016;244:214–22.
- 69 Worbe Y, Savulich G, de Wit S, *et al.* Tryptophan depletion promotes habitual over goal-directed control of Appetitive responding in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18:pyv013.
- 70 Snorrason I, Lee HJ, de Wit S, *et al.* Are nonclinical obsessive-compulsive symptoms associated with bias toward habits. *Psychiatry Res* 2016;241:221–3.
- 71 Sjoerds Z, Dietrich A, Deserno L, *et al.* Slips of action and sequential decisions: a cross-validation study of tasks assessing habitual and goal-directed action control. *Front Behav Neurosci* 2016;10:234.
- 72 Delorme C, Salvador A, Valabrégue R, *et al.* Enhanced habit formation in Gilles de la tourette syndrome. *Brain* 2016;139:605–15.
- 73 Dietrich A, de Wit S, Horstmann A. General habit propensity relates to the sensation seeking Subdomain of Impulsivity but not obesity. *Front Behav Neurosci* 2016;10:213.
- 74 Ersche KD, Gillan CM, Jones PS, *et al.* Carrots and sticks fail to change behavior in cocaine addiction. *Science* 2016;352:1468–71.
- 75 van den Bos W, Rodriguez CA, Schweitzer JB, *et al.* Adolescent imipen decreases with increased frontostriatal connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E3765–74.
- 76 Tissier C. Imagerie cérébrale du développement du contrôle inhibiteur et de son entraînement intensif à l'adolescence, 2017. Available: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03351138> [Accessed 1 Aug 2022].
- 77 Tezenas du Montcel C, Duriez P, Lebrun N, *et al.* Methodological considerations for ghrelin isoforms assay in clinical evaluation in anorexia nervosa. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology* 2022;11:100140.

Supplementary material

S1. The Delay Discounting Task (DDT)

According to the hyperbolic model describing the discounting function, the subjective value of a reward is described by the equation:

$$SV = \frac{A}{1 + k * D}$$

where SV refers to the subjective value of a reward with an object value A, available after a delay D. The coefficient k is the discount rate which describes the individual differences regarding sensitivity to delay. A smaller discount rate k translates into a less steep discounting curve, meaning a higher perceived value of a given reward after a certain delay and consequently higher tolerance to waiting. Therefore, subjects with smaller k coefficients show a higher propensity to choose a larger and later reward.

The hyperbolic model will be used to determine the individual coefficient k values for each participant. Before the fMRI session, a training phase of the DDT will be carried out and serve as a calibration session for the individual coefficient k to be identified following a staircase procedure. The SS option is fixed on the amount of 20.00 euros and available the same day (d=0) and the LL options will be generated according to the function:

$$LL = SS * (1 + k * D)$$

The value of k is initially set on 0.02 and will be progressively adjusted according to the participant's choices. After completion of the training phase, the individual k will be identified using a grid search procedure, considering the choices of the participant throughout the trials. The hypothesis is that the individuals will choose the option with the highest subjective value with higher probability. Thus, the probability of choosing the SS option (Pss) depends on the

subjective value of the SS (V_{ss}) and the subjective value of the LL (V_{ll}), and is described according to the equation:

$$P_{ss} = \frac{e^{mV_{ss}}}{e^{mV_{ss}} + e^{mV_{ll}}}$$

with V_{ss} the subjective value of SS, in this case equal to the objective value of the SS since it is available today ($d=0$), V_{ll} the subjective value of the LL and m the inverse temperature, a free parameter that captures the response noise, namely the inconsistencies in the participant's choices.

During the scanning session, participants will perform three runs of DDT, each of which will consist of 72 questions (henceforth referred as trials) displayed successively. During the first two runs, the participants will be presented with options adjusted to their individual k -value, while the third run will be a standardized version, identical for all subjects. Each run will last between 8 and 10 minutes. The SS choice will always be shown on the left side of the screen and the LL on the right. The options will be presented for 4 seconds, after which a double green arrow will be displayed as a cue for the participants to register their answer. Participants will indicate their choice by pressing the right button for the SS reward or the left for the LL. Participants will have 2 seconds to register their responses. The duration of the inter-trial interval will be randomized between 0.5 and 5.5 seconds, with a mean of 2s.

In our experimental paradigm, the SS options are available after 0 or 14 days (delay until SS receipt: d_{SS} in $\{0; 14\}$) and the LL options either 14, 28 or 42 days after the SS option (delay until LL receipt: d_{LL} in $\{14, 28, 42, 56\}$). The amounts of the SS options are selected randomly and vary between 20 and 85€. Following a procedure similar to Van den Bos et al. (2015), but adjusted in order to account for the individual k -values calculated during the prescanning session, the LL are generated so that $LL = SS \cdot (1+f)$, with $f = d \cdot k$, and d in $\{0 ;$

4.67 ; 9.33 ;14.00 ;18.67 ; 23.33 ; 28.00 ; 32.67 ; 37.33 ; 42.00 ; 46.67 ; 51.33 ; 56.00}.

When $dSS=0$ and d takes values in $\{14, 28, 42\}$, the subjective value of the LL (VII) option is equal to the value of SS (V_{ss}). Similarly for $dSS=14$ and d in $\{28, 42, 56\}$. These values for d produce options that are considered “difficult”, since the equality of subjective values between the two rewards do not allow for an obvious choice. The remaining 10 values of d produce the “easy” cases.

For the first two runs, which are individualized for the participant's k , 36 out of the 72 trials provide the SS available the same day ($dSS=0$). Out of these 36 trials, one third (12 trials) provides the LL with $dLL=14$, one third with $dLL=28$, and one third with $dLL=42$. Out of each of these 12 trials, 4 trials are “difficult” ($V_{II} = SS(1 + kD)$), and 8 are “easy”. For the “easy” trials, 8 of the remaining 10 values of d are randomly selected. For these values of d , the VII is either higher or lower than the V_{ss} . The same procedure is followed for $dSS=14$.

In summary, for the first two runs, 72 trials will be performed, with 24 of them being “difficult” (4 trials for each of the 3 pairs of $dLL - dSS$, for each of the 2 possible dSS) and 48 being “easy”.

For the third run, the values were generated following a similar procedure as Decker et al. (2015). The values of the delays for the SS and LL were kept the same and so did the values for the amount of SS. The LL amount was calculated so as the relative difference in the amounts between SS and LL were 1, 3, 10, 20, 35 or 50%. Thus, for this run all the participants will be presented with a series of trials with the same options.

S2. The slip-of-action task (SOAT)

The task will be subdivided into 4 phases: an instrumental learning stage, an outcome devaluation stage, a 'slip-of-action' stage and a baseline stage of inhibitory control.

- During the first stage, participants learn that, for each picture, the button they press (right or left) sometimes yields valuable outcomes (points + animal picture) and sometimes is associated with no points and an empty picture. They are instructed to earn as many points as possible. Their goal is to learn the association between the animal picture and which key to press.
- During the second stage, two of the outcomes (animals) from the first phase are presented simultaneously on the screen, where one has a red X superimposed (this picture no longer has a value and will bring no points). Participants are instructed to press the key that has previously led to an outcome for pictures without a superimposed red X.
- During the third stage, participants first see all the outcomes from training, two of which have a superimposed red X, for 10 seconds. Then, stimuli are presented alternatively and participants are instructed to press the correct key for stimuli associated with still valuable outcomes in the pair and withhold the response for stimuli associated with devalued outcomes.
- The fourth stage is a control Go/No-Go task in which cueing stimuli themselves are devalued. At the onset of each block, the six stimuli are shown simultaneously for ten seconds. Two of them are devalued, as indicated by a red X superimposed. Participants are instructed to press the correct key for valued stimuli (Go) and withhold the response for devalued stimuli (No-Go).

S3. Consent form – patients

**NOTICE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE****FORMULAIRE PATIENTE**

Version N°3.0 du 24-08-2020

N° Inserm	N°IDRCB	N° CPP
C18-39	2019-A01352-55	19.07.26.54412

1. INFORMATION A L'ATTENTION DE LA PARTICIPANTE

Madame,

Vous êtes invitée à participer à une recherche impliquant la personne humaine dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, (*Inserm - Pôle Recherche Clinique – Biopark, Bâtiment A 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris*) est le promoteur.

Cette recherche intitulée **Etude des facteurs de rémission dans l'anorexie mentale de la femme adulte (REMANO)** est dirigée par Pr Philip GORWOOD (1 rue Cabanis 75014 PARIS, +331 45 65 85 72, p.gorwood@ghu-paris.fr) en tant qu'investigateur coordonnateur.

1.1. INFORMATION

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

N'hésitez pas à poser des questions à l'investigateur ou à son représentant désigné (médecin en charge de la recherche) si vous voulez plus d'informations. Il est à votre disposition pour vous présenter la recherche et la façon dont vous pouvez y participer, pour répondre à toutes vos questions et pour vous expliquer ce que vous ne comprenez pas. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à votre participation à cette recherche.

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

1.2. CONSENTEMENT

Votre participation est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche impliquant la personne humaine.

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

Si vous décidez de ne pas participer à la recherche, vous n'aurez pas à vous justifier et la qualité des soins dont vous devez bénéficier n'en sera pas modifiée.

1.3. CADRE GENERAL ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

L'anorexie mentale a une mortalité de 1% par an, sans traitement médicamenteux validé. Certaines situations rendent nécessaire l'hospitalisation pour un accompagnement à la reprise de poids (renutrition). Après 6 mois de suivis, les études et l'expérience montrent que certaines patientes rechutent.



Selon les recherches précédemment menées par notre équipe et d'autres équipes spécialisées, l'anorexie mentale serait liée à une atteinte des processus de traitement de la récompense par le cerveau. L'apprentissage par la récompense est très largement utilisé par notre cerveau pour apprendre de nouvelles manières de procéder dans certaines situations. Le « système de récompense » s'active pour renforcer une action qui nous apparaît bénéfique. Il s'active par exemple quand nous souhaitons obtenir quelque chose et que nous l'obtenons effectivement. Par exemple quelqu'un qui apprend à conduire, active au début son système de récompense quand il exerce la bonne action qui permet d'obtenir l'effet qu'il souhaitait obtenir. Le comportement est ainsi renforcé et pourra ensuite devenir « automatique ». Beaucoup de ce que nous avons appris et apprendrons dépend de cet « effet récompense ». Ce phénomène est différent de la notion de plaisir.

Dans l'anorexie mentale cet « effet récompense » est appliqué de manière pathologique, c'est-à-dire d'une manière qui finira par porter préjudice à la personne, à des habitudes non saines, comme la restriction alimentaire, au détriment d'habitudes saines comme manger à sa faim.

Le projet consiste à évaluer 125 patientes souffrant d'anorexie mentale à trois moments, au moment d'une décompensation (maigreur), à la fin de leur hospitalisation (poids normal) et 6 mois plus tard pour distinguer la guérison stable d'une guérison précaire.

Nous explorerons l'effet récompense à plusieurs niveaux :

- cognitif (Analyse des processus mentaux permettant le langage, le raisonnement, l'apprentissage, la prise de décision, les émotions... évalués par des tests sur ordinateur). On vous demandera d'effectuer des choix virtuels entre différentes sommes d'argent. On vous présentera aussi des images de silhouettes et nous analyserons votre réponse émotionnelle par la mesure de la variation du diamètre des pupilles.
- hormonal (différentes hormones impliquées dans la régulation de la faim et du comportement alimentaire), comme la ghréline une hormone sécrétée par l'estomac et qui prépare l'organisme au repas. Un dosage sanguin de ces hormones sera effectué.
- génétique et épigénétique (analyse des gènes rendant plus ou moins vulnérable à l'anorexie mentale et de leur expression). Il est prévu d'analyser l'ensemble des gènes (l'exome) afin d'identifier certaines modifications génétiques potentiellement impliquées dans la rémission de l'anorexie mentale.
- imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permettant l'analyse des régions du cerveau impliquées dans « l'effet récompense ». Il sera alors demandé de réaliser une tâche simple de choix entre deux propositions lors de la réalisation de l'IRM (examen indolore).

Les résultats obtenus chez les 125 patientes seront comparés à ceux obtenus chez 100 femmes indemnes de trouble alimentaire, dites volontaires saines.

Nous pensons que la modification de cet effet récompense est importante pour permettre une guérison stable. Connaître des marqueurs sensibles et fiables pour distinguer qui est « réellement » guérie de l'anorexie mentale permettrait d'individualiser les soins, raccourcissant l'hospitalisation (en moyenne de 4 mois) si la guérison est observée, et l'allongeant pour les patientes qui ne présentent qu'une amélioration superficielle (réduisant ainsi les rechutes ultérieures). Trouver des marqueurs des processus clés dans l'anorexie mentale améliorera aussi les connaissances sur cette pathologie pour le moment mal comprise.

1.4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

L'entrée dans l'étude vous est proposée en début de soin dans l'unité d'hospitalisation spécialisée pour les Troubles des Conduites Alimentaires à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME) située au 100 rue de la Santé 75014 PARIS CMME. L'étude se prolongera après votre sortie.

Trois temps d'évaluation sont prévus : en début d'hospitalisation, en fin d'hospitalisation (au terme de la reprise de poids) et 6 mois après votre sortie de l'unité.

A chaque temps d'évaluation sont réalisés systématiquement des tests sur ordinateur (auto- questionnaires et test neurocognitifs) et un prélèvement sanguin (prise de sang).

Un test de grossesse urinaire sera effectué chez les femmes en âge de procréer aux visites V1 et V2.



Lors du prélèvement sanguin (une prise de sang), 3 tubes vous seront prélevés permettant les analyses génétiques et le dosage des hormones.

Les volumes de sang prélevé (15 ml en tout) correspondent à des prélèvements standards, c'est-à-dire équivalent à ceux utilisés pour les prises de sang habituelles lors des soins. Ces prélèvements seront réalisés dans le service de soin situé à la CMME au 100 rue de la Santé 75014 PARIS.

En plus des questionnaires et de la prise de sang, il vous sera proposé de prendre part à une Imagerie cérébrale de type IRM et à des prélèvements sanguins répétés autour d'un repas, en début et en fin d'hospitalisation.

Si vous l'acceptez, vous serez amenée à réaliser un examen par IRM sans injection de produit (examen proposé à 50 patientes seulement). Il s'agit d'une imagerie cérébrale (comme un scanner mais non irradiant car utilisant un champ magnétique) permettant de voir les zones actives de votre cerveau. Au cours de cet examen indolore et sans risque vous passerez une tache neurocognitive. Ainsi nous pourrons mesurer l'activité de votre cerveau alors que vous répondez par des clics à des choix simples proposés sur un écran. L'écran est dans l'IRM et une manette de commande est tenue en main permettant de faire des choix (droite ou gauche) en fonction de ce qui est proposé à l'écran. Cet examen sera réalisé en service de radiologie de l'hôpital Sainte Anne, soit dans le même hôpital que l'unité d'hospitalisation mais dans un autre bâtiment situé à 5 min à pied.

Les personnes passant une IRM, se verront aussi proposer la réalisation d'un repas standard (salade vinaigrette en entrée, poisson, 100 g de féculent, 100 g de légume, 1 yaourt sans sucre, 1 compote et 1 pain) avec des prélèvements sanguins répétés avant, pendant et après le repas (dans la limite de 10 patientes). Ces prélèvements seront effectués à partir d'un cathéter (comme pour une perfusion) posé deux heures avant le repas. Dans chaque tube sera prélevé 2.5 ml de sang, soit un volume deux fois inférieur à un tube de prélèvement standard. Le volume total de sang prélevé est de 30 ml. Les temps de prélèvements sont les suivants : -2h, -1h, -30 min, -20min, -10min, 0min, +10 min, +20 min, +30 min, +40 min, +50 min, +1h. Le temps 0 correspond au début du repas. Le Repas est alors pris en chambre accompagné de l'infirmière de recherche et supervisé par un médecin.

Voici un tableau récapitulatif de votre participation :

Mesures	Groupe Patientes				Durée
	Semaine d'observation	Visite V1 : Début d'hospitalisation	Visite V2 : Fin d'hospitalisation	Visite V3 : 6 mois post-hospitalisation	
LIEU	Hospitalisation A la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME)			Ambulatoire Consultation post-hospitalisation à la CMME	
Information et remise de la note d'information et du formulaire du consentement	x				1h30
Vérification des critères d'inclusion/non inclusion	x	x			
Information et recueil du Consentement éclairé		x			
Auto-questionnaires (échelles cliniques)		x	x	x	
Tests Neurocognitifs		x	x	x	
Prise de sang		x	x	x	10 min
IRM (50 patientes)		X Si vous acceptez	X Si vous acceptez		2h



Repas standard avec prélèvements répétés (10 patientes parmi celles ayant passé l'IRM)		X Si vous acceptez	X Si vous acceptez		3h30
--	--	-----------------------	-----------------------	--	------

Durée de votre participation : 12 mois

1.5. BENEFICES ATTENDUS

Il n'y a aucun bénéfice attendu direct pour la personne qui participe à la recherche.

1.6. CONTRAINTES

Les prélèvements sanguins et l'IRM sont réalisés en plus des soins courants dont bénéficie le patient dans l'unité d'hospitalisation. L'IRM nécessite de rester immobile dans la machine toute la durée de l'acquisition.

1.7. RISQUES PREVISIBLES

Ce protocole de recherche ne comporte que des risques minimes semblables à ceux liés aux actes de soins habituels dans le service. Il s'agit principalement d'un risque minime d'infection au point de ponction lors de la pose du cathéter si vous participez aux prélèvements autour du repas. Cependant la durée de pose très brève rend le risque exceptionnel car bien inférieur au risque lié à la pose d'une perfusion.

En ce qui concerne l'IRM, les contre-indications à cet examen sont le port d'un pacemaker, d'une valve cardiaque mécanique ou la présence d'un corps étranger métallique dans votre corps notamment intraoculaire ou intracrânien. C'est un examen non invasif, bien toléré et non douloureux mais certains sujets souffrants de claustrophobie peuvent ressentir une gêne due au confinement. Il n'y aura pas d'injection de produit de contraste et aucune radiation n'est à associer à cet examen.

1.8. ALTERNATIVES MEDICALES A LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE

La recherche s'inscrit dans le cadre de soins courants. Il n'y a pas d'alternative à la recherche.

1.9. MODALITES DE PRISE EN CHARGE MEDICALE

En fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, en cas d'exclusion (sur décision de l'investigateur), en cas de sortie d'étude (sur décision de la personne) vous bénéficiez de la poursuite du suivi habituel avec votre médecin.

1.10. EXISTENCE D'UNE PERIODE D'EXCLUSION

Il n'y a aucune contre-indication à la participation à une autre étude pendant cette recherche. Il faut simplement en informer la personne réalisant le recrutement des patients lors du premier entretien.

1.11. DROITS D'INFORMATION CONCERNANT VOTRE SANTE

Vous avez droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé détenues par l'investigateur ou son représentant désigné, conformément à l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

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

1.12. DROIT D'ETRE INFORME(E) DES RESULTATS GLOBAUX

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



Si vous le souhaitez, au terme des analyses des résultats globaux, un courrier informant des résultats de l'étude vous sera adressé.

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

1.13. CONFIDENTIALITE ET TRAITEMENTS DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

Nous vous informons que le traitement de vos données est placé sous la responsabilité de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (situé au 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris - <https://www.inserm.fr/>) et répond à l'exécution d'une mission d'intérêt public qui justifie le traitement de vos données personnelles de santé à des fins de recherche scientifique.

A cette fin, les données médicales vous concernant, les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Pr Philip GORWOOD (coordonnateur principal) ou aux personnes agissant pour le compte de l'Inserm, en France. Ces données seront identifiées de façon confidentielle par un code composé du nom de l'étude (« REMANO »), de l'identification du groupe (« AN » pour les patientes et « VS » pour les volontaires saines) et du numéro d'inclusion (001, 002...). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises à des tiers Français ou étrangers (autorités de santé, autres organismes de recherche...) à moins que vous ne vous y opposiez (en le mentionnant au médecin qui a recueilli votre consentement ou bien au Pr Gorwood).

La durée de conservation de vos données

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information, du centre dans lequel vous avez été inclus et de celui de l'investigateur coordonnateur jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Ensuite, vos données seront archivées pendant une durée de 15 années. (Durée identique à celle mentionnée au protocole).

Vos droits

Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679), vous disposez des droits suivants :

- ☐ Le droit de demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation de vos données recueillies dans le cadre de la recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique
- ☐ Le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical
- ☐ Le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à la collecte de vos données. Si au cours de la recherche vous souhaitez ne plus y participer, les données vous concernant et acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par l'investigateur ou son représentant désigné, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas ces vos dernières données seront détruites.

En cas de difficulté pour exercer vos droits, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données de l'Inserm par mail (dpo@inserm.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données, 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris). Vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – CNIL (autorité française de contrôle des données personnelles).

1.14. INDEMNITES

Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche et aucun éventuel avantage financier ne peut être tiré de la participation à la recherche, même dans l'éventualité où celle-ci mène à la réalisation de produits commercialisés. En revanche une indemnisation forfaitaire de 40 euros des frais de déplacement de la patiente pourra être demandée sans justificatif pour la visite 3 qui a lieu à distance de l'hospitalisation.

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

En cas de retrait de votre consentement

Si au cours de la recherche vous souhaitez ne plus y participer, vos prélèvements recueillis avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez en le mentionnant à votre médecin référent ou à l'investigateur principal. Dans ce cas, vos prélèvements seront détruits.

**En fin de recherche**

Si vos prélèvements ne sont pas utilisés en totalité à la fin de cette recherche, ceux-ci pourront être conservés et utilisés ultérieurement pour d'autres recherches portant sur les troubles psychiatriques, dans le respect de la confidentialité de votre identité. Certains tests peuvent inclure des analyses génétiques sur les troubles psychiatriques.

Les prélèvements restants :

- seront conservés à l'Institut de Psychiatrie et Neurosciences à Paris, sous la responsabilité de Philip Gorwood (☎01 40 78 92 00)
- pourront être cédés à titre gratuit à d'autres équipes de recherche privées ou publiques, nationales ou internationales, sauf si vous vous y opposez en le mentionnant à votre médecin référent ou à l'investigateur principal.

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

1.16. CADRE LEGISLATIF DE LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

Cette recherche est réalisée conformément aux articles L1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. Elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes « Sud Ouest et Outre-Mer II » le 5 décembre 2019.

Cette recherche est menée conformément à la méthodologie de référence MR 001 homologuée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil) le 3 mai 2018 et à laquelle l'Inserm s'est engagé à se conformer (récépissé n° 2211062 v 0 du 15 janvier 2019).

Conformément à la loi, l'Inserm, promoteur de cette recherche, dont l'adresse est Inserm - Pôle Recherche Clinique – Biopark, Bâtiment A 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris, a contracté une police d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès du courtier mandataire BEAH de la compagnie **LLOYD'S INSURANCE COMPANY SA**, dont l'adresse est 8 rue Alfred de VIGNY 25000 BESANCON, sous le numéro SYB16899689A4.

Pour pouvoir participer à cette recherche impliquant la personne humaine, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

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



2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU DE LA PARTICIPANTE

J'atteste avoir bien lu et pris connaissance des informations relatives à ma participation à la recherche intitulée « **C18-39** » « Etude des facteurs de rémission dans l'anorexie mentale de la femme adulte » (REMANO) exposées par écrit sur les pages précédentes. J'atteste avoir été informée de l'objectif de cette recherche par l'investigateur ou son représentant désigné, de la façon dont elle va être réalisée et de ce que ma participation va impliquer pour moi. J'ai obtenu toutes les réponses aux questions que je lui ai posées.

- J'ai bien compris les contraintes qui seront les miennes au cours ma participation à cette recherche qui durera 12 mois maximum
- J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation à cette recherche impliquant la personne humaine.
- J'ai pris connaissance des risques prévisibles et je suis conscient(e) que ma participation pourra être interrompue par le l'investigateur ou son représentant désigné en cas de nécessité.
- J'ai été informée que pour toute anomalie détectée au cours de la recherche et concernant ma santé, j'en serai avertie via le médecin de mon choix sauf si je m'y oppose.
- J'ai été avisée qu'aucune indemnisation n'est prévue pour cette recherche
- J'ai compris que je peux retirer à tout moment mon consentement de participation à cette recherche quelles que soient mes raisons et sans avoir à m'en justifier, sans supporter aucune responsabilité et sans encourir aucun préjudice. J'en informerai simplement le médecin investigateur ou l'équipe investigatrice (infirmier de recherche clinique ou médecin référent).
- J'ai bien noté que mes droits d'accès de rectification et d'opposition à mes données, prévus par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés modifiées et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679), s'exercent à tout moment auprès de la personne qui a recueilli mon consentement et qui connaît mon identité.

CONSENTEMENT RELATIF AUX DONNEES PERSONNELLES

J'accepte que les données me concernant, enregistrées à l'occasion de cette recherche, et comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatique par le promoteur ou pour son compte, y compris les données portant sur mes habitudes de vie.

J'accepte également que l'ensemble de mon dossier médical puisse être consulté par les personnes habilitées dans le cadre de cette recherche, dans le respect de la confidentialité de mes données et de mon identité.

CONSENTEMENT RELATIF AUX PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES

J'accepte le prélèvement, la conservation et l'utilisation de mes prélèvements biologiques tels que prévus dans le cadre de ce protocole.

J'autorise la conservation et l'utilisation de mes **prélèvements biologiques** pour des recherches ultérieures portant sur les troubles psychiatriques. Ces recherches pourront être menées par d'autres équipes de recherche, privées ou publiques, nationales ou internationales. Cette autorisation n'est pas valable en cas de retrait de mon consentement en cours de la présente recherche

- ☐ J'accepte la conservation et l'utilisation de mes prélèvements biologiques pour toutes recherches ultérieures.
- ☐ Je refuse la conservation et l'utilisation de mes prélèvements biologiques pour toutes recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de la présente recherche.

J'ai été informée que le protocole de la recherche prévoit de réaliser des analyses de mes caractéristiques génétiques :

- ☐ J'accepte que des analyses génétiques soient réalisées sur mes prélèvements.
- ☐ Je refuse la réalisation de toute analyse génétique sur mes prélèvements.

DECOUVERTE GENETIQUE SECONDAIRE

J'ai été informée de la possibilité d'avoir accès à des données génétiques sans lien avec la maladie dont je suis atteinte, mais qui pourraient avoir un impact significatif sur ma santé ou celle d'autres membres de ma famille.

J'accepte que ces données me soient transmises.

- ☐ Je m'oppose, en cochant la case ci-contre, à ce que ces données me soient transmises (je peux solliciter mon médecin si je change d'avis).

A compléter de la main de la personne donnant son consentement :		Le ____ / ____ / ____
Je soussignée _____ (Nom, Prénom)		Signature du participant
accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite. Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur ou son représentant désigné et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.		

A compléter par l'investigateur ou son représentant désigné :		Le ____ / ____ / ____
Je soussigné (e), Docteur, Monsieur, Madame _____ (Nom, Prénom) confirme avoir expliqué le but et les modalités de cette recherche ainsi que ses risques potentiels. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.		Signature de l'investigateur ou de son représentant désigné
Nom du service : _____ Tél : _____		

Etablir le document en deux exemplaires originaux.

Exemplaire participant : à remettre à la personne se prêtant à la recherche

Exemplaire investigateur : à conserver par l'Investigateur pendant la durée légale de conservation des documents de la recherche.

S4. Consent form – controls



NOTICE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
FORMULAIRE VOLONTAIRE SAIN
Version N°2.0 du 29-11-2019

N° Inserm	N°IDRCB	N° CPP
C18-39	2019-A01352-55	19.07.26.54412

1. INFORMATION A L'ATTENTION DE LA PARTICIPANTE

Madame,

Vous êtes invitée à participer à une recherche impliquant la personne humaine dont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, (Inserm - Pôle Recherche Clinique – Biopark, Bâtiment A 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris) est le promoteur.

Cette recherche intitulée Etude des facteurs de rémission dans l'anorexie mentale de la femme adulte (REMANO) est dirigée par Pr Philip GORWOOD (1 rue Cabanis 75014 PARIS, +331 45 65 85 72, p.gorwood@ghu-paris.fr) en tant que coordonnateur principal.

1.1. INFORMATION

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

N'hésitez pas à poser des questions à l'investigateur ou à son représentant désigné (médecin en charge de la recherche) si vous voulez plus d'informations. Il est à votre disposition pour vous présenter la recherche et la façon dont vous pouvez y participer, pour répondre à toutes vos questions et pour vous expliquer ce que vous ne comprenez pas. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à votre participation à cette recherche.

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

1.2. CONSENTEMENT

Votre participation est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche impliquant la personne humaine.

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

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

1.3. CADRE GENERAL ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

L'anorexie mentale a une mortalité de 1% par an, sans traitement médicamenteux validé. Certaines situations rendent nécessaire l'hospitalisation pour un accompagnement à la reprise de poids (renutrition). Après 6 mois de suivis, les études et l'expérience montrent que certaines patientes rechutent.

Selon les recherches précédemment menées par notre équipe et d'autres équipes spécialisées, l'anorexie mentale serait liée à une atteinte des processus de traitement de la récompense par le cerveau. L'apprentissage par la récompense est très largement utilisé par notre cerveau pour apprendre de nouvelles manières de procéder dans certaines situations. Le « système de récompense » s'active pour renforcer une action qui nous apparaît bénéfique. Il s'active par exemple quand nous souhaitons obtenir quelque chose et que nous l'obtenons effectivement. Par exemple quelqu'un qui apprend à conduire active au début son système de récompense quand il exerce la bonne action qui permet d'obtenir l'effet qu'il souhaitait obtenir. Le comportement est ainsi renforcé et pourra ensuite devenir « automatique ». Beaucoup de ce que nous avons appris et apprendrons dépend de cet « effet récompense ». Ce

phénomène est différent de la notion de plaisir.

Dans l'anorexie mentale cet « effet récompense » est appliqué de manière pathologique, c'est-à-dire d'une manière qui finira par porter préjudice à la personne, à des habitudes non saines, comme la restriction alimentaire, au détriment d'habitudes saines comme manger à sa faim.

Le projet consiste à évaluer 125 patientes souffrant d'anorexie mentale à trois moments, au moment d'une décompensation (maigreur), à la fin de leur hospitalisation (poids normal) et 6 mois plus tard pour distinguer la guérison stable d'une guérison précaire.

Chaque participant passera une série de questionnaires en autonomie sur un ordinateur. Ces auto-questionnaires visent à évaluer le niveau d'anxiété et de dépression (HADS), des dimensions psychologiques souvent retrouvées dans l'anorexie mentale (EDI2), le niveau d'activité physique (GLT), le niveau d'obsession et de compulsion (YBS).

Nous explorerons l'effet récompense à plusieurs niveaux :

- cognitif (Analyse des processus mentaux permettant le langage, le raisonnement, l'apprentissage, la prise de décision, les émotions... évalués par des tests sur ordinateur). On vous demandera d'effectuer des choix virtuels entre différentes sommes d'argent. On vous présentera aussi des images de silhouettes et nous analyserons votre réponse émotionnelle par la mesure de la variation du diamètre des pupilles.
- hormonal (différentes hormones impliquées dans la régulation de la faim et du comportement alimentaire), comme la ghréline une hormone sécrétée par l'estomac et qui prépare l'organisme au repas. Un dosage sanguin de ces hormones sera effectué. Certains sujets se verront proposer des prélèvements répétés autour du repas pour évaluer comment les hormones réagissent à la prise alimentaire.
- génétiques et épigénétiques (analyse des gènes rendant plus ou moins vulnérable à l'anorexie mentale et de leur expression). Il est prévu d'analyser les gènes qui sont impliqués dans la régulation de l'appétit et la modification de certains neurones. D'autres gènes candidats pourront être analysés en fonction de potentielles découvertes avant le début de l'étude.
- imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) permettant l'analyse des régions du cerveau impliquées dans « l'effet récompense ». Il sera alors demandé de réaliser une tâche simple de choix entre deux propositions lors de la réalisation de l'IRM (examen indolore).

Les résultats obtenus chez les 125 patientes seront comparés à ceux obtenus chez 100 femmes indemnes de trouble alimentaire, dites volontaires saines. Cela est essentiel afin de contrôler l'effet de la maladie sur les mesures : les différences observées doivent en effet être comparées à celles obtenues chez des femmes ne présentant pas d'anorexie mentale pour distinguer ce qui relève de la maladie et ce qui relève d'autres facteurs pas forcément connus mais influençant les résultats.

Nous pensons que la modification de cet effet récompense est importante pour permettre une guérison stable. Connaître des marqueurs sensibles et fiables pour distinguer qui est « réellement » guérie de l'anorexie mentale permettrait d'individualiser les soins, raccourcissant l'hospitalisation (en moyenne de 4 mois) si la guérison est observée, et l'allongeant pour les patientes qui ne présentent qu'une amélioration superficielle (réduisant ainsi les rechutes ultérieures). Trouver des marqueurs des processus clés dans l'anorexie mentale améliorera aussi les connaissances sur cette pathologie pour le moment mal comprise.

1.4. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Pour les volontaires sains, la recherche se limite à une visite à l'exception des sujets participant à l'IRM pour lesquels une seconde visite leur sera proposée. Les visites se dérouleront au Centre de Recherche Clinique du GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences situé au 102 rue de la Santé 75014 Paris. L'investigateur vous représentera la recherche et vous pourrez lui poser vos éventuelles questions. L'investigateur recueillera également votre consentement.

Si vous acceptez de participer à l'étude, un entretien sera fait avec l'infirmier de recherche pour recueillir des données vous concernant (antécédents chirurgicaux, traitements médicamenteux reçus, données anthropométriques) puis des tests sur ordinateur (auto-questionnaires et tests neurocognitifs) et un prélèvement sanguin (prise de sang) seront réalisés. De plus, un test urinaire de grossesse sera réalisé au préalable chez les femmes en âge de procréer afin de s'assurer de l'absence de grossesse qui est un critère de non inclusion de l'étude.

Ensuite si vous êtes d'accord, il pourra vous être proposé de participer soit à une imagerie cérébrale de type IRM fonctionnelle (à deux reprises, lors de la visite d'inclusion et 4 mois après) soit à des prélèvements répétés autour du repas (dans la limite de 30 sujets pour l'IRM et 10 sujets pour les prélèvements répétés autour du repas). Ces mesures

seront effectuées à l'hôpital Sainte Anne situé au 1 rue Cabanis 75014 PARIS dans deux bâtiments distants de 200m : la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME) et le Centre de Recherche Clinique (CRC) pour les auto questionnaires, les tests neurocognitifs et les prélèvements hormonaux autour du repas et le service de neuroimagerie pour l'IRM.

Lors du prélèvement sanguin systématique pour chaque participant (prise de sang), 3 tubes vous seront prélevés permettant les analyses génétiques et le dosage des hormones Les volumes de sang prélevé (15 mL en tout) correspondent à des prélèvements standards, c'est-à-dire équivalent à ceux utilisés pour les prises de sang habituelles lors de soins à l'hôpital. Ces prélèvements seront réalisés au Centre de Recherche Clinique (CRC) de l'hôpital Sainte Anne situé au 1 rue Cabanis 75014 PARIS. Les participants qui réalisent les mesures autour du repas feront ce prélèvement sanguin lors des prélèvements autour du repas.

Concernant les IRM qui vous seront peut-être proposées, elles consistent en une imagerie cérébrale (comme un scanner mais non irradiant car utilisant un champ magnétique) permettant de voir les zones actives de votre cerveau. La première IRM sera réalisée lors de la visite d'inclusion puis nous vous recontacterons 4 mois après pour vous faire passer une seconde IRM. Au cours de cet examen indolore et sans risque vous passerez une tâche neurocognitive. Ainsi nous pourrons mesurer l'activité de votre cerveau alors que vous répondez par des clics à des choix simples proposés sur un écran. L'écran est dans l'IRM et une manette de commande est tenue en main permettant de faire des choix (droite ou gauche) en fonction de ce qui est proposé à l'écran. Cet examen sera réalisé au sein du service de radiologie de l'hôpital Sainte Anne.

Les personnes ne passant par l'IRM, se verront proposer la réalisation d'un repas standard (salade vinaigrette en entrée, poisson, 100 g de féculent, 100 g de légume, 1 yaourt sans sucre, 1 compote et 1 pain) avec des prélèvements sanguins répétés avant, pendant et après le repas (dans la limite de 10 participantes). Ces prélèvements seront effectués à partir d'un cathéter (comme pour une perfusion) posé deux heures avant le repas. Dans chaque tube sera prélevé 2.5 ml de sang, soit un volume deux fois inférieur à un tube de prélèvement standard. Les temps de prélèvements sont les suivants : -2h, -1h, -30 min, -20min, -10min, 0min, +10 min, +20 min, +30 min, +40 min, +50 min, +1h. Le temps 0 correspond au début du repas. Le Repas est alors pris en chambre accompagné de l'infirmière de recherche et supervisé par un médecin.

Voici un tableau récapitulatif de votre participation :

Actes réalisés	LIEU	Visite d'inclusion	Visite 2
	Centre Hospitalier Ste Anne	Durée	Durée
Information sur la recherche	Information donnée en amont par téléphone et formulaire envoyé par mail		
Vérification des critères d'inclusion/non inclusion	Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME)	1h45	
Information et recueil du Consentement éclairé			
Entretien : recueil de données (antécédents chirurgicaux, traitements médicamenteux reçus, données anthropométriques)			
Auto-questionnaires (échelles cliniques)			
Tests Neurocognitifs			
Prise de sang	Centre de Recherche Clinique (CRC)	10 min	
Repas standard avec des prélèvements sanguins répétés (dans la limite de 10 sujets)	Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME)	3h30	
IRM (dans la limite de 30 sujets)	Service de neuroimagerie	2h	2h

Durée de votre participation : - 2 à 5h30 si vous ne participez pas à l'IRM.
- 4 mois (+/- 2 mois) si vous passez les IRM.

1.5. BENEFICES ATTENDUS

Il n'y a aucun bénéfice attendu direct pour la personne qui participe à la recherche.

1.6. CONTRAINTES

En acceptant de participer à cette étude vous devrez respecter une contrainte horaire liée au temps nécessaire à la participation (2 à 5h30 heures de tests).

Les autres contraintes sont les prélèvements sanguins ponctuels et/ou répétés ; et l'IRM (Imagerie par résonnance magnétique) qui nécessite de rester immobile dans la machine.

1.7. RISQUES PREVISIBLES

Ce protocole de recherche ne comporte que des risques minimes. Il s'agit principalement d'un risque minime d'infection au point de ponction lors de la pose du cathéter si vous participez aux prélèvements autour du repas. Cependant la durée de pose très brève rend le risque exceptionnel car bien inférieur au risque lié à la pose d'une perfusion.

En ce qui concerne l'IRM, les contre-indications à cet examen sont le port d'un pacemaker, d'une valve cardiaque mécanique ou la présence d'un corps étranger métallique dans votre corps notamment intraoculaire ou intracrânien. C'est un examen non invasif, bien toléré et non douloureux mais certains sujets souffrants de claustrophobie peuvent ressentir une gêne due au confinement. Il n'y aura pas d'injection de produit de contraste et aucune radiation n'est à associer à cet examen.

1.8. ALTERNATIVES MEDICALES A LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE

Non applicable

1.9. EXISTENCE D'UNE PERIODE D'EXCLUSION

Il n'y a aucune contre-indication à la participation à une autre étude pendant cette recherche. Il faut simplement en informer la personne réalisant le recrutement lors du premier entretien.

1.10. DROITS D'INFORMATION CONCERNANT VOTRE SANTE

Vous avez droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé détenues par l'investigateur ou son représentant désigné, conformément à l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

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

1.11. DROIT D'ETRE INFORME(E) DES RESULTATS GLOBAUX

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

Si vous le souhaitez, au terme des analyses des résultats globaux, un courrier informant des résultats de l'étude vous sera adressé.

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

1.12. CONFIDENTIALITE ET TRAITEMENTS DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

Nous vous informons que le traitement de vos données est placé sous la responsabilité de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (situé au 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris - <https://www.inserm.fr/>) et répond à l'exécution d'une mission d'intérêt public qui justifie le traitement de vos données personnelles de santé à des fins de recherche scientifique.

A cette fin, les données médicales vous concernant, les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Pr Philip GORWOOD (coordonnateur principal) ou aux personnes agissant pour le compte de l'Inserm, en France. Ces données seront identifiées de façon confidentielle par un code composé du nom de l'étude (« REMANO »), de l'identification du groupe (« AN » pour les patientes et « VS » pour les volontaires saines) et du numéro d'inclusion (001, 002...). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises à des tiers Français ou étrangers (autorités de santé, autres organismes de recherche...) à moins que vous ne vous y opposiez (en le mentionnant au médecin qui a recueilli votre consentement ou bien au Pr Gorwood).

La durée de conservation de vos données

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information, du centre dans lequel vous avez été inclus et de celui de l'investigateur coordonnateur jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Ensuite, vos données seront archivées pendant une durée de 15 années. (Durée identique à celle mentionnée au protocole)

Vos droits

Conformément aux dispositions de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679), vous disposez des droits suivants :

- Le droit de demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation de vos données recueillies dans le cadre de la recherche. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique
- Le droit de vous opposer à la collecte et à la transmission de vos données couvertes par le secret médical
- Le droit de retirer, à tout moment, votre consentement à la collecte de vos données. Si au cours de la recherche vous souhaitez ne plus y participer, les données vous concernant et acquises avant le retrait de votre consentement seront exploitées par l'investigateur ou son représentant désigné, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas ces dernières vos données seront détruites.

En cas de difficulté pour exercer vos droits, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données de l'Inserm par mail (dpo@inserm.fr) ou par voie postale (Délégué à la Protection des Données, 101 rue de Tolbiac, 75 013 Paris). Vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – CNIL (autorité française de contrôle des données personnelles).

1.13. INDEMNITES

Les personnes participant à cette recherche toucheront une indemnisation pour contraintes subies à hauteur de 30 euros pour les auto-questionnaires et les tests neurocognitifs seuls, 60 euros par visite comprenant une IRM (soit 120 euros au total pour la réalisation des 2 IRM et 100 euros si vous prenez part aux prélèvements répétés autour du repas. Les indemnisations sont dispensées au décours de chaque visite (non cumulatif).

Les personnes participant à l'IRM se verront proposer un repas au sein du centre de recherche clinique (temps de visite supérieur à 2h30). Les frais de déplacements ne seront pas pris en charge.

1.14. INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES

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

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

En cas de retrait de votre consentement

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

En fin de recherche

Si vos prélèvements ne sont pas utilisés en totalité à la fin de cette recherche, ceux-ci pourront être conservés et utilisés ultérieurement pour d'autres recherches portant sur les troubles psychiatriques, dans le respect de la confidentialité de votre identité. Certains tests peuvent inclure des analyses génétiques sur les troubles psychiatriques.

Les prélèvements restants :

- seront conservés à l'Institut de Psychiatrie et Neurosciences à Paris, sous la responsabilité de Philip Gorwood (☎01 40 78 92 00)
- pourront être cédés à titre gratuit à d'autres équipes de recherche privées ou publiques, nationales ou internationales, sauf si vous vous y opposez.

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

1.16. CADRE LEGISLATIF DE LA RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

Cette recherche est réalisée conformément aux articles L1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. Elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes SUD-OUEST et OUTRE-MER II le 5 décembre 2019.

Cette recherche est menée conformément à la méthodologie de référence MR 001 homologuée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil) le 3 mai 2018 et à laquelle l'Inserm s'est engagé à se conformer (récépissé n° 2211062 v 0 du 15 janvier 2019).

Conformément à la loi, l'Inserm, promoteur de cette recherche, dont l'adresse est Inserm - Pôle Recherche Clinique – Biopark, Bâtiment A 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris, a contracté une police d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès du courtier mandataire BEAH de la compagnie **LLOYD'S INSURANCE COMPANY SA**, dont l'adresse est 8 rue Alfred de VIGNY 25000 BESANCON, sous le numéro SYB16899689A4.

Pour pouvoir participer à cette recherche impliquant la personne humaine, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

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

2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU DE LA PARTICIPANTE – VOLONTAIRE SAIN

J'atteste avoir bien lu et pris connaissance des informations relatives à ma participation à la recherche intitulée « C18-39 » « Etude des facteurs de rémission dans l'anorexie mentale de la femme adulte » (REMANO) exposées par écrit sur les pages précédentes. J'atteste avoir été informé(e) de l'objectif de cette recherche par l'investigateur ou son représentant désigné, de la façon dont elle va être réalisée et de ce que ma participation va impliquer pour moi. J'ai obtenu toutes les réponses aux questions que je lui ai posées.

- J'ai bien compris les contraintes qui seront les miennes au cours ma participation à cette recherche qui durera entre 1 journée et 4 mois +/-2 mois si je passe l'IRM.
- J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation à cette recherche impliquant la personne humaine.
- J'ai pris connaissance des risques prévisibles et je suis conscient(e) que ma participation pourra être interrompue par le l'investigateur ou son représentant désigné en cas de nécessité.
- J'ai été informée que pour toute anomalie détectée au cours de la recherche et concernant ma santé, j'en serai avertie via le médecin de mon choix sauf si je m'y oppose.
- J'ai compris que je peux retirer à tout moment mon consentement de participation à cette recherche quelles que soient mes raisons et sans avoir à m'en justifier, sans supporter aucune responsabilité et sans encourir aucun préjudice. J'en informerai simplement le médecin investigateur ou l'équipe investigatrice.
- J'ai bien noté que mes droits d'accès de rectification et d'opposition à mes données, prévus par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés modifiée et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679), s'exercent à tout moment auprès de la personne qui a recueilli mon consentement et qui connaît mon identité.

CONSENTEMENT RELATIF AUX DONNEES PERSONNELLES

J'accepte que les données me concernant, enregistrées à l'occasion de cette recherche, et comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatique par le promoteur ou pour son compte, y compris les données portant sur mes habitudes de vie.

CONSENTEMENT RELATIF AUX PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES

J'accepte le prélèvement, la conservation et l'utilisation de mes prélèvements biologiques tels que prévus dans le cadre de ce protocole.

J'autorise la conservation et l'utilisation de mes **prélèvements biologiques** pour des recherches ultérieures portant sur les troubles psychiatriques. Ces recherches pourront être menées par d'autres équipes de recherche, privées ou publique, nationales ou internationales. Cette autorisation n'est pas valable en cas de retrait de mon consentement en cours de la présente recherche

☐ J'accepte la conservation et l'utilisation de mes prélèvements biologiques pour toutes recherches ultérieures.

☐ Je refuse la conservation et l'utilisation de mes prélèvements biologiques pour toutes recherches ultérieures. Ceux-ci seront détruits dès la fin de la présente recherche.

J'ai été informée que le protocole de la recherche prévoit de réaliser des analyses de mes caractéristiques génétiques :

☐ J'accepte que des analyses génétiques soient réalisées sur mes prélèvements.

☐ Je refuse la réalisation de toute analyse génétique sur mes prélèvements.

DECOUVERTE GENETIQUE SECONDAIRE

J'ai été informée de la possibilité d'avoir accès à des données génétiques qui pourraient avoir un impact significatif sur ma santé ou celle d'autres membres de ma famille.

J'accepte que ces données me soient transmises.

☐ Je m'oppose, en cochant la case ci-contre, à ce que ces données me soient transmises (je peux solliciter mon médecin si je change d'avis).

A compléter de la main de la personne donnant son consentement :

Je soussignée _____ (Nom, Prénom)

accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite. Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur ou son représentant désigné et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Le ____ / ____ / ____

Signature du participant

A compléter par l'investigateur ou son représentant désigné :

Je soussigné (e), Docteur, Monsieur, Madame _____ (Nom, Prénom) confirme avoir expliqué le but et les modalités de cette recherche ainsi que ses risques potentiels. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.

Nom du service : _____ Tél : _____

Le ____ / ____ / ____

Signature de l'investigateur ou de son représentant désigné

Etablir le document en deux exemplaires originaux.

Exemplaire participant : à remettre à la personne se prêtant à la recherche

Exemplaire investigateur : à conserver par l'Investigateur pendant la durée légale de conservation des documents de la recherche.