

Université René Descartes Paris V

**OBSERVATION DES ENJEUX ETHIQUES DANS LA CREATION
D'UN RESEAU DE SOINS EUROPEEN POUR UNE MALADIE RARE**

MEMOIRE DE MAITRISE

MSBM : Ethique, déontologie et responsabilité médicale

Docteur Aurélie Plessier

2004

PLAN DU MEMOIRE

1. Introduction

a. Le Réseau Européen des maladies vasculaires du foie (EN-Vie)

i. Rappel sur les maladies vasculaires hépatiques et leur pathogénie

ii. Description du réseau EN-Vie, de sa mise en place et des questions posées

b. Législation française sur la recherche biomédicale

i. CCPPRB

ii. CNIL

iii. CCTIR

c. Législation Européenne sur la recherche biomédicale

2. But du mémoire

3. Matériel et méthode

a. Analyse du consentement et du protocole d'étude

b. Analyse du questionnaire aux patients

c. Interview des coordinateurs nationaux du réseau européen

4. Résultats

a. Analyse du consentement et du protocole d'étude

b. Analyse du questionnaire aux patients

c. Interview des coordinateurs nationaux du réseau européen

5. Discussion

6. Conclusion

1. Introduction

a. Le Réseau Européen des maladies vasculaires du foie (EN-Vie)

i. Rappel sur les maladies vasculaires hépatiques et leur pathogénie (1)

Les maladies vasculaires du foie concernent essentiellement le syndrome de Budd-Chiari (thrombose des veines hépatiques) et la thrombose porte. Il s'agit de maladies rares, dont la prévalence est respectivement de 1/100 000 personnes pour le syndrome de Budd-Chiari et de 10/100 000 pour la thrombose porte. De ce fait, l'évaluation scientifique des facteurs étiologiques, pronostiques et thérapeutiques est pauvre basée essentiellement sur des études rétrospectives comprenant peu de patients.

Dans 60% des cas, une thrombophilie est mise en évidence : il s'agit le plus souvent d'un syndrome myéloprolifératif et dans plus d'1/4 des cas, il existe une anomalie pro-coagulante congénitale. Les anomalies génétiques, pour lesquelles une association forte est déjà connue sont la mutation du gène du facteur V Leyden et la mutation du gène de la prothrombine. Des formes familiales de déficit en protéine S, C et en antithrombine sont également associées. Enfin, pour 25 à 40 % des patients, aucune thrombophilie n'a été à l'heure actuelle identifiée, alors que pour 15% d'entre eux, des thromboses profondes sont identifiées dans la famille, au premier degré. De plus, dans 25% des cas, plusieurs anomalies prothrombotiques associées sont identifiées.

ii. Description du réseau EN-Vie, de sa mise en place et des questions posées

Les maladies vasculaires du foie concernent un petit nombre de patients. Il n'existait pas de moyens de mettre en commun des données jusqu'alors fragmentées. La prise en charge des patients n'était pas standardisée, souvent difficile compte tenu du caractère potentiellement mortel. C'est dans ce contexte qu'un petit groupe d'experts Européens de la maladie vasculaire hépatique ont décidé de créer le réseau EN-Vie. EN-Vie est un réseau comportant 9 pays Européens : France, Allemagne, Espagne, Portugal, Royaume-Uni, Suisse, Pays-Bas, Italie et Belgique. Des experts de chaque pays ont été désignés pour développer chacun des axes nécessaires à la constitution du réseau : par exemple, l'expert français avait pour mission la coordination des échanges entre les pays dans toutes les étapes, l'expert néerlandais devait s'occuper de la méthodologie, et l'expert espagnol devait mettre en place une base de données informatisée pour le recueil des données. Les objectifs principaux de ce réseau étaient dans un premier lieu d'établir des recommandations spécifiques concernant le diagnostic, l'étiologie et la prise en charge de ces patients (1). Le deuxième objectif était de mettre en place un observatoire prospectif comprenant une plasmathèque et une DNA thèque. Enfin, le troisième objectif

était la création d'un site Web permettant un échange d'informations entre les patients et les soignants.

b. Législation française sur la recherche biomédicale

La question essentielle lors de la mise en place du réseau EN-Vie, était de faire en sorte que celui-ci soit conforme à la législation actuelle sur la recherche biomédicale. En France cette législation repose sur plusieurs lois d'une grande cohérence définissant le cadre dans lequel doit se dérouler toute recherche biomédicale :

- la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988 modifiée en 1994 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, qui a créé les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et définit l'obligation du consentement écrit des patients.
- Les lois dites de bioéthique adoptées le 29 juillet 1994 dans lesquelles s'intègre l'utilisation des produits du corps humain.
- Les lois du 28 mai 1996 et du 1^{er} juillet 1998 définissant les collections et la nécessité de leur déclaration à une autorité administrative, aboutissant en 2001 à l'installation des Centres de Ressources Biologiques (CRB) pilotés par un comité consultatif (CCRB).
- la loi du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de

la santé et modifiant la loi du 06 janvier 1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

De ces lois découlent les fonctions des CCPPRB, du CCTIR et de la CNIL dont l'avis positif est indispensable pour la mise en place de ce réseau qui comporte la mise en place d'une DNATHèque et l'utilisation d'un fichier informatique nominatif. (2-7)

i. CCPPRB

Leur rôle est de statuer sur la conformité d'un projet de recherche biomédicale avec la législation décrite ci-dessus. Leur avis théoriquement consultatif est néanmoins indispensable dans la mesure où l'assurance du projet par le promoteur ne peut se concevoir sans un avis positif. Les CCPPRB doivent donner leur avis sur : les modalités d'information des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (transparence sur les avantages, limites et risques, durées de stockage, conditions de cession, type d'études réalisées, retour d'information), la pertinence générale du projet, l'évaluation bénéfice/risque, la qualification des investigateurs, la protection des participants.

ii. CNIL

Les fichiers informatiques sont créés pour circuler. Ils contiennent des données à caractère personnel, dont la confidentialité doit être respectée. La CNIL, autorité administrative indépendante de 17 membres, donne un avis consultatif et veille à ce que les traitements informatisés soient conformes aux dispositions légales.

iii. CCTIR

Le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé a été institué par la loi du 1^{er} juillet 1994. Il comprend 14 membres et un président. Il est composé d'épidémiologistes, de généticiens, de biostatisticiens et de chercheurs en sciences sociales. Il est chargé d'émettre un avis sur :

- . la méthodologie de la recherche ;
- . la nécessité du recours à des données nominatives ;
- . la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche.

c. Au niveau européen

Le projet européen avait été accepté dans le cadre d'une action de la Commission Européenne intéressant les maladies chroniques, dégénératives et rares. Globalement le projet devait être conforme aux législations en vigueur sur la recherche biomédicale de chaque pays et répondre à la déclaration d'Helsinki de juillet 1997.(8)

Sur le plan éthique, le projet européen devait néanmoins répondre à 4 exigences (cf annexe 1) :

- En ce qui concerne le recueil des données, il demandait aux participants d'être en règle avec leur propre législation nationale.
- La prise en charge thérapeutique des affections faisant l'objet du réseau sera définie par chaque médecin référent, en suivant les recommandations édictées pour

chaque pathologie par les experts européens, et en aucun cas dans l'objectif de la recherche.

- La collection systématique de données et de matériel biologique sera effectuée en accord avec la déclaration d'Helsinki du 15.07.1997. Toutes les collections seront anonymisées. Un consentement sera demandé au patient par le médecin qui l'informerá des raisons de l'étude, de la durée, du caractère volontaire, de l'absence de bénéfice individuel direct.
- Le matériel génétique ne sera utilisé que pour mieux comprendre les maladies vasculaires du foie. Il sera conservé selon les modalités légales de chaque pays.

2. Buts du mémoire

Recenser les questions éthiques posées par la mise en place du Réseau Européen des Maladies Vasculaires du Foie, qui sont de trois ordres :

Quelles sont les questions éthiques « théoriques » liées à la mise en place du réseau ?

Quel est l'avis des patients sur la mise en place d'une DNA-thèque et sur le fichier de recueil des données ?

Quelles sont les exigences nationales au niveau des différentes problématiques éthiques ? Y a-t-il une disparité européenne ?

3. Matériel et méthode

a. Analyse du consentement et du protocole d'étude

Le consentement et le protocole (annexe 2) ont été analysés pour voir s'ils étaient conformes aux lois sur la recherche biomédicale et à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Par ailleurs les différentes étapes qui ont été nécessaires à rendre ces documents conformes seront détaillées.

b. Analyse du questionnaire aux patients (annexe)

Un questionnaire portant sur l'avis des patients sur les différents problèmes éthiques soulevés, inspiré du questionnaire de l'étude « APROCO » (9) a été distribué par 3 médecins participant à la mise en place du réseau, dans un seul centre.

c. Interview des coordinateurs nationaux du réseau européen

Le coordinateur de chaque pays a été interviewé sur la législation de son pays et les différents problèmes éthiques soulevés ou rencontrés lors de la mise en place de ce projet au niveau national.

4. Résultats

a. Analyse du consentement et du protocole (annexe 2)

Les documents princeps ont été rédigés par l'équipe néerlandaise et diffusés à chaque coordination nationale, qui devait l'adapter pour être conformes à la législation de son pays. En France, le consentement a donc dû être modifié deux fois pour le promoteur (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) avant d'atteindre sa présentation finale, acceptée par le CCPPRB.

Il est intéressant de noter que dans la version initiale néerlandaise du consentement (annexe 4), l'accord du patient était demandé pour un prélèvement sanguin sans pour autant clairement lui indiquer que celui-ci devait servir à la constitution d'une DNAtèque. Dans certains pays européens, ceci n'a pas constitué d'obstacle à l'accord définitif du comité d'éthique (tableau 1).

Pour obtenir l'accord définitif de la CNIL, il a d'abord fallu obtenir l'accord du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIR). Cette étape a nécessité de clarifier la méthodologie utilisée pour l'analyse statistique, et de supprimer certains éléments de la base de données : les initiales du patient ainsi que la race n'étaient pas considérées comme indispensables dans le cadre de cette étude.

Tableau 1. Différences concernant le consentement en fonction des pays.

	F	I	CH	B	N	UK	E	D	P
Comité d'éthique (L=local, N=National)	L	L	L*	L*	N	N	L	L	L
Délai d'obtention de l'accord (mois)	6	0,2	2	2	1	4	2	2	?
Nécessité de modifier le consentement (DNAtèque)	O	N	O****	O	O	?	O	O	?
Clairement dit que le prélèvement supplémentaire contient de l'ADN	O	N	O	O	O	?	O	O	N
Nécessité de modifier les informations recueillies (race)	O	N	O	N	N	?	N	N	N
Notion de retour d'information dans le consentement	O	N	O**	?	N	?	N	O**	N
Durée de conservation des prélèvements	O	N	N	?	?	?	N	N	?

O=Oui ; N=Non.

* Chaque hôpital doit avoir l'accord de son propre comité d'éthique.

** Les résultats ne doivent PAS être retransmis au patient.

*** Modification de la limite d'âge à 18 ans.

b. Analyse du questionnaire

Dix questionnaires ont été distribués en fin de consultation et 6 questionnaires ont pu être recueillis. Tous les patients ont accepté de participer à l'étude EN-Vie.

Tableau 2 (question 2).

Motivation	
Parce qu'il s'agit d'une maladie rare et que ma participation aidera à la compréhension de ma maladie	6
Par espoir de découverte permettant une amélioration de ma santé	5
Par espoir de découverte même si elle ne me concerne pas directement	5
Pour bénéficier d'un meilleur suivi	3
Parce que les contraintes sont minimales	1
Pour appartenir à un groupe	1
Pour faire plaisir à un médecin	1
Pour devenir acteur dans ma maladie	1
Par difficulté de dire non	0
Autre	0

Tableau 3 (questions 4 et 6).

Qui donne l'information sur EN-Vie...	...écrite	...orale
Le médecin qui vous suit	4	5
Le médecin attaché à la recherche	2	3
Un interne	0	
Une infirmière	0	
Une secrétaire	0	
Autre	0	

Pour certains patients le médecin référent était le médecin attaché à la recherche.

Tableau 4 (questions 5 et 7).

Information suffisante...	...écrite	...orale
Oui	6	4
Non	0	2

Tableau 5 (question 8).

Délai de réflexion	
Aucun	3
Quelques heures	1
Quelques jours	0
Quelques semaines	2

Tableau 6 (questions 9a et 9b)

Savez-vous si le protocole a été validé par...	...CCPPRB	...CNIL
Oui	3	4
Non	2	2
Sans réponse	1	0

Tableau 7 (question 10).

Attentes de la validation par un comité d'éthique	
Une garantie en termes de protection	5
Une garantie en termes d'information	5
Une garantie en termes de bonne pratique	5
Une possibilité de dialogue	2
Ne sait pas	0
Autre	0

Tableau 8 (question 11).

Savez-vous qu'il existe un encadrement juridique ?	
Oui	3
Non	3

Tableau 9 (questions 12,14, 15 et 16).

Information génétique	Oui	Non	Sans réponse
Savez-vous que le protocole concerne l'étude de facteurs génétiques ?	4	1	1
Savez-vous que l'étude des facteurs génétiques se fait grâce à un échantillon d'ADN ?	5	1	0
Savez-vous ce qu'est un échantillon d'ADN ?	5	0	1
Savez-vous comment est obtenu un échantillon d'ADN ?	2	3	1

Tableau 10 (question 13).

Que représente pour vous un facteur génétique ?	
Un facteur présent à la naissance	4
Un facteur permettant de prédire une maladie	4
Une caractéristique commune à un groupe d'individus	2
Ne sait pas	1
Un facteur acquis par le mode de vie	0
Une caractéristique propre à un seul individu	0
Autre	0

Tableau 11 (questions 33 et 34).

Intérêt pour la génétique	Oui	Non	Sans réponse
Intérêt d'une manière générale	4	2	0
Par des associations	3	1	2
Par des lectures	3	1	2
Par des conférences	1	2	3
Par des émissions	4	0	2

Tableau 12 (question 17).

Savez-vous combien de temps les échantillons d'ADN sont conservés ?	
0 – 5 ans	4
5 – 10 ans	1
Ne sait pas	1
Autre	0

Tableau 13 (question 18).

Légitimité du temps de conservation	
Jusqu'à la fin du recueil des données	2
Dix ans après la fin du recueil des données	0
Durant toute votre vie	0
Sans limitation de temps	4

Tableau 14 (questions 24 et 25).

La gestion de la banque des échantillons d'ADN	Qui est responsable ?	A qui faites-vous le plus confiance ?
Le médecin qui vous a donné l'information	3	4
Le chef de service	3	3
Le médecin responsable de la banque au niveau national	2	0
Des chercheurs non médecins	1	0
Le promoteur de la recherche	1	0
Le comité de suivi de l'étude	1	1
Une autorité compétente (ministère)	1	0
Ne sait pas	1	0

Tableau 15 (questions 26 et 27).

Accord pour une réutilisation de votre échantillon d'ADN	
Sûrement oui	3
Probablement oui	2
Probablement non	1
Sûrement non	0
Avec nouveau consentement à chaque étude	2
Avec consentement initial plus large	3
Sans réponse	1

Tableau 16 (question 23).

Confiance dans l'organisation générale du protocole	
Oui, totalement	3
Oui, globalement	3
Non	0

Tableau 17 (question 31).

En cas de retombées financières pensez-vous pouvoir en bénéficier au niveau individuel ?	
Oui	3
Non	3

Tableau 18 (question 32).

Qui selon vous pourrait légitimement toucher des droits ?	
Les chercheurs	5
Les associations de patients	2
Les patients ayant participé à l'étude	2
Les responsables de la banque d'ADN	1
Autre	0

Tableau 19 (question 28).

Signification du consentement	
Un contrat	4
Un moyen de me protéger	4
Une modalité administrative	2
Un moyen de responsabiliser le patient	2
Un moyen de responsabiliser les médecins et les chercheurs	2

Tableau 20 (questions 29 et 30).

	Oui	Non
Voyez-vous une utilité au consentement ?	5	1
L'obtention du consentement est-elle une contrainte ?	1	5

Tableau 21 (question 19).

Retour d'information	Oui	Non
Au niveau du groupe	6	0
Au niveau individuel	6	0

Tableau 22 (question 21).

Temps estimé pour les résultats	
Quelques mois	3
6 mois à 1 an	3
Une à plusieurs années	0
Ne sait pas	0

Tableau 23 (question 20).

Avantages et inconvénients à disposer d'une information génétique personnalisée	
Un traitement adapté à ma personne	3
Une possibilité de prévention	4
Une connaissance de la cause de la maladie	5
Une connaissance de l'évolution de la maladie	3
Une intrusion dans la vie privée	1
Ne sait pas	0
Autre	0

Tableau 24 (question 37).

Description de l'état de santé actuel	
Très bon	1
Bon	3
Moyennement bon	2
Mauvais	0
Très mauvais	0

Tableau 25 (question 35 et 36).

	Oui	Non	Sans réponse
Utilité d'une association de malades	5	0	1
Participation à une telle association	3	3	0

Tableau 26 (question 22).

Vous connectez-vous sur le site internet d'EN-Vie		
Oui, régulièrement		0
Oui, occasionnellement		0
Non, jamais		6

c. Interview des coordinateurs nationaux du réseau Européen

Tous les pays ont obtenu l'accord de leur propre comité d'éthique pour lancer le projet au niveau national. Les modalités d'obtention de cet accord sont décrites dans le tableau 1. Six pays ont dû modifier le consentement en précisant que les échantillons recueillis servaient à faire une DNAtèque. Le plus souvent, le comité d'éthique était local, et dans certains cas, il a fallu l'accord de plusieurs comités régionaux (Suisse). Il n'y a qu'en France qu'il y avait deux comités séparés (éthique et informatique).

A titre d'exemple, les versions italienne et suisse du consentement sont données en annexe (annexes 5 et 6).

5. Discussion

a. Analyse du protocole et du consentement

Cette analyse amène à soulever les problèmes liés à la soumission d'un protocole d'étude à l'accord du CCPPRB, du CCTTIR et de la CNIL. S'il est clair que lorsqu'il y a une collection d'ADN, l'accord d'un comité d'éthique est indispensable, la question reste ouverte lorsqu'il s'agit d'une collection de sérum ou d'autres prélèvements. En effet, de nouvelles techniques d'amplification vont maintenant permettre d'obtenir de l'ADN à partir de n'importe quel prélèvement. En ce qui concerne le réseau EN-Vie, lorsque l'étude a commencé, la nature du prélèvement supplémentaire n'était pas certaine : il était prévu de garder du plasma et le culot de blancs. C'est à partir de ce culot que l'on peut éventuellement dans un deuxième temps extraire de l'ADN. Les responsables du réseau ont donc préféré demander l'accord des comités d'éthique pour pouvoir éventuellement faire des analyses génétiques à partir de ces prélèvements. Dans un second temps, en considérant qu'au moment du lancement de l'étude certaines mutations responsables de thrombophilie n'étaient pas connues (et ne le sont d'ailleurs toujours pas) et que toutes les recherches spécifiques ne pouvaient être prévues avec anticipation, les experts ont donc décidé de mettre en place une extraction systématique d'ADN et effectuer ainsi une véritable DNathèque. Dans le consentement français, un deuxième consentement est prévu pour expliquer quelle est la nature de l'anomalie génétique recherchée, ce qui est concordant avec le souhait des patients.

Par ailleurs, il était très clair dès le départ que dans la mesure où une base de données informatique était mise en place, le projet devait être soumis au CCTIR et à la CNIL. Les remarques du CCTIR ont essentiellement concerné la méthodologie et

ont permis à posteriori de mieux cibler les objectifs de l'étude. Cependant, il n'a pas été très facile de comprendre la requête des statisticiens au départ, et le projet a donc été refusé 2 fois avant d'être accepté. Un contact direct avec les membres du CCTIR n'a pas pu être obtenu, ce qui aurait éventuellement permis de mieux percevoir ce que demandaient les statisticiens.

Enfin, les cliniciens ont été confrontés aux problèmes soulevés par la soumission du projet de recherche à deux comités indépendants successifs, avec le risque d'avoir des modifications différentes du même document. D'un autre côté, il devient difficile au deuxième comité de modifier considérablement les modalités d'un projet après qu'il ait reçu l'aval du premier. Un article récent de C. Bara [7] est en faveur d'un dossier unique de soumission afin de satisfaire les seules exigences de la loi du 6 janvier 1978, et de simplifier les démarches pour les chercheurs.

Finalement, l'avis de ces comités est réellement indispensable dans une démarche éthique car il y a réellement un écart important entre la réflexion éthique de départ et celle de la soumission finale d'un tel projet, ce qui est illustré par la succession des différentes versions de consentement (annexes 2 et 4). L'action de ces comités a également permis d'améliorer la qualité scientifique de ces projets.

b. Avis des patients

Le questionnaire donné aux patients porte sur la perception du consentement d'une part (par exemple, indications claires données sur l'existence d'un prélèvement d'ADN, et des conséquences pour le patient) et sur la capacité de compréhension du patient en terme de connaissance de la génétique d'autre part(10-12). « Dans un protocole de recherche, la responsabilité des patients et des chercheurs est partagée : chacun a des droits et des devoirs. Le chercheur et le clinicien impliqués dans la

recherche doivent assurer la transmission de l'information et des résultats de cette recherche de façon adaptable au patient. Ils doivent assurer l'accompagnement du patient dans cette démarche en s'assurant que le patient a été correctement informé. Il faut à tout prix éviter que l'information ne soit faite en circuit fermée, et peut-être envisager une reformulation de cette information par un tiers », dis le Dr Leport dans un cours de DEA d'éthique en 2003.(13)

L'évaluation par le questionnaire de la compréhension de l'étude peut être considérée comme un reflet indirect de la qualité de l'information qui leur a été fournie. Dans cette étude, alors que cela semblait clairement stipulé dans le formulaire de consentement, seuls quatre patients sur six savent qu'il s'agit d'une étude qui concerne l'étude de caractères génétiques (un ne répond pas et un déclare ne pas le savoir). Ce résultat semble confirmé par le fait que seuls cinq sur six savent que cette étude se fait à partir d'un échantillon d'ADN et à quoi correspond un échantillon d'ADN. D'ailleurs quatre patients s'intéressent à la génétique en général et s'informent le plus souvent par des émissions.

D'après ce questionnaire, tous les patients souhaitent avoir les résultats globaux et individuels de ces tests. Dans la mesure où la nature de ces tests n'est pas encore connue, il était difficile de statuer d'emblée sur le retour de l'information. Mais il a été décidé d'envoyer un deuxième consentement dès lors que la nature du test serait connue et d'y intégrer alors cette question en demandant au malade de dire sur le consentement s'il souhaite le résultat ou non.

Enfin, les patients savent que l'ADN ne sera stocké que cinq ans dans quatre cas sur six et sont d'accord pour que soit sans limitation de temps dans quatre cas sur six.

Cependant, cinq sur six souhaitent être tenus informés de la réutilisation de leur échantillon d'ADN par un nouveau consentement.

c. Au niveau européen

Comme pour tout projet européen, il existe un paradoxe entre les spécificités nationales en termes de législation et de pratique de recherche et la nécessité d'avoir une certaine cohérence. Dans la majorité des cas, il fallait stipuler que le prélèvement contenait de l'ADN. La France est probablement un des pays où la réflexion éthique est la plus poussée et où le plus de problèmes sont abordés par les différents comités afin d'améliorer la qualité scientifique de ces projets. Cependant c'est aussi le pays avec la Suisse où les démarches ont été les plus complexes et les plus longues.

6. Conclusion

En conclusion, ce mémoire a permis de soulever en partie les questions éthiques posées lors de la mise en place d'un tel projet. Ce travail pourra être poursuivi sur un plus grand nombre de malades, inclus dans la cohorte et permettra de donner des réponses à ces questions difficiles telles que l'accessibilité du consentement et la notion de retour du résultat, et ce non seulement à un échelon national mais aussi européen, en appliquant ce questionnaire aux patients d'autres centres et éventuellement à d'autres pays européens.

Annexe 1. Aspects éthiques du projet européen.

Quality of Life and Management of Living Resources

Full Title

European Network for Vascular Disorders of the Liver

Acronym

EN-Vie

Action line n° 7.3

“Chronic, degenerative and rare diseases”

Proposal n° QLRT-2001-01686

Table of contents

1. Objectives and expected achievements	4
1.1. Coordination objectives	4
1.2. Scientific aims and objectives	4
1.3. Coordination objectives – Expected achievements	4
2. Project Workplan	6
2.1. Introduction	6
2.1.1. Project’s instrument	6
2.2.2 Project operation	7
2.2. Description of the work packages	8
2.3. Project structure, planning and timetable	27
2.3.1. List of participants	27
2.3.2. Workpackage list	29
2.3.3. Project planning and timetable	30
2.3.4. List of milestones	31
2.3.5. Deliverable list	32
2.3.6. Management structure	34
3. Role of participants	35
Table 4 Person per months per work package and per participant	47
4. Project management and coordination	49
4.1. Co-ordinator	49

4.1.1. Administrative responsibilities	49
4.1.2. Financial responsibilities	49
4.2. Decision making structure: the Scientific Board	49
4.2.1. Composition	49
4.2.2. The national networks	50
4.2.3. Scientific board's responsibilities	50
4.3. Workplan	50
4.4. Communication flow	50
4.4.1. Internal communication	50
4.4.2. External communication	51
4.5. Quality control	51
4.5.1. Project development	51
4.5.2. Data management, scientific analyses, exploitation and dissemination	51
5. Exploitation and dissemination activities	52
5.1. Internal exploitation	52
5.2. Dissemination	52
6. Ethical aspects and safety provisions	53
7. Ongoing EC funded projects	54

ETHICAL ASPECTS AND SAFETY PROVISIONS

The participants commit themselves that they will abide by all principles expressed in relevant international texts or codes of practice.

This project involves NO human embryos or foetus, use of human embryonic or foetal tissue, children, healthy volunteers, use of non-human primates, transgenic animals, other animals, genetic modification of animals or plants.

The methodology involve several common ethical aspects due to collection of personal data and sampling of biological material, part of it being potentially used in genetic investigations on inherited thrombophilic states. These aspects are handled as follows :

(a) *Retrospective collection of data from patients chart* will have to be approved by the appropriate local committee(s) in agreement with each country's rule. If requested, retrospective collection of data from patients chart will be dependent on patient's consent or, if deceased, on his/her closest relatives'. Case identification in the questionnaire is anonymous and coded. Only the national co-ordinator has access to the file matching code and identity of the patient. This file that is not be connected to any informatic system and is kept in a safe place until data collection and validation are considered to be terminated. The

file will then be destroyed. A written procedure is elaborated by each national co-ordinator and has to be approved by the scientific board. This is part of WPs 1 and 4 to approve the organisation of each national network organisation according to the relevant rules. The scientific board is responsible for not authorising implementation of national network until the legal and ethical obligations have not been fulfilled and the relevant authorisation has not been obtained. On-site control that the procedures conform to the written procedure will be performed on the behalf of the scientific board by the project-coordinator, participant 7 (responsible for WP4, National Networks) or any member of the scientific board.

(b) *All treatments administered to patients as well as all investigations performed* will be decided by the referring physicians according to their personal judgement adapted to patients status and will. No investigation will be required for the only purpose of the project. Treatment modalities and follow-up investigations will be proposed based on current consensus recommendations for clinical management (and not for clinical research) as delineated by the scientific board. These guidelines will clearly state what is of established or suggested value and what remains debated.

(c) *Systematic collection of anonymous coded data or biological material protocols* will have to be approved by in agreement with the World Medical Association Declaration of Helsinki. Patients will be asked to participate in the prospective part of the study by the referring physician. They will be fully informed of the reasons for the study, the extent and duration of their co-operation, the voluntary nature of their involvement, and their freedom to drop out at any time without prejudice. They will be told that they will not derive any personal medical benefits from participation. They will then be provided with institutionally approved consent forms to read and sign after all questions have been answered to their satisfaction.

(d) *In the prospective part of the study, patients will be asked to provide the following material for the sample bank:* (i) peripheral blood leucocytes for DNA bank obtained by venepuncture ; (ii) serum ; and (iii) plasma. Genetic material will not be used for any other purpose than investigation aiming to improve the understanding or management of vascular disorders of the liver. The genetic material will be processed and conserved according to the national rules of the respective countries. The patient will not be asked to donate blood unless his/her clinical status permits, in the opinion of the collaborating referring physician. The risk in this project is nil since the only material to be obtained from the patients specifically for this project programme are peripheral blood specimens which are needed in any case for diagnostic purposes.

(e) *For purposes of confidentiality, all data will be anonymous and all specimens are coded.*

The results by themselves and their implications pose no particular ethical problems.

The deontological issues raised the individual patient reaching the directly the national co-ordinator for counselling without informing his/her own attending physician are dealt by the scientific board. Each country's rule will be followed. It is this project's main goal to improve the quality of proximity care rather than draining patients to referral centres, when possible.

The co-ordinator shall implement the research project in full respect of the legal and ethical national requirements and code of practice. Wherever authorisations have to be obtained from national bodies, these authorisations shall be considered as documents relevant to the project under Article 27 of Annex II of the contract. Copies of all relevant authorisations shall be submitted to the Commission prior to commencement of the relevant part of the research project.

The co-ordinator shall take all measures to assure that appropriate environmental safety provisions are fulfilled in the course of the project by all contractors, particularly those related to the deliberate release into the environment of genetically modified organisms.

In addition the co-ordinator shall take all measures to assure for all contractors that, when dealing with biological material, strict safety procedures are in place in compliance with national and EU regulations on biosafety. All work must be carried out in compliance with national and EU regulations on safety.

Annexe 2. Formulaire de consentement et protocole définitifs rédigés par l'équipe française.

Formulaire d'Information des Patients ayant un syndrome de Budd Chiari

Information sur une étude multicentrique de patients ayant un syndrome de Budd Chiari

Madame, Monsieur,

Votre médecin, le docteur, médecin investigateur, vous a demandé de participer à une étude internationale sur le syndrome de Budd Chiari, intitulée « European Network for Vascular disorders of the liver (EN-Vie) : Une étude prospective d'une cohorte de patients ayant un syndrome de Budd Chiari ». L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, promoteur de cet essai, a contracté une assurance conformément à la loi. Le médecin vous a précisé que vous étiez libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans ce formulaire, vous trouverez les informations concernant cette étude. Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, veuillez remplir le formulaire de consentement ci-joint

Introduction

Le syndrome de Budd Chiari est une maladie sévère hépatique. Elle est caractérisée par une obstruction d'au moins une des trois veines qui part du foie. Ces vaisseaux sont nécessaires pour transporter le sang du foie vers le cœur. L'obstruction de ces vaisseaux entraîne des lésions des cellules du foie et de la fonction du foie. Le syndrome de Budd Chiari atteint 1 personne sur 100 000. Il s'agit le plus souvent de femmes jeunes. Les symptômes et causes de la maladie sont très variables d'un malade à l'autre. Il s'agit d'une maladie rare, et de ce fait, de nombreuses questions restent posées concernant les facteurs de risque, le diagnostic, les effets des traitements et le pronostic.

Dans cette étude multicentrique, des experts des maladies hépatiques de neuf pays Européens (Grande-Bretagne, Allemagne, France, Belgique, Espagne, Portugal, Suisse, Italie, et Hollande), vont réunir des données de patients ayant un syndrome de Budd Chiari afin d'élargir les connaissances scientifiques concernant cette maladie rare. Ces experts sont représentés par le réseau Européen des maladies vasculaires du foie (EN-Vie).

But de l'étude

Ce projet a pour objectif d'étudier les facteurs de risque de la maladie, le diagnostic, les effets des traitements et le pronostic afin d'élaborer et de donner des recommandations pour la prise en charge optimale des patients ayant un syndrome de Budd Chiari.

Déroulement de l'étude

Les données concernant les patients seront recueillies de la date du diagnostic jusqu'au 01/10/2005, date de fin du projet. Pendant cette période, les données concernant l'état clinique, les résultats biologiques, les examens radiologiques, les traitements et l'évolution seront recueillies anonymement par un médecin investigateur du réseau EN-Vie. Ces données seront recueillies sur une base de donnée Européenne à Rotterdam puis à Barcelone. Chaque pays adressera les données anonymes par Internet grâce à un logiciel sécurisé.

Quelle est la signification de votre participation à l'étude?

Pendant la période de l'étude, vous êtes sous l'entière responsabilité de votre médecin. Le médecin investigateur n'interférera en aucun cas dans votre relation avec votre médecin. Toutes les données seront recueillies à partir de votre dossier médical, de façon anonyme, vous ne serez donc pas contacté directement.

Dans le cadre de cette étude, en plus des examens effectués en routine (bilan de thrombophilie, effectué sur de l'ADN, concernant 3 mutations, la mutation du facteur V Leyden, la mutation du facteur II et la mutation de la MTHFR) il vous sera demandé l'autorisation de vous prélever un tube de 15 ml de sang supplémentaire. Après centrifugation de 10 minutes à 2000 xg, le plasma et les globules blancs sont séparés et conservés à -70°C et recueillis ultérieurement par l'investigateur En-Vie pour être stockées à l'hôpital Beaujon, dans le laboratoire d'immuno-hématologie, agrémenté pour la recherche biomédicale (n° 105495), pendant une durée totale de 5 ans. Aucun examen ne sera effectué à ce jour sur ce tube, sans vous demander spécifiquement votre accord. Cependant, de l'ADN sera extrait et conservé à des fins d'examen ultérieur dans l'hypothèse probable où de nouvelles techniques deviendraient disponibles pour mettre en évidence un facteur de risque de thrombose hépatique ou un facteur modifiant son évolution. Dans cette hypothèse, une demande d'accord écrit spécifiant les tests à effectuer vous serait adressée avant toute réalisation. Ce matériel ne pourra être utilisé à d'autres fins.

Risque pour le patient

Il n'y a aucun risque à participer à cette étude. Les femmes enceintes peuvent être amenées à participer à cette étude du fait de la rareté du syndrome de Budd Chiari. La grossesse est par ailleurs un facteur de risque de développer une maladie de Budd Chiari. La participation à cette étude ne présente en aucun cas un risque supplémentaire pour la femme, ni l'enfant.

Correspondance

Si vous avez d'autres questions vous pouvez contacter :

Le Professeur Valla ou le Docteur Plessier

Hôpital Beaujon

Service d'hépatologie

100 boulevard du général Leclerc

92110 Clichy

Tel: (33 1) 40 87 52 83

Fax: (33 1) 42 70 09 83

Protocole

European Network for Vascular disorders of the liver (EN-Vie)

Une étude prospective d'une cohorte de patients ayant un syndrome de Budd-Chiari

Coordinateur du projet	DC Valla, France
Coordinateurs nationaux	DC Valla, France JC Garcia-Pagan, Espagne HLA Janssen, Pays-bas E Elias, Royaume-Uni A Hadengue, Suisse P Langlet, Belgique H Miranda, Portugal M Primignani, Italie M Bahr, Allemagne
Expert en méthodologie	FR Roosendaal, Pays-bas
Co-investigateurs	G Mentha, Suisse A Plessier, France B Condat, France L Lassere, Belgique S Darwish Murad, Pays-Bas
Experts en informatique Médicale	R Lozano, Espagne
Adresse du centre de Co-ordination	DC Valla et A Plessier Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon 100 Boulevard du Général Leclerc 92118 Clichy, France dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr Tel : + 33 1 40 87 52 83 ou 55 01 Fax: + 33 1 42 70 09 83 aurelie.plessier@bjn.ap-hop-paris.fr
Adresse du centre de méthodologie	HLA Janssen et S Darwish Murad Dept. of Hepatogastroenterology, Erasmus Medical Center Dr. Molewaterplein 40 3015 GD Rotterdam, the Netherlands h.janssen@erasmusmc.nl Tel: + 31 10 4635942 Fax: + 31 10 4365916 s.darwishmurad@erasmusmc.nl Tel: + 31 6 15483751 Fax: + 31 10 4365916
Support	European Committee Fifth Framework Programme Programme : Quality of live and management of living resources Action line No 7.3 : Chronic, Degenerative and rare diseases Project Number : QLRT-2001-01686

Coordinateurs nationaux

- DC Valla, MD*
Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon
100 Boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy, France
dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr
Tel : + 33 1 40 87 52 83
Fax: + 33 1 42 70 09 83
- JC Garcia-Pagan, MD*
Liver Unit, Hospital Clinic I Provincial de Barcelona
c/. Villaroel, 170, 08036, Barcelona, Spain
JCGARCIA@clinic.ub.es
Tel: + 34 9 32275499
Fax: + 34 9 34515522
- HLA Janssen, MD*
Dept. of Hepatogastroenterology, Erasmus Medical Center
Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam, the Netherlands
h.janssen@erasmusmc.nl
Tel: + 31 10 4635942
Fax: + 31 10 4365916
- E Elias, MD
Liver Unit, Queen Elisabeth University Hospital Birmingham
Metchley Park road, Edgbaston, B152TH, Birmingham, UK
Elwyn.Elias@university-b.wmids.nhs.uk
Tel: + 44 121 6272416
Fax : + 44 121 6272449
- A Hadengue, MD
Dept. of Hepatogastroenterology, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève
Rue Miceli de Crest, CH-1211 Genève, Switzerland
Antoine.Hadengue@hcuge.ch
Tel: + 41 22 3729340
Fax : + 41 22 3729366
- P Langlet, MD
Hepatogastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Brugmann
Place Van Gehuchten, 4, B-1020, Bruxelles, Belgium
philippe.langlet@skynet.be

Tel: + 32 2 4772620
- H Miranda, MD
Liver transplantation Unit, Hospital Geral Santo Antonio
Largo Abel Salazar, P-4090-001, Porto, Portugal
dto@hgsa.min-saude.pt
Tel: + 35 1 223325541
Fax: + 35 1 223325541
- M Bahr, MD
Liver Unit, Medizinische Hochschule Hannover
Carl Neuberg Strasse, 1, D-30623 Hannover, Germany
bahr.matthias@mh-hannover.de
Tel: + 49 511 5323305
Fax: + 49 511 5324896
- M Primignani, MD
Dept. of Hepatogastroenterology, IRCSS Ospedale Maggiore di Milano
Via Pace, 9, I-20122 Milano, Italy

gastro@polic.cilea.it

Tel: + 39 2 55035332

Fax: + 39 2 50320747

FR Roosendaal, MD, PhD

Leiden University Medical Center

Albinusdreef, 2, NL-2333 Leiden, the Netherlands

f.r.rosendaal@lumc.nl

Tel: + 31 71 5264037

Fax: + 31 71 5266994

*Comité réduit

Appendice

- 1. Formulaire de participation à l'étude**
- 2. Guidelines**
- 3. Formulaire d'information des patients**

TABLE DES MATIERES

Protocole	Page
Titre	5
Introduction	5
But, bénéfice	5
Objectifs scientifiques	5
Etude	6
Lieu	6
Population	6
Critères d'inclusion	6
Critères d'exclusion	6
Recueil des données	6
Recueil des données biologiques et radiologiques	7
Agenda	7
Guidelines pour le suivi	8
Evolution	9
Prise en charge du patient	9
Base de données	9
Statistiques	9
Données manquantes	9
Données	10
Documents requis du centre participant	10
Qualité du controle des données	10
Ethique	10
Résultats à remettre à la fin de l'étude	11
Liste des abréviations	12
Références	13
Appendice:	
1. Formulaire de participation à l'étude	
2. Guidelines	
3. Formulaire d'information du patient	

PROTOCOLE D'ETUDE

Titre

Réseau Européen des maladies vasculaires du foie (EN-Vie) : Une étude internationale, multicentrique prospective de suivi d'une cohorte de patients ayant un syndrome de Budd-Chiari.

Introduction

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est défini comme l'ensemble des manifestations résultant de l'obstruction du drainage veineux hépatique des veinules sus-hépatiques à la jonction de la veine cave inférieure avec l'oreillette droite, quelle qu'en soit la cause.^{1,2} La prévalence estimée de cette maladie est de 1/100 000. Elle atteint le plus souvent des femmes jeunes. La présentation clinique est très variable d'un patient à l'autre : de l'absence de symptômes à l'hépatite fulminante. La triade clinique « classique » associe ascite, douleurs abdominales et hépatomégalie. En cas de maladie évoluée, une dénutrition, un ictère et une encéphalopathie hépatique peuvent se développer. Le plus souvent les tests hépatiques sont peu altérés

Des thrombophilies héréditaires^{1, 3-12} et des facteurs de risque systémiques acquis ou locaux sont associés avec le SBC⁸⁻¹⁴. L'association de plusieurs facteurs est habituelle. Cependant, la physiopathologie du développement des thromboses dans ce réseau veineux spécifiquement est mal connue.

Le diagnostic est le plus souvent fait par Echodoppler, scannographie ou IRM et veinographie. Le SBC est caractérisé par une occlusion ou une sténose des veines hépatiques et/ou de la veine cave inférieure avec un flux stagnant ou inversé. D'autres signes associés sont le développement de collatérales intra et extra hépatiques, la présence de nodules de régénération et l'hypertrophie compensatrice du lobe caudé.

En l'absence de traitement, la mortalité à 5 ans est de 60%. Actuellement, la plupart des patients symptomatiques ont un traitement, et la survie à 5 ans varie de 50 à 80 % dans différentes études¹⁵. Les possibilités de traitement sont le traitement anticoagulant¹⁶, la thrombolyse, les techniques de reperméabilisation (angioplastie avec ou sans stent¹⁷), la chirurgie (shunt porto-systémique¹⁸⁻²⁰), le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting)²¹ et la Transplantation hépatique (OLT)²². Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle d'algorithme décisionnel, basé sur des décisions "d'evidence-based medicine", établi pour les patients.

Le SBC étant une maladie rare, les connaissances scientifiques de certains aspects du SBC sont encore limitées. La plupart des études sont rétrospectives, non contrôlées et concernent un petit nombre de patients. Le but de cette étude multicentrique internationale est d'acquérir de plus amples connaissances scientifiques afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant un syndrome de Budd-Chiari. Dans cette étude, des cas incidents seront suivis prospectivement dans 9 pays Européens.

But, bénéfice

Elaborer et disséminer des recommandations pour une prise en charge optimale de patients ayant un SBC, basées sur des analyses scientifiques de données cliniques, biologiques et morphologiques recueillies prospectivement dans un groupe important de patients Européens.

Il s'agit d'une étude sans bénéfice direct pour les personnes qui acceptent d'y participer.

But Scientifique

1. *Etiologie et diagnostic* : Clarifier les étiologies multifactorielles et la pathogénie du SBC. Evaluer le rôle des examens diagnostiques et identifier des aspects spécifiques du SBC et leur relation avec la sévérité de la maladie et sa durée.

2. *Pronostic* : Décrire la survie et les principales complications du SBC, en incluant celles liées aux causes du SBC. Identifier des facteurs pronostiques de survie et de complications et élaborer un modèle pronostique.
3. *Traitement médical et reperméabilisation* : Evaluer les effets du traitement médical et des traitements interventionnels visant à reperméabiliser les veines hépatiques et/ou splanchniques sur l'évolution clinique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.
4. *Shunt Portosystemique*: Evaluer l'impact du shunt chirurgical et du TIPS sur l'évolution clinique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.
5. *Transplantation hépatique*: Evaluer l'effet de la transplantation sur l'évolution clinique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.

Déroulement de l'étude

Etude de suivi multicentrique prospective dans 9 pays Européens

Lieu

Centre de la coordination nationale : hôpital Beaujon, Clichy, France

Tous les centres français qui le souhaitent sont invités à participer à ce projet

Population de l'étude

Le nombre total de SBC nouvellement diagnostiqué en l'absence de tumeur maligne sera d'environ 200 pour tous les pays participants, dont environ 30 patients en France. Les femmes enceintes pourront être incluses dans l'étude. Il s'agit d'une maladie rare et la grossesse est un facteur de risque de cette maladie. Cette étude ne présente pas de risque supplémentaire pour ces femmes. En effet, il était prévu de prélever 15 ml de sang en plus des prélèvements habituels. En cas d'anémie, ce tube ne sera pas prélevé. Aucune procédure qui ne soit pas indiquée dans la prise en charge selon les règles de l'art n'est à mettre en œuvre dans le cadre de cette étude. A partir de ces données, des études portant sur ce groupe de patientes seront effectuées afin de développer les connaissances dans ce groupe de femmes particulièrement atteintes par la maladie.

Critères d'inclusion

.Syndrome de Budd-Chiari, soit primitif (due à une lésion de la paroi du vaisseau, ou à une thrombose), soit secondaire (à une compression,...)

.Présence d'une obstruction du drainage veineux hépatique des veinules sus-hépatiques à la jonction de la veine cave inférieure avec l'oreillette droite, diagnostiquée par des techniques d'imagerie adaptées (echodoppler, Tomodensitométrie, IRM, veinographie)

.Diagnostic après 01-10-2003

.Consentement éclairé

Critères d'exclusion

. <16 ans

.Obstruction secondaire à une insuffisance cardiaque congestive (distension sinusoidale sur la biopsie hépatique et fibrose centrolobulaire. Elargissement des veines hépatiques et de la veine cave inférieure et pression veineuse centrale élevée permettent d'affirmer le diagnostic.

.Syndrome d'obstruction sinusoidale ou maladie veino-occlusive (ce syndrome est souvent secondaire à un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie). Il est caractérisé par une ascite, une hépatomégalie, et des tests hépatiques anormaux en l'absence d'occlusion veineuse hépatique ou de la veine cave inférieure. La biopsie hépatique montre une nécrose et une distension sinusoidale dans les zones centrolobulaires associées à un épaississement des veinules hépatiques.

.Obstruction veineuse hépatique après transplantation pour une autre maladie hépatique

.Cancer hépatobiliaire moins de 6 mois après le diagnostic

Organisation du recueil des données

1. Chaque pays a un centre coordinateur, le plus souvent un CHU avec une unité d'hépatologie. Le coordinateur national, qui est membre du conseil scientifique, supervise le recueil des données nationales. Un investigateur EN-Vie recueille ces données.
2. Les centres participants recevront des « guidelines » pour le diagnostic clinique et étiologique des patients ayant un SBC. (p 8, appendice 2)
3. Les patients qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion sont identifiés par le centre participant.
4. Le médecin de ce centre (médecin référent) demande au patient s'il accepte de participer à l'étude ainsi que son accord pour utiliser un prélèvement sanguin et autre matériel à visée scientifique
5. Il signale ensuite le patient à l'investigateur EN-Vie
6. La prise en charge du patient est effectuée de préférence en suivant les recommandations des guidelines. Comme au cours de la prise en charge habituelle des patients ayant un SBC, le médecin référent demande des prélèvements sanguins, plasmatiques et de l'ADN ainsi que des examens d'imagerie et éventuellement une ponction biopsie hépatique.
7. L'investigateur EN-vie se rend au centre où est suivi le patient afin de recueillir les données cliniques et biologiques. Si disponibles, il recueille également le tube prélevé en plus et les examens d'imagerie, qui seront retournés au centre dès relecture.

Toutes les données seront recueillies dans la base de données électronique nationale. Après contrôle de la qualité des données au centre de méthodologie à Rotterdam, ces données seront transmises à Barcelone et entrées dans la base de données Européenne. Les résultats seront disponibles pour tous les membres de EN-Vie sur le site Web de EN-Vie.

Recueil du matériel biologique et radiologique

ADN et plasma

Comme au cours de la prise en charge habituelle des patients ayant un SBC, du plasma et de l'ADN seront recueillis localement pour le diagnostic (bilan de thrombophilie, effectué sur de l'ADN, concernant 3 mutations, la mutation du facteur V Leyden, la mutation du facteur II et la mutation de la MTHFR). En plus du volume habituellement collecté, 5 ml de sang seront prélevés dans un tube sur EDTA et 5 ml dans un tube citraté (3.2% de tri sodium citrate). Une extraction d'ADN sera effectuée à partir d'une faible quantité de sang total (tube EDTA). L'ADN sera ensuite transféré dans des alicquots d'1cc et conservé à +4 °C. Le tube citraté sera centrifugé 10 minutes à 2000 xg, le plasma et les globules blancs seront séparés et conservés à -70 °C dans des alicquots d'1cc. Ces alicquots seront étiquetés avec le numéro EN-Vie du patient, et gardés au laboratoire de l'hôpital participant, jusqu'au passage de l'investigateur EN-Vie ou de l'entreprise chargée de l'enlèvement des tubes. A ce jour aucun examen sur ADN ne sera effectué. Dans l'hypothèse probable où de nouvelles techniques deviendraient disponibles, une demande d'accord écrite sera adressée au patient avant toute réalisation de ces tests, spécifiant les tests à effectuer. Ce tube sera prélevé à des fins d'examen ultérieur dans l'hypothèse probable où de nouvelles techniques deviendraient disponibles pour mettre en évidence un facteur modifiant l'évolution du syndrome de Budd Chiari. Ce matériel ne pourra être utilisé à d'autres fins. Il sera conservé à l'hôpital Beaujon, dans le laboratoire d'immuno-hématologie, agrémenté pour la recherche biomédicale (n°105495) pendant une durée totale de 5 ans.

Images radiologiques

Dans la mesure du possible, les images radiologiques seront prêtées à l'investigateur pour une revue standardisée par le même groupe de radiologues des clichés. Ces images seront renvoyées au centre dans un délai maximum de 15 jours.

Agenda

Début de l'étude	01/10/2003
Début du suivi des patients	date du diagnostic
Intervalles pour visites (prélèvements)	semaine 1, 2,3 et 4
	Mois 2, 3, 6, 9, 12,18 et 24
Fin du suivi	01/10/2005

Recommandations pour le suivi

Nous recommandons d'utiliser les guidelines (appendice 1) pour le suivi des patients. Ces guidelines ne sont qu'un support pour la prise en charge des patients ayant un SBC et ne sont pas le substitut d'un avis pour un patient individualisé. Les examens recommandés sont listés p.8. Ils ne sont en aucun cas obligatoires. La biopsie hépatique ne doit être effectuée que si, à l'issue des examens moins invasifs, le diagnostic reste incertain (cf guidelines).

Guidelines pour le suivi

Date du diagnostic



Semaine	0	1	2	3	4	13	26	39	52	65	7	9	104/FS
In/ exclusion	X												
consentement éclairé	X												
Plasma et DNA	X												
Visite patient	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HDM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Données sur traitement	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Données sur intervention	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Echo-doppler	X						X		X				X
scanner/ IRM	X						X		X				X
Biopsie hépatique*	X												X
Lab A	X								X				X
Lab B		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Thrombophilie	X												

FS: fin de suivi

Lab A

ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, GGT, lactate déshydrogénase, bilirubine, créatinine, urée, glucose, ammonium, sodium, potassium, calcium, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides, albumine, C-reactive protéine, IgG total, IgM total, IgA total, ferritine, transferrine, érythropoïétine, hémoglobine, hématocrite, leucocytes (neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes), plaquettes, MCV, nombre d'érythrocytes, masse globulaire totale, vitesse de sédimentation (VS), temps de prothrombine (ratio et INR), facteur V, facteur VII, facteur X, antithrombine, anticorps antimitochondrie, anticorps antinucléaire

Lab B

ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, GGT, lactate déshydrogénase, bilirubine, créatinine, urée, sodium, potassium, ammonium, albumine, C-reactive protéine, hémoglobine, hématocrite, leucocytes (neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes), MCV, plaquettes, vitesse de sédimentation (VS), temps de prothrombine (ratio et INR), facteur V.

* La biopsie hépatique ne doit être effectuée que si, à l'issue des examens moins invasifs, le diagnostic reste incertain.

Tests pour Thrombophilie

- prot C activité, prot C antigène
- prot S activité, prot S totale, prot S libre

- antithrombine activité, antithrombine antigène
- mutation facteur V Leiden (G1691A), ratio de résistance à la protéine C activée
- Mutation du gène de la prothrombine (G20210A)
- syndrome myéloprolifératif: BOM, saturation de la transferrine, nombre d'érythrocytes, masse globulaire totale, érythropoïétine et ferritine
- syndrome des antiphospholipides: anticorps anticardioline IgG, IgM et anticoagulants lupiques
- hyperhomocystéinémie: test de tolérance à la méthionine, test génétique MTHFR-C677T mutation
- hémoglobinurie paroxystique nocturne: test de Ham-Dacie / cytométrie de flux

Buts

Critères de jugement principaux

- Décès
- Shunt Portosystemique
- Transplantation hépatique

Critères de jugement secondaires:

- Ascite réfractaire, insuffisance rénale, syndrome hépatorénal, épanchement pleural
- Encéphalopathie hépatique
- Hémorragie digestive
- Infection du liquide d'ascite ou autre infection sévère
- Thrombose de la veine porte ou du territoire splanchnique
- Complications de l'état prothrombotique
- Détérioration de l'état général (selon le score de Karnofsky)

Prise en charge du patient

Le comité scientifique Européen a élaboré des guidelines pour l'étiologie, le diagnostic et le traitement des patients ayant un SBC. Les centres participants sont encouragés à suivre ces guidelines quand c'est possible (page 8 et appendice 1).

Base de données

Les données seront recueillies sur une base de données électronique, standardisée (CRF's), par l'investigateur EN-Vie

La base de donnée initiale comprend:

- Les caractéristiques de base du patient
- Les antécédents personnels et familiaux avec les facteurs de risque
- L'examen clinique
- Les examens radiologiques
- Les examens histologiques
- L'étiologie (thrombophilie acquise ou génétique, facteurs de risque hormonaux, facteur local, autres)
- Valeurs de laboratoire au diagnostic

La base de donnée de suivi comprend:

- Raisons du suivi
- Conditions cliniques
- Les examens radiologiques
- Les examens histologiques
- Valeurs de laboratoire
- Interventions incluant : anti-coagulation, thrombolyse, angioplastie, TIPS, shunt portosystemique chirurgical et autres modalités de traitement
- Évolution

Statistiques

PLAN D'ANALYSE

L'analyse statistique comprendra 2 grandes étapes. La première étape est purement descriptive, la deuxième est analytique.

1. Statistique descriptive

a. Au diagnostic

Cette étape permettra de donner une estimation des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques, radiologiques, histologiques (le cas échéant) et étiologiques du SBC en Europe. A cet effet, l'ensemble des variables recueillies au moment du diagnostic sera pris en compte pour cette analyse descriptive.

b. Au cours du suivi

Le suivi permettra d'ajouter à cette étape l'étude de l'évolution sous traitement (pour la plupart des patients) : la mortalité et l'incidence des événements autres correspondant aux critères de jugement principaux (shunt porto-systémique et transplantation) et secondaires (cf. p 9) seront estimées par la méthode de Kaplan Meier. Enfin cette étape permettra d'évaluer l'efficacité des différents traitements afin d'avoir une meilleure idée des bonnes pratiques de prescription des anticoagulants, des traitements interventionnels et de la transplantation hépatique.

2. Statistique analytique

a. Au diagnostic

Cette étape portera sur la recherche d'associations entre des variables explicatives (démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques) d'une part et les variables expliquées (étiologiques) d'autre part, à l'aide de tests statistiques appropriés : test du χ^2 pour les variables qualitatives, test de Wilcoxon ou analyse de variance pour les variables quantitatives.

b. Au cours du suivi

On cherchera à déceler des facteurs pronostiques de mortalité ou de survenue d'événements autres en utilisant un modèle de Cox, qui permettra en fonction des résultats, l'établissement d'un modèle pronostique. On estime que le réseau européen permettra de recenser environ 200 patients atteints de syndrome de Budd-Chiari, dont la survie à 3 ans est d'environ 70%. Cela veut dire que pour mettre en évidence un facteur de risque de décès présent chez 15% des patients, et qui entraîne une baisse de la survie de 30% (correspondant à un risque relatif de 2,6), la puissance estimée est de 81%.

Le recueil prospectif peut également permettre l'utilisation de modèles de Cox à variables dépendant du temps ou de modèles multi états de Markov. La puissance dans ce genre d'études n'est en général pas évaluable, mais il existe plusieurs valeurs d'une même variable pour le même patient, ce qui tendrait à augmenter la puissance alors que le nombre de patients reste fixe.

Données manquantes

Afin de récupérer des données manquantes ou inconnues à une certaine date, les médecins traitants seront contactés par l'investigateur EN-Vie.

Traitement des données

Toutes les données recueillies au niveau national seront anonymes et accumulées dans une base de données électronique nationale EN-Vie et sauvegardées. Les données sont sous la responsabilité intégrale du coordinateur national et ne seront utilisées qu'à des fins de recherche.

Le matériel biologique recueilli sera conservé au centre de coordination nationale, selon les règles de conservation appropriées. Les images radiologiques seront renvoyées au centre participant après relecture des clichés par un radiologue expert à la coordination nationale.

Documents requis du centre participant

- formulaire de participation à la fin du protocole signé par le médecin référent du centre souhaitant participer à cette étude.
- Formulaire de consentement signé par le patient
- Normales des différents laboratoires (pourront être recueillies par l'investigateur EN-Vie)

Contrôle de qualité des données

- Niveau 1:

CRF standardisé uniforme, électronique construit pour détecter des erreurs simples, complété par l'investigateur EN-Vie à des visites à intervalle régulier. Les CRF complétés seront envoyés à Rotterdam au centre de méthodologie par mail.

- *Niveau 2:*
Vérification d'erreurs ou de données incomplètes par le centre de méthodologie de Rotterdam. Des suggestions seront renvoyées par email. Le CRF validé à Rotterdam est ensuite transféré à Barcelone au centre informatique pour entrée des données et exploitation ultérieure.
- *Niveau 3:*
Au centre informatique de Barcelone, les données sont de nouveau vérifiées et rentrées dans la base de donnée Européenne.

Ethique

Les participants s'engagent à respecter tous les principes éthiques ou codes de pratique des textes internationaux.

Ce projet n'implique ni embryons humains ou fœtus, ni l'utilisation de tissu embryonnaire ou fœtal, ni enfants, ni volontaires sains, ni primates, animaux transgéniques, autre animal ou modifications génétiques d'animaux ou plantes.

Tous les traitements administrés aux patients, ainsi que les enquêtes effectuées seront décidées par le médecin participant local. Aucune investigation ne sera effectuée pour atteindre le but du projet uniquement. Les guidelines ne serviront que de support à la prise en charge des patients avec SBC et ne se substituent pas à un avis pour un patient donné.

Les données des patients, ainsi que les prélèvements biologiques seront enregistrés sous un numéro de code. Le recueil systématique de données anonymes et de matériel biologique sera en accord avec les lois d'éthique de chaque pays participant. Il sera demandé au patient par le médecin participant local, de participer à cette étude et un formulaire de consentement sera délivré. Les patients seront entièrement informés des raisons de cette étude, de l'étendue et de la durée de leur coopération, du caractère volontaire de leur implication et de la liberté de sortir de l'étude à tout moment sans préjudice. Ils seront informés qu'il n'y aura aucun bénéfice personnel médical direct à participer à l'étude. Ils devront ensuite lire le formulaire de consentement et ne le signeront qu'une fois qu'ils auront une réponse à toutes leurs questions.

Résultats à remettre à la fin de l'étude

- Une base de données de grande qualité d'un grand nombre de patients avec SBC, et un registre d'échantillons de matériel, permettant de poursuivre la recherche clinique ou de laboratoire.
- Validation d'hypothèses concernant les étiologies multifactorielles, définition d'un diagnostic par étapes; identification de facteurs pronostiques, définition d'une approche thérapeutique par étapes.
- Recommandations « evidence-based » largement disséminées pour la prise en charge clinique.
- Disponibilité d'une information de qualité concernant les atteintes vasculaires du foie par l'intermédiaire d'un site Web pour le personnel de santé, les patients et le grand public.

Dissémination des résultats

- Papiers scientifiques dans des revues internationales par des membres du conseil scientifique.
- Présentation scientifique à des congrès internationaux et aux réunions du conseil scientifique EN-Vie.
- Etudes sur des sujets précis, utilisant une partie des données EN-Vie, par des médecins extérieures à EN-Vie dès lors que ces études auront été approuvées par le comité scientifique d'EN-Vie

Annexe 3. Questionnaire donné aux patients.

Enjeux éthiques dans la création d'un réseau de soins européen pour une maladie rare - EN-Vie -

Constitution d'une DNAtèque et d'un fichier de recueil de données européen

Date de la visite avec informations sur le protocole de recherche :

S'il y a eu consentement, date de la signature :

Date de réponse au questionnaire :

1) Vous avez été informé de la mise en place d'un nouveau réseau européen et français concernant les maladies vasculaires du foie (syndrome de Budd-Chiari et thrombose portale aiguë), maladies rares, en vue de mieux connaître les causes (notamment génétiques) et les effets des différents traitements. Pensez-vous y participer?

- Sûrement oui
- Probablement oui
- Probablement non
- Sûrement non

Selon que votre réponse est dans les " oui " passez ensuite à la question 2, selon qu'elle est dans les " non ", passez à la question 3.

2) Si vous acceptez de participer, pouvez-vous préciser vos raisons ? (Vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Par espoir de découvertes permettant une amélioration de ma santé
- Par espoir de découvertes même si elles ne me concernent pas directement (et que ma maladie puisse servir à d'autres).
- Pour appartenir à un groupe
- Pour faire plaisir à un médecin ou une autre personne
- Par difficulté de dire non
- Parce que les contraintes sont minimales
- Pour bénéficier d'un meilleur suivi
- Pour devenir acteur dans la maladie
- Parce qu'il s'agit d'une maladie rare et que ma participation aidera à la compréhension de ma maladie
- Autre, précisez.....

.....
.....
.....

3) Si vous n'acceptez pas de participer, pouvez-vous préciser vos raisons ? (Vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Par lassitude
- Par déception
- Par peur des résultats
- Par réaction contre la manière dont la demande de participation a été faite
- Par manque d'informations en matière de génétique
- Parce que c'était trop contraignant
- Autre, précisez.....

- 4) Qui vous a remis la note d'information et de consentement ? (Cochez la réponse correspondante)
- Le médecin qui vous suit dans le Centre
 - Le médecin attaché à la recherche
 - Un interne
 - Une infirmière
 - Une secrétaire
 - Autre, précisez :
-
- 5) Pensez-vous que l'information écrite au niveau de la note et du consentement est suffisante ?
- Oui
 - Non
- 6) Qui vous a donné des informations orales ? (vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Le médecin qui vous suit dans le Centre
 - Le médecin attaché à la recherche
 - Un interne
 - Une infirmière
 - Une secrétaire
 - Autre, précisez :
-
- 7) Pensez-vous que l'information orale que vous avez reçue est suffisante ?
- Oui
 - Non
- 8) En cas de participation, quel délai de réflexion avez-vous eu entre la remise de la note d'information et la signature du consentement ?
- Aucun
 - Quelques heures
 - Quelques jours
 - Quelques semaines
- 9a) Savez-vous si le protocole de recherche a été validé par un comité d'éthique ?
- Oui
 - Non
- 9b) Savez-vous si le protocole a été validé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ?
- Oui
 - Non
- 10) De votre point de vue, qu'attendez-vous de la validation d'un tel protocole par un comité d'éthique ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)
- Une garantie en terme de protection
 - Une garantie en terme d'information
 - Une garantie de bonnes pratiques
 - Une possibilité de dialogue
 - Ne sait pas
 - Autre, précisez
-
-
-
-

11) Savez-vous s'il existe un encadrement juridique de la recherche biomédicale ?

- Oui
- Non

12) Savez-vous que le nouveau protocole de recherche concerne l'étude de facteurs génétiques ?

- Oui
- Non

13) Que représente pour vous un facteur génétique ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Un facteur présent à la naissance
- Un facteur acquis par le mode de vie
- Une caractéristique propre à un seul individu
- Une caractéristique commune à un groupe d'individus
- Un facteur permettant de prédire une maladie ou un risque de maladie
- Ne sait pas
- Autre, précisez

.....
.....
.....

14) Savez-vous que l'étude des facteurs génétiques se fait grâce à un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

15) Savez-vous ce qu'est un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

16) Savez-vous comment est obtenu un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

- Si oui, précisez :

.....

17) Savez-vous combien de temps les échantillons d'ADN seront conservés dans le protocole ?

- 0- 5 ans
- 5-10 ans
- Ne sait pas
- Autre, précisez :

18) Sachant que scientifiquement la durée possible de conservation de l'ADN est illimitée, combien de temps pensez-vous qu'il est légitime de conserver votre échantillon ?

- Jusqu'à la fin du recueil des données pour le réseau EN-Vie
- 10 ans après la fin du recueil des données
- Durant toute votre vie
- Sans limitation de temps (même après votre disparition)

19) En matière de résultats, attendez-vous un retour d'information

- Au niveau de l'ensemble du groupe

- Oui
- Non

- Au niveau individuel

- Oui
- Non

20) Quels sont pour vous les avantages et les inconvénients à disposer d'une information génétique personnalisée ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Un traitement adapté à ma personne
- Une possibilité de prévention
- Une connaissance de la cause de la maladie
- Une connaissance de l'évolution de la maladie
- Une intrusion dans la vie privée
- Ne sait pas
- Autre, précisez.....

.....
.....
.....

21) Dans quel intervalle de temps pensez-vous obtenir des résultats du protocole de recherche génétique ?

- Quelques mois
- 6 mois à 1 an
- 1 à plusieurs années
- Ne sait pas

22) Vous connectez-vous sur le site internet du réseau européen des maladies vasculaires du foie ?

- Oui régulièrement
- Oui occasionnellement
- Non jamais

23) Avez-vous confiance dans l'organisation générale du protocole de recherche allant du prélèvement à l'utilisation des échantillons ?

- Oui totalement
- Oui globalement
- Non

24) Pour vous, qui est responsable de la gestion de la banque des échantillons d'ADN et des conditions d'accès aux données génétiques ? (Vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Le médecin qui vous a donné l'information
- Le chef de service du Centre où vous avez été prélevés
- Le médecin responsable de la banque au niveau national
- Des chercheurs non médecins
- Le promoteur de la recherche
- Le Comité de Suivi de l'étude avec les associations
- Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament)
- Ne sait pas

25) A qui faites-vous le plus confiance pour cette gestion ? (Cochez une seule réponse)

- Le médecin qui vous a donné l'information
- Le chef de service du Centre où vous avez été prélevé
- Le médecin responsable de la banque au niveau national
- Des chercheurs non médecins
- Le promoteur de la recherche
- Le Comité de Suivi de l'étude avec les associations
- Une autorité compétente (ministère de la santé, ministère de la recherche, agence du médicament)

26) Seriez-vous d'accord pour une réutilisation de votre échantillon d'ADN pour des recherches génétiques concernant des facteurs impliqués dans d'autres maladies que celle dont vous êtes atteint ?

- Sûrement oui
- Probablement oui
- Probablement non
- Sûrement non

27) Si votre échantillon d'ADN devait être réutilisé, pensez-vous :

- qu'il aurait fallu un consentement initial plus large prévoyant cette possibilité
- redemander un nouveau consentement à chaque étude

28) Pour vous, quelle est la signification du consentement ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Un contrat : je veux bien me faire prélever mais cela suppose de respecter ce qui est écrit
- Un moyen de me protéger
- Une modalité administrative
- Un moyen de responsabiliser le patient
- Un moyen de responsabiliser les médecins et les chercheurs

29) Voyez-vous une utilité au consentement ?

- Oui
- Non

30) Pensez-vous que l'obtention du consentement soit une contrainte ?

- Oui
- Non

31) Si des découvertes scientifiques réalisées à partir de l'ensemble des prélèvements d'ADN aboutissent à des retombées financières, pensez-vous pouvoir en bénéficier au niveau individuel ?

- Oui
- Non

32) Toujours dans l'éventualité de retombées financières, qui selon vous pourrait légitimement toucher des droits ?

- Les chercheurs
- Les responsables de la banque
- Les associations de patients
- Les patients ayant participé à l'étude
- autre, précisez.....

.....
.....

Annexe 4. Version initiale du consentement rédigée par l'équipe néerlandaise.

Patient Information Form for Budd-Chiari Syndrome

Information on an international multicenter study on patients with Budd-Chiari syndrome.

Dear Mr./Mrs.,

Your physician has asked you to participate in an international study on Budd-Chiari syndrome (BCS). In this Patient Information Form, you will find detailed information on this study. Please find enclosed a consent form. If you decide to participate in this study, please fill out this form and hand it over to your physician. Thank you in advance.

Background

Budd-Chiari syndrome is a severe disorder of the liver. It is characterised by an obstruction of at least one of the three liver vessels. These vessels are necessary for the liver to transport blood to the heart. The obstruction, which is usually caused by thrombosis, results in damage within the liver and subsequently functional impairment. BCS occurs in 1 in 100.000 people and mainly affects young adults, predominantly females. Clinical presentation and causes of the disease differ from patient to patient. Since it is such a rare disease, so far little is known on risk factors, appropriate methods of diagnosis, effect of therapy and prognosis.

In this multicenter study, expert investigators in the field of liver disease from nine European countries (Great Britain, Germany, France, Belgium, Spain, Portugal, Switzerland, Italy and the Netherlands) will collect data on patients with BCS in order to gain more scientific knowledge on this uncommon condition. These investigators are represented by the European Network for Vascular disorders of the liver (EN-Vie).

Aim of the study

This unique project aims to study risk factors, methods of detection, therapy and prognosis in order to elaborate and disseminate updated recommendations for the optimal management of patients with BCS.

Design of the study

Data on patients will be collected from the date of diagnosis until 01-10-2005 (study closure). This means that during this period, data on clinical condition, laboratory results, diagnostic tests, interventions and outcome will be collected anonymously by a standardised review of medical charts by one special trained EN-Vie investigator.

What does participation mean?

During the study period, patient care remains under full responsibility of your own doctor and will not be altered by the investigators. All required data are derived from medical charts using an anonymous coding system and therefore, you will not be contacted personally.

As in regular patient care, your physician will order blood-, plasma- and DNA tests as well as radiographic images and (possibly) liver biopsy for diagnostic purposes. For research purposes, it would be most valuable to obtain extra blood samples. Therefore, you are asked to give permission to take one extra blood sample once at the start of the study.

Benefits for the patient

Participation will not lead to any personal medical benefit. The study, in which you will participate, will hopefully result in more insight in all aspects of BCS. Your participation will therefore offer future benefit in refinement of clinical management and improvement of therapy in patients with BCS.

Risks for the patient

There are no risks involved in participation in this study.

Costs for the participant

There are no costs involved in participation in this study.

Confidentiality of the data (privacy)

Research data are only accessible for authorised and qualified investigators dedicated to the EN-Vie project. Data will be handled according to ethical laws and laws of privacy. All patient data, as well as biological samples will be coded and stored anonymously. Personal data will not be used in documentation, reports or publication on this study.

Voluntary participation

Your decision to participate is completely voluntary. If you decide to participate, please sign the enclosed consent form and return this to your physician. At any time, you are free to withdraw from the study without explanation, even when you have signed this consent form. This decision will have no disadvantageous influence on your further treatment, nor does it effect the quality of the clinical care, which will be provided to you.

Correspondence

If you have any questions, please contact:

(name of national co-ordinator/ EN-Vie investigator, hospital, tel. , fax. and email)

Patient consent form
for participation in the scientific study:

“European Network for Vascular disorders of the liver (EN-Vie):
An international multicenter prospective cohort study of patients with Budd-Chiari Syndrome.”

I have been fully informed about the contents of this study. I have carefully read the information in this form. I have been offered the opportunity to ask questions about this study and my questions have all been answered. I have had the time to reconsider my participation. I am free to withdraw at any time without being obliged to give explanation.

I voluntarily agree to participate in this study.

Name : _____

Address : _____

Zip code : _____

Place of residence : _____

Date of birth : _____

Signature : _____ Date: _____

I also give permission for use of blood samples for scientific purposes.

Signature : _____ Date: _____

Undersigned declares that the above mentioned person has been fully informed, orally as well as in writing about this study. He or she also declares that a premature withdrawal from this study by the above mentioned person will have no influence on the clinical care which will be provided to him or her.

Name of physician : _____

Function : _____

Hospital : _____

Tel. : _____

Signature : _____ Date: _____

Annexe 5. Version finale du consentement rédigée par l'équipe italienne.

Modulo di consenso informato
Rete nazionale per lo studio dei disordini vascolari del fegato
(European Network for Vascular Disorders of the liver - EN-Vie)

Informazioni su uno studio internazionale su pazienti con sindrome di Budd-Chiari

Gentile Sig/Sig.a,

Il suo medico curante le ha chiesto di partecipare ad uno studio internazionale sulla sindrome di Budd-Chiari. In questo foglio informativo Lei troverà informazioni dettagliate a questo riguardo ed un modulo di consenso informato. Se Lei deciderà di partecipare a questo studio La preghiamo di compilare e firmare il modulo di consenso e di consegnarlo al suo medico. La ringraziamo anticipatamente.

Premessa

La sindrome di Budd-Chiari è una grave malattia del fegato. Essa è caratterizzata dalla ostruzione di almeno una delle tre vene del fegato. Questi vasi sono necessari per il trasporto del sangue dal fegato al cuore. La ostruzione, che solitamente è causata da una trombosi, causa un danno all'interno del fegato e, conseguentemente, una alterazione della sua funzione. La sindrome di Budd-Chiari si verifica in una persona su 100.000, prevalentemente giovani adulti di sesso femminile. I sintomi e le cause di questa condizione sono molto variabili da caso a caso. Poiché questa malattia è rara, al momento sono poco conosciuti i fattori di rischio, le metodiche appropriate per la diagnosi, gli effetti delle terapie e la prognosi. In questo studio multicentrico, investigatori esperti nel campo delle malattie del fegato di nove paesi europei (Gran Bretagna, Germania, Francia, Belgio, Spagna, Portogallo, Svizzera, Italia e Olanda) raccoglieranno dati su pazienti con sindrome di Budd-Chiari allo scopo di acquisire una maggiore conoscenza scientifica su questa malattia rara. Questi investigatori sono rappresentati nel "European Network for vascular disorders of the liver (EN-Vie)".

Scopo dello studio

Scopo di questo progetto è lo studio dei fattori di rischio, dei metodi di diagnosi, delle terapie e della prognosi di questa malattia, finalizzati alla elaborazione e diffusione di raccomandazioni cliniche aggiornate per la gestione ottimale dei pazienti con sindrome di Budd-Chiari.

Disegno dello studio

I dati dei pazienti verranno raccolti dalla data della diagnosi fino al 01.10.2005 (data di chiusura dello studio). Questo significa che durante questo periodo, i dati sulle condizioni

cliniche, i risultati dei test di laboratorio e delle procedure diagnostiche, i dati sugli interventi terapeutici e i risultati di questi saranno raccolti in forma anonima attraverso una revisione standardizzata della sua documentazione clinica da parte di un investigatore EN-Vie.

Cosa significa partecipare a questo studio?

Durante il periodo dello studio, la cura del paziente rimarrà sotto la piena responsabilità del suo medico e non sarà alterata dagli investigatori. Tutti i dati richiesti per lo studio saranno ricavati dalle cartelle cliniche utilizzando un sistema di codificazione anonimo. Per tale ragione, Lei non sarà contattato personalmente.

Secondo le normali procedure cliniche, il suo medico disporrà l'esecuzione di test di laboratorio su plasma, sangue e DNA, di procedure diagnostiche radiologiche e, se possibile, di una biopsia epatica a scopo diagnostico. Per finalità di ricerca, sarebbe di grande utilità l'acquisizione di un campione di sangue in più. Perciò Le chiediamo il permesso di prelevare un campione di sangue in più, solo una volta, all'inizio dello studio.

Benefici per il paziente

La partecipazione a questo studio non Le procurerà alcun beneficio medico personale. Lo studio sperabilmente condurrà ad una maggiore conoscenza riguardo a tutti gli aspetti della sindrome di Budd-Chiari. La Sua partecipazione potrà perciò offrire un beneficio futuro per quanto riguarda il miglioramento della gestione clinica e della terapia dei pazienti con sindrome di Budd-Chiari.

Rischi per il paziente

Non vi sono rischi connessi alla partecipazione a questo studio

Costi per i partecipanti

Non vi sono costi connessi alla partecipazione a questo studio

Confidenzialità dei dati (privacy)

I dati dello studio saranno accessibili solo ad investigatori qualificati ed autorizzati, dedicati al progetto EN-Vie. La gestione dei dati avverrà secondo i principi morali e le leggi che regolano la tutela della privacy. Tutti i dati dei pazienti, così come i campioni biologici saranno codificati e conservati in forma anonima. I dati personali non saranno utilizzati nella presentazione clinica o nella pubblicazione di questo studio.

Partecipazione volontaria

La Sua decisione di partecipare è completamente volontaria. Se Lei deciderà di partecipare, La preghiamo di firmare il modulo di consenso informato qui accluso e di consegnarlo al suo medico. In qualsiasi momento Lei è libero di ritirarsi dallo studio senza necessità di spiegazione, anche dopo la firma del consenso informato. Questa decisione non comporterà alcuna influenza negativa su trattamenti futuri, né altererà la qualità delle cure che Le saranno fornite.

Corrispondenza

Se desidera porre delle domande La preghiamo di contattare:

Dr Massimo Primignani

Coordinatore nazionale del progetto EN-Vie

IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Telefono: 02 5503 5332

Fax: 02 50320747

e-mail: gastro@policlinico.mi.it

Modulo di consenso informato
Rete nazionale per lo studio dei disordini vascolari del fegato
(European Network for Vascular Disorders of the liver - EN-Vie)

Modulo di consenso informato

Sono stato pienamente informato sui contenuti di questo studio. Ho letto attentamente le informazioni contenute nel foglio informativo. Ho avuto l'opportunità di porre domande relative allo studio e ho ricevuto risposte esaurienti. Ho avuto il tempo per riconsiderare la mia decisione di partecipare. Sono libero/a di ritirarmi da questo studio in qualsiasi momento, senza l'obbligo di fornire spiegazioni.

Sono d'accordo di partecipare volontariamente a questo studio.

Nome : _____

Indirizzo : _____

CAP : _____

Luogo di residenza : _____

Data di nascita : _____

Firma : _____ Data: _____

Il sottoscritto dichiara che la persona sopra indicata è stata pienamente informata, sia oralmente che per iscritto, riguardo a questo studio. Il sottoscritto dichiara che il ritiro prematuro della persona sopra indicata da questo studio non avrà influenza sulle cure che le saranno prestate.

Nome del Medico

: _____

Funzione

: _____

Ospedale

: _____

Telefono

: _____

Firma

: _____ Data: _____

Annexe 6. Version finale du consentement rédigée par l'équipe suisse.



Hôpital Cantonal

Département de Médecine interne

Division de Gastroentérologie et d'Hépatologie

EUROPEAN NETWORK FOR VASCULAR DISORDERS OF THE LIVER
EN-vie

Information au patient sur le Syndrome de Budd-Chiari

Informations concernant une étude internationale multicentrique sur les patients présentant un syndrome de Budd-Chiari

2 Décembre 2003

Chère Madame, Cher Monsieur,

Votre médecin vous a demandé de participer à une étude internationale sur le syndrome de Budd-Chiari (SBC). Dans ce formulaire d'information vous trouverez des informations détaillées concernant cette étude ainsi qu'un formulaire de consentement. Si vous consentez à participer à cette étude, merci de remplir ce formulaire et de le remettre à votre médecin.

INTRODUCTION

Le syndrome de Budd-Chiari est une maladie du foie qui peut être sévère. Il est caractérisé par l'obstruction d'au moins une des trois veines qui drainent le sang du foie vers le cœur. Cette obstruction, causée le plus souvent par une thrombose, a pour conséquence des dommages des tissus puis de la fonction du foie. Le SBC atteint 1 personne sur 100.000, habituellement des adultes jeunes avec une prédominance de femmes. Les symptômes et les causes de cette maladie varient de cas en cas. Parce que ce syndrome est rare, très peu de données ont été récoltées à ce jour sur ses facteurs de risque, les méthodes de diagnostic et de traitement appropriées ainsi que sur son pronostic.

Dans le cadre de cette étude multicentrique, les spécialistes des maladies du foie de 9 pays européens (Grande-Bretagne, Allemagne, France, Belgique, Espagne, Portugal, Suisse, Italie et Pays-Bas) récolteront les données des patients atteints du SBC afin d'en savoir plus du point de vue scientifique sur cette maladie rare. Ces spécialistes sont représentés par le « European Network for vascular disorders of the liver » (EN-Vie).

BUT de L'ETUDE

Ce projet a pour but d'étudier les facteurs de risque, les méthodes de détection, le traitement et le pronostic du SBC afin d'établir des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de cette maladie.

PLAN de L'ETUDE

Le données concernant les patients seront récoltées depuis la date où le diagnostic aura été posé jusqu'au 1-01-2006 (fin de l'étude), ce qui signifie que, durant cette période, les données

sur les conditions cliniques, les résultats de laboratoires, les tests diagnostiques, les interventions et l'évolution seront récoltées anonymement de façon standardisée par un investigateur de l'étude EN-Vie.

CE QUE SIGNIFIE VOTRE PARTICIPATION

Durant la période de l'étude, la responsabilité de votre prise en charge dépendra uniquement de votre médecin et ne sera pas influencée par les investigateurs. Les données requises sont tirées du dossier médical et consignées selon un système de codage anonyme sans que vous soyez personnellement contacté.

Comme le requiert votre suivi médical, votre médecin vous prescrira des prises de sang avec analyses de la formule sanguine, du sérum, des tests génétiques ainsi que des analyses radiologiques et, si jugé nécessaire par votre médecin, une biopsie du foie dans un but diagnostique. Au début de l'étude, votre consentement vous sera demandé afin de récolter un échantillon supplémentaire de plasma et d'ADN à des fins d'analyse génétique (au total 2 cuillères à soupe). Les résultats des tests effectués sur cet échantillon resteront anonymes et ne vous seront pas communiqués. A votre demande cet échantillon pourrait être détruit.

BENEFICE POUR LE PATIENT

Votre participation n'entraîne aucun bénéfice médical direct pour vous-même. L'étude à laquelle vous participez permettra de mieux comprendre les différents aspects du SBC et, dans le futur, de mieux prendre en charge et de mieux traiter les patients qui présentent la même maladie que vous.

RISQUES POUR LE PATIENT

Votre participation à cette étude n'entraîne aucun risque et ne nécessite donc pas d'assurance.

COUTS POUR LE PATIENT

Votre participation à cette étude ne vous occasionnera aucun coût.

CONFIDENTIALITE

Les données cliniques vous concernant ne sont accessibles qu'aux investigateurs du projet EN-Vie. Les données seront utilisées selon les lois de l'éthique et de la confidentialité. Toutes les données sur les patients et les échantillons biologiques seront codés et stockés anonymement. Les données personnelles ne seront pas utilisées dans la documentation, les rapports ou les publications de cette étude.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre décision de participer à cette étude est entièrement volontaire. Si vous décidez de participer, merci de signer le formulaire de consentement et de le remettre à votre médecin. Vous êtes libre, à n'importe quel moment de vous retirer de l'étude sans en expliquer la raison et ceci même si vous avez signé le formulaire de consentement. Cette décision n'entraînera aucune modification de votre traitement et n'altérera pas la qualité de votre prise en charge médicale.

L'investigateur peut également vous exclure de l'étude au cas où vous ne correspondiez plus aux critères du protocole.

CORRESPONDANCE

Si vous désirez des informations complémentaires, merci de contacter :

Dr Isabelle MORARD

Division d'Hépatogastro-entérologie
Hôpital universitaire de Genève
24 rue Micheli-du-Crest
1211 Genève
0041-22-372-33-11
isabellemorard@hcuge.ch



Hôpital Cantonal

Département de Médecine interne
Division de Gastroentérologie et
d'Hépatologie

EUROPEAN NETWORK FOR VASCULAR DISORDERS OF THE LIVER

EN-vie

Syndrome de Budd-Chiari

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

A la participation à l'étude scientifique :

European Network for Vascular disorders of the Liver (EN-Vie) : une étude internationale multicentrique sur les patients présentant un syndrome de Budd-Chiari

2 Décembre 2003

Le médecin signataire m'a informé(e) oralement et par écrit des buts de l'étude portant sur le syndrome de Budd-Chiari, de son déroulement, des effets attendus, des avantages et inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.

J'ai lu et compris le dossier d'information du patient pour l'étude susnommée. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions concernant ma participation à cette étude. Je peux garder le dossier d'information du patient et je reçois une copie de ma déclaration écrite de consentement.

J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir avant de prendre ma décision.

Je sais qu'en l'absence de risque pour le patient, cette étude ne nécessite pas d'assurance.

J'accepte le fait que les spécialistes responsables travaillant pour le promoteur de l'étude, les représentants des autorités et des commissions d'éthique aient un droit de regard sur les données originales me concernant pour procéder à des vérifications, ces informations restant toutefois strictement confidentielles.

Je participe volontairement à cette étude. Je peux à tout moment retirer mon accord de participation à cette étude sans avoir à donner de raisons. Aucun inconvénient pour mon suivi médical ultérieur ne doit découler de cette décision.

Je sais que les exigences et restrictions mentionnées dans le dossier d'information du patient doivent être respectées durant l'étude.

Nom :

Adresse :

Date de Naissance :

Signature :

Date :

Je donne également ma permission à l'usage d'un échantillon sanguin à des fins scientifiques :

Signature :

Date :

Je soussigné(e) déclare que le (la) patient(e) précité(e) a été entièrement informé(e), oralement et par écrit au sujet des modalités de cette étude. Je certifie également que le retrait prématuré de l'étude n'entraînera pour le (la) patient(e) précité(e) aucune conséquence sur sa prise en charge médicale.

Nom du médecin :

Fonction :

Hôpital :

Tel :

Signature :

Date :

Hôpital Cantonal

Département de Médecine interne

Division de Gastroentérologie et
d'Hépatologie

Syndrome de Budd-Chiari

Résumé

De l'étude scientifique :

European Network for Vascular disorders of the Liver (EN-Vie) : une étude internationale multicentrique sur les patients présentant un syndrome de Budd-Chiari

2 Décembre 2003

Le syndrome de Budd-Chiari est une maladie du foie qui peut être sévère. Il est caractérisé par l'obstruction d'au moins une des trois veines qui drainent le sang du foie vers le cœur. Cette obstruction, causée le plus souvent par une thrombose, a pour conséquence des dommages des tissus puis de la fonction du foie. Le SBC atteint 1 personne sur 100.000, habituellement des adultes jeunes avec une prédominance de femmes. Les symptômes et les causes de cette maladie varient de cas en cas. Parce que ce syndrome est rare, très peu de données ont été récoltées à ce jour sur ses facteurs de risque, les méthodes de diagnostic et de traitement appropriées ainsi que sur son pronostic.

Dans le cadre de cette étude multicentrique, les spécialistes des maladies du foie de 9 pays européens (Grande-Bretagne, Allemagne, France, Belgique, Espagne, Portugal, Suisse, Italie et Pays-Bas) récolteront les données des patients atteints du SBC afin d'en savoir plus du point de vue scientifique sur cette maladie rare. Ces spécialistes sont représentés par le « European Network for vascular disorders of the liver » (EN-Vie).

BUT de L'ETUDE

Ce projet a pour but d'étudier les facteurs de risque, les méthodes de détection, le traitement et le pronostic du SBC afin d'établir des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de cette maladie.

Les principales données collectées sont

1. Décès, shunt porto-systémique, transplantation hépatique
2. ascite, insuffisance rénale, syndrome hépatorénal, épanchement pleural, encéphalopathie, saignement gastro-intestinal, péritonite bactérienne spontanée, thrombose porte ou d'un territoire extra-splanchnique, complications liées à la thrombophilie, baisse de l'état général

PLAN de L'ETUDE

Le données concernant les patients seront récoltées depuis la date où le diagnostic aura été posé jusqu'au 1-01-2006 (fin de l'étude), ce qui signifie que, durant cette période, les données sur les conditions cliniques, les résultats de laboratoires, les tests diagnostiques, les interventions et l'évolution seront récoltées anonymement à partir du dossier médical, de façon standardisée par un investigateur de l'étude EN-Vie. Le bilan d'entrée doit comprendre outre une anamnèse et un examen physique, une échographie, un scanner ou une IRM et une recherche de thrombophilie. Une biopsie hépatique n'est faite que si jugée nécessaire par le clinicien. Pour l'étude, un échantillon supplémentaire de plasma et d'ADN sera récolté à des fins de recherche avec l'accord du patient. Les résultats des tests effectués sur cet échantillon resteront anonymes et ne lui seront pas communiqués.

Durant la période de l'étude, la prise en charge dépendra uniquement du médecin traitant du patient et ne sera pas influencée par les investigateurs. Le suivi comprendra une visite toutes les 13 semaines avec examen clinique, anamnèse, prise de sang et, aux semaines 26 et 52, une échographie avec scanner ou IRM.

COÛT, RISQUES et BÉNÉFICES POUR LE PATIENT

Cette étude n'entraîne aucun coût supplémentaire pour le patient, aucun risque ni aucun bénéfice médical direct mais devrait permettre de mieux traiter les patients qui présentent la même maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. EN-Vie group. Guidelines for Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. <http://212.31.39.250:8080/envie/envie-web/bcs.html>
2. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Loi Huriet n°88-1138 du 20 déc. 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et Loi n°94-630 du 25 juill. 1994, relatif à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. JO lois et décrets 1994, 26 juill. 1994, 10747 <http://www.legifrance.gouv.fr/citoyen/officiels.ow>
3. lois de bioéthiques <http://bioethics.gov/> et <http://www.ladocfrancaise.gouv.fr/>
4. Inserm, promoteur de recherche biomédicale <http://www.inserm.fr>
5. AP/HP promoteur <http://ile-de-france.sante.gouv.fr/sante/index.htm>
6. CNIL <http://www.cnil.fr/>
7. Bara C, Berr C, Blacher J, Bloch J, Bonaiti C, Calvez T, Delpech M, Epelboin S, Eschwege E, Falissard B, Leplege A, Mayaux MJ, Perez P, Piedbois P, Seror V; Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé. Rev Epidemiol Sante Publique. 2003 Jun;51(3):364-67
8. Déclaration d'helsinki de l'association médicale mondiale http://www.genethique.org/carrefour_infos/textes_officiels/titres_textes/declaration_helsinki_2000.htm
9. De Montgolfier S., Moutel G., Duchange N., Theodorou I., Hervé C., Leport C., and the APROCO Study Group-Ethical reflections on pharmacogenetics and DNA banking in a cohort of HIV-infected patients, *Pharmacogenetics*, 12 (9) :667-675, 2002.
10. Moutel G., de Montgolfier S., Meningaud J.P, Hervé C. - Bio-libraries and DNA storage : assessment of patient perception of information - *Medicine and Law*, 2001, vol 20 n°2 :p193-204
11. Weir R.F., Horton J.R. 1995. DNA banking and informed consent. Part 1 & 2. *IRB*, 17, N°4-6.
12. Wolf M., Gaillard L., Hervé C. 1997. Consentement : quelle est la question ? *Presse Med.* 36 :1725-1729
13. Leport Catherine . Mise en place d'une banque ADN à partir d'une cohorte de patients infectés par le VIH et traités par des inhibiteurs de protéases. Cours du DEA du jeudi 30 janvier 2003. <http://www.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>