

Université René Descartes, Paris V

Master 2 d'Éthique, Déontologie et Responsabilité Médicale

Directeur : Pr. Christian Hervé

2004-2005

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

Docteur Aurélie Plessier

Directeur de mémoire : Dr Grégoire Moutel

# TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction</b> .....	<b>3</b>
a. Le Réseau Européen des maladies vasculaires du foie (EN-Vie) .....	3
i. Pourquoi un réseau ? .....	3
ii. Etat des lieux en mai 2005 : description du réseau depuis sa conception. ...	4
iii. Buts du réseau .....	5
b. Législation française et internationale au moment de la création du réseau... 6	6
i. Législation concernant la recherche biomédicale .....	6
• Historique .....	6
• Lois visant à encadrer la recherche en France .....	7
• Lois visant à encadrer l'investigation génétique .....	7
• Lois relatives au traitement des données nominatives .....	8
ii. CCPPRB .....	9
iii. CNIL .....	10
iv. CCTIR.....	10
c. Législation européenne et internationale .....	10
<b>2. Buts du mémoire</b> .....	<b>13</b>
<b>3. Malades et méthodes</b> .....	<b>14</b>
a. Analyse des formulaires de consentement de chaque pays .....	14
b. Analyse des modifications demandées par les Comités d'Ethique.....	14
c. Analyse du questionnaire aux patients .....	15
<b>4. Résultats</b> .....	<b>16</b>
a. Analyse des formulaires de consentement .....	16
b. Analyse des modifications demandées par les Comités d'Ethique.....	17
c. Analyse du questionnaire .....	21
<b>5. Discussion</b> .....	<b>34</b>
a. Analyse du protocole et du consentement .....	34
b. Avis des patients .....	36
<b>6. Conclusion</b> .....	<b>41</b>
<b>7. Annexes</b> .....	<b>42</b>
Annexe 1. Aspects éthiques du projet européen. ....	42
Annexe 2. Courrier aux coordinateurs.....	57
Annexe 3.1 Formulaire de consentement et protocole définitifs rédigés par l'équipe française.....	58
Annexe 3.2 Version initiale du consentement rédigée par l'équipe néerlandaise..	61
Annexe 3.3 Version finale du consentement rédigée par l'équipe italienne. ....	64
Annexe 3.4 Version finale du consentement rédigée par l'équipe suisse.....	67
Annexe 3.5 Version finale du consentement rédigée par l'équipe espagnole.....	73
Annexe 4. Grille de Beskow résumant les éléments du consentement.....	76
Annexe 5. Questionnaire donné aux patients.....	77
Annexe 6.1 Nombre de patients ayant un SBC inclus dans EN-Vie au moment de la remise des questionnaires .....	84
Annexe 6.2 Nombre de patients ayant une thrombose veineuse portale inclus dans EN-Vie au moment de la remise des questionnaires .....	84
<b>8. Bibliographie</b> .....	<b>85</b>

# 1. Introduction

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

### i. Pourquoi un réseau ?

Les maladies vasculaires du foie incluent l'obstruction des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) et l'obstruction du système porte (thrombose porte). Ces affections sont caractérisées par :

- la thrombose des systèmes veineux du foie
- leur grande rareté (prévalence estimée à 1/100 000 pour le syndrome de Budd-Chiari et la veinopathie portale oblitérante, 1/10 000 pour la thrombose portale), expliquant leur méconnaissance en pratique clinique et le manque de données scientifiques;<sup>1</sup>
- leur gravité en l'absence de prise en charge adéquate (mortalité spontanée à 1 an : 60% pour le syndrome de Budd-Chiari, 20% pour la thrombose porte);
- leur caractère multifactoriel (au moins deux facteurs étiologiques sont présents dans 30% des cas). Dans 60% des cas, une cause, soit acquise ou soit d'origine génétique est mise en évidence : il s'agit le plus souvent d'un syndrome myéloprolifératif et dans plus d'un quart 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 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, il existe des antécédents familiaux de

thromboses profondes. De plus, dans 25% des cas, plusieurs anomalies prothrombotiques associées sont identifiées.<sup>2</sup>

- Le coût élevé de leur prise en charge (réanimation, médicaments coûteux, imagerie lourde, tests diagnostiques coûteux et multiples, radiologie interventionnelle, prothèses endovasculaires, transplantation hépatique, nutrition parentérale totale pour les résections intestinales étendues).<sup>3</sup>
- La méconnaissance clinique liée à l'absence d'études à large échelle de ces maladies et la lourdeur des traitements entrepris expose les patients à un risque de iatrogénie.
- l'amélioration considérable du pronostic actuel puisque, par une prise en charge précoce et adaptée, on devrait pouvoir obtenir un taux de survie à 10 ans de 80% pour le syndrome de Budd-Chiari, et de 90% pour la thrombose porte.<sup>4-6</sup>

Ces maladies concernent le plus souvent des patients jeunes, peuvent avoir une présentation initiale très sévère, leur pronostic étant fortement corrélé à une prise en charge initiale adaptée. Le traitement est délicat et complexe. La rareté de ces affections fait que les données scientifiques sont peu nombreuses ou peu solides et que la prise en charge nécessite une expertise multidisciplinaire, collective.<sup>7</sup>

Il s'est donc avéré indispensable de collaborer avec d'autres équipes européennes pour améliorer les outils et les connaissances scientifiques afin de parfaire à la prise en charge des patients atteints de ces affections.

ii. Etat des lieux en mai 2005 : description du réseau depuis sa conception.

C'est dans ce contexte que 3 experts européens des maladies vasculaires hépatique, qui avaient déjà élaboré des réseaux nationaux informels, ont entrepris 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. Ce réseau financé par la commission européenne et par le GIS-maladies rares a débuté en octobre 2002. La première année a consisté en la mise en place du projet : état des lieux, élaboration des protocoles, accord des comités d'éthiques, outils informatiques, stratégie de diffusion, élaboration de réseaux nationaux. Le recueil de données sur une base de données commune électronique et la mise en place des outils ont débuté dès la deuxième année.

### iii. Buts du réseau

Des experts de chaque pays ont été désignés pour développer les 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, un outil de communications entre les équipes et surtout un site web pour la diffusion des informations.

Les objectifs principaux de ce réseau étaient en premier lieu d'établir des recommandations de bonne pratique clinique et d'assurer un conseil de qualité visant les professionnels et le public.

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 une diffusion actualisée d'informations aux patients et aux soignants.<sup>8, 9</sup>

Au cours de l'élaboration de ces objectifs, de véritables enjeux éthiques ont été soulevés propre à la mise en place d'un tel réseau.

*b. Législation française et internationale au moment de la création du réseau*

Il ne s'agit pas d'une recherche dans le cadre d'une étude thérapeutique, mais plus d'une évaluation clinique et épidémiologique d'un groupe de maladies. Cependant la création du réseau impliquait une réflexion sur le cadre législatif pour 3 éléments principaux de l'étude : la collection de matériel génétique, la confidentialité du recueil de données et les implications légales quand à la mise en place d'un site web. ([www.envie-project.org/](http://www.envie-project.org/))

i. Législation concernant la recherche biomédicale

- Historique

Après la mise à jour des expérimentations nazis sur l'être humain au cours du procès de Nuremberg en août 1947, le code de Nuremberg a statué pour la première fois sur les conditions d'expérimentation sur l'être humain et sur la nécessité absolue de l'accord volontaire du patient « autonome » : la personne intéressée doit jouir d'une capacité légale totale pour consentir, « elle doit être laissée libre de décider sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de coercition ». <sup>10</sup> Le rapport Belmont précise ensuite qu'une étude scientifique doit répondre aux principes éthiques fondamentaux : respect des personnes, bienfaisance et justice. <sup>11</sup> La déclaration d'Helsinki en 1964 et de Tokyo en 1975 définissent les conditions éthiques de l'expérimentation portant sur l'être humain. <sup>12</sup>

- Lois visant à encadrer la recherche en France

En France, l'obligation du consentement éclairé en recherche apparaît dans la loi en 1988 avec la loi Huriot-Sérusclat et est complétée par les lois de bioéthique en juillet 1997.

- la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988 modifiée en 1994 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale,<sup>13</sup> a permis de lever une ambiguïté pénale, puisque le code pénal précise qu'il ne peut être porté atteinte à l'intégrité d'une personne en dehors d'un acte thérapeutique, or une recherche thérapeutique ne relève pas d'un acte de soin. Elle a donc défini l'obligation du consentement écrit des patients, a encadré légalement ces essais et, afin de s'assurer de la validité des procédures d'information, a créé les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). La loi précise que l'information doit indiquer la nature de la recherche, sa durée, les risques encourus et bénéfices attendus, les moyens mis en œuvre pour assurer la confidentialité, la liberté à tout moment de pouvoir revenir sur sa décision, l'avis du CCPPRB.

- Lois visant à encadrer l'investigation génétique

- Lorsqu'un prélèvement d'ADN est effectué, les implications sont majeures pour l'individu. Il s'agit en effet de son patrimoine génétique, avec des risques de discrimination et de stigmatisation liés à la connaissance de certaines caractéristiques génétiques.<sup>14, 15</sup> Ainsi, les lois dites de bioéthique adoptées le 29 juillet 1994,<sup>16, 17</sup> ont posé les bases d'un statut juridique du corps humain et ont fixé un ensemble de dispositions visant à encadrer l'investigation génétique. Elles distinguent l'empreinte génétique à finalité judiciaire et les tests génétiques « qui

ne peuvent être entrepris qu'à des fins médicales après avoir recueilli son consentement. Le consentement est recueilli par écrit » (art L 145-15). Ces lois sont particulièrement importantes en ce qui concerne les prélèvements d'ADN, qui ont des implications majeures touchant à la vie privée des personnes, puisqu'il s'agit du patrimoine génétique d'un individu. Enfin, les équipes habilitées à effectuer des analyses génétiques doivent être agrémentées « sont seules habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques à des fins médicales ou de recherche scientifique les personnes ayant fait l'objet d'un agrément dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat » (art L 145-16). Le détournement de la finalité médicale, l'absence de consentement du patient, l'absence d'agrément sont punis d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 1 000 000 F (art L 145-18 à 20).

- Enfin les lois du 4 février 2005 et le décret 2000.570 fixent les conditions dans lesquelles pourra être réalisé la prescription de l'examen des caractères génétiques dans l'intérêt des patients.
- Les autres principes de confidentialité et de non discrimination découlent des règles générales du droit privé.
- Les lois du 28 mai 1996 et du 1<sup>er</sup> juillet 1998 définissent les collections et la nécessité de leur déclaration à une autorité administrative, et aboutissent en 2001 à l'installation des Centres de Ressources Biologiques (CRB) pilotés par un comité consultatif (CCRB).
  - Lois relatives au traitement des données nominatives
- La loi du 1<sup>er</sup> juillet 1994<sup>18</sup> relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, modifie la loi du 06 janvier



1978, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Il s'agit d'une dérogation au secret professionnel pour la mise en commun de données issues du dossier médical dans un but de recherche. Les personnes doivent donc être informées de la nature de la recherche et du recueil de donnée et du caractère anonyme de ce recueil et donner leur accord. Encore une fois elles doivent être informées de la liberté de retirer leur consentement et de sortir de l'étude.

De toutes ces lois découlent les fonctions des CCPPRB, du CCTIR (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et de la CNIL<sup>19</sup> auprès desquels un avis consultatif était donc nécessaire en France dans le cadre de cette étude qui comporte la mise en place d'une DNAtèque et l'utilisation d'un fichier informatique nominatif.

## ii. CCPPRB

Le rôle des CCPPRB 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 d'échantillons biologiques, type d'études réalisées, retour d'information), la pertinence générale du projet, l'évaluation du rapport bénéfice/risque, la qualification des investigateurs, la protection des participants. Le CCPPRB donne son avis au moment de la mise en place de l'essai. Il peut être consulté à nouveau pour des problèmes apparus au cours de la recherche et qui feront l'objet d'amendements mais n'effectue pas de contrôle a posteriori des modalités de la recherche.

### iii. 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.

### iv. 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<sup>er</sup> 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. Législation européenne et internationale*

Les recommandations du Conseil de l'Europe du 6 février 1990 précisent que le consentement doit être libre et éclairé après information adéquate des objectifs, méthodes et bénéfices, ainsi que le droit de ne pas participer à la recherche ou de l'interrompre à tout moment.

La Convention européenne d'Oviedo,<sup>20</sup> du 4 avril 1997, statue finalement sur les droits de l'homme et la biomédecine et est basé sur les préambules suivants :

« Conscients des rapides développements de la biologie et de la médecine ;

Convaincus de la nécessité de respecter l'être humain à la fois comme individu et dans son appartenance à l'espèce humaine et reconnaissant l'importance d'assurer sa dignité ;

Conscients des actes qui pourraient mettre en danger la dignité humaine par un usage impropre de la biologie et de la médecine ;

Affirmant que les progrès de la biologie et de la médecine doivent être utilisés pour le bénéfice des générations présentes et futures ; Soulignant la nécessité d'une coopération internationale pour que l'Humanité tout entière bénéficie de l'apport de la biologie et de la médecine ; »

Elle établit par les articles 1 à 4 que « Les Parties à la présente Convention protègent l'être humain dans sa dignité et son identité et garantissent à toute personne, sans discrimination, le respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Chaque Partie prend dans son droit interne les mesures nécessaires pour donner effet aux dispositions de la présente Convention, que la Primauté de l'être humain, l'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science, un accès équitable à des soins de santé de qualité appropriée, et que toute intervention dans le domaine de la santé, y compris la recherche, doit être effectuée dans le respect des normes et obligations professionnelles, ainsi que des règles de conduite applicables en l'espèce. »

Ce traité statue sur la génétique, la recherche médicale, le consentement de la personne se prêtant à la recherche, le droit au respect de la vie privée et le droit à l'information, la transplantation d'organes, l'organisation du débat public sur ces questions, etc.

La Convention interdit toute forme de discrimination à l'encontre d'une personne en raison de son patrimoine génétique et n'autorise des tests prédictifs de maladies génétiques qu'à des fins médicales. Les interventions sur le génome humain ne peuvent être entreprises que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elles n'ont pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

Le projet de Constitution Européenne dans la deuxième partie sur la charte des droits fondamentaux, article 2-63, droit à l'intégrité de la personne, rappelle que dans le cadre de la médecine doivent être respectés le consentement éclairé, l'interdiction des pratiques eugéniques, l'interdiction de profit à partir d'éléments du corps humain.

Enfin, la 32<sup>e</sup> Conférence générale de l'UNESCO, en 2003, concernant les données génétiques humaines définit clairement et très précisément les termes et les règles de collecte, traitement et utilisation des données génétiques en y intégrant la protéomique, sur la base de procédures transparentes et éthiquement acceptables.<sup>21</sup>

En cas de circulation d'échantillons et de données, le pays receveur doit assurer une protection adéquate, conforme aux principes de la déclaration.

## 2. Buts du mémoire

Le but de ce mémoire est de recenser les questions éthiques posées par la mise en place du Réseau Européen des Maladies Vasculaires du Foie, qui sont de deux ordres :

1) Dans un tel projet de recherche, cadré par une législation national, européenne et internationale précise, reste-t-il une place à des problèmes éthiques ? Si oui, quels sont-ils ?

Alors que plusieurs comités ont donné leur avis, il n'en demeure pas moins que des problématiques subsistent et remettent en cause la question du consentement initiale. Plusieurs comités d'éthiques sont impliqués dans cette recherche au niveau national et au niveau européen : l'analyse des formulaires de consentement de chaque pays et des modifications demandées par les Comités d'Ethique selon une grille pré-établie tentera de répondre à ces questions.

2) La deuxième partie de l'étude aura pour objectif d'évaluer la compréhension, mais aussi les attentes des patients dans ce contexte : quel est l'avis des patients face à ces problématiques éthiques ? Existe-t-il des distorsions entre le consentement écrit et la perception du consentement par les patients ? Les règles initiales du consentement répondaient-elles aux questions des patients sur la recherche ? Enfin, quel est le ressenti de ces problématiques parmi des patients de pays différents mais partageant la même langue?

### **3. Malades et méthodes**

#### *a. Analyse des formulaires de consentement de chaque pays*

Le document princeps a été rédigé en Anglais par l'équipe néerlandaise responsable de la méthodologie, puis diffusé à chaque coordination nationale, qui devait l'adapter pour être conforme à la législation de son pays. Chaque coordinateur national a été directement contacté (courrier en annexe 2) afin de recueillir les formulaires de consentement de chaque pays impliqué dans le réseau. Les formulaires de consentement recueillis (annexe 3) ont ensuite été analysés et comparés selon une grille élaborée à partir des recommandations de l'étude de Beskow et coll. sur le consentement pour des recherches comprenant des études génétiques<sup>22</sup> (grille en annexe 4).

#### *b. Analyse des modifications demandées par les Comités d'Ethique*

Le courrier adressé à chaque coordinateur demandait également de répondre à un bref questionnaire ouvert. Celui-ci avait pour but de demander au coordinateur de chaque pays de signaler les différents problèmes éthiques soulevés ou rencontrés lors de la mise en place de ce projet au niveau national, ainsi que sur les modifications requises par chaque comité d'éthique jusqu'à l'acceptation finale du projet dans chaque pays. Au cours de l'étude, un amendement a été demandé pour la constitution d'un groupe contrôle témoin « sain », ami du patient, non consanguin, apparié au sexe, à l'origine géographique et à l'âge. Le questionnaire demandait également de décrire le délai avec lequel le formulaire de consentement, puis cet amendement avait obtenu un avis favorable auprès des Comité d'Ethique.

### *c. Analyse du questionnaire aux patients*

Afin d'étudier la perception de la recherche par les patients, un questionnaire semi-ouvert a été rédigé en français (annexe 5). Il comportait 39 questions fermées et 5 questions ouvertes portant sur l'avis des patients sur les différents problèmes éthiques soulevés. Le choix des pays francophones est justifié afin d'éviter le biais de perception qui pourrait être induit lors de la traduction d'un questionnaire concernant la compréhension et la satisfaction des patients et la nécessité d'une homogénéité d'un tel questionnaire. Il a été remis aux médecins investigateurs, dans les quatre plus gros centres français (ayant inclus la majorité des malades) et auprès des 2 coordinateurs des pays francophones : la Suisse et la Belgique. Ce questionnaire était envoyé aux malades avec une enveloppe timbrée pour la réponse. Une relance téléphonique ou par message électronique était effectuée auprès des médecins investigateurs en cas de faible taux de participation des malades.

Les malades francophones à qui le questionnaire a été adressé étaient tous inclus dans l'étude EN-Vie, atteints soit d'un syndrome de Budd-Chiari, soit d'une thrombose aiguë portale, entre octobre 2003 et avril 2005. Leur pronostic vital ne devait pas être en jeu au moment de la distribution du questionnaire et ils ne devaient pas présenter d'altérations des fonctions supérieures.

## 4. Résultats

### *a. Analyse des formulaires de consentement*

Les résultats sont résumés dans le tableau A. Les points 1 à 7 et 10 à 12 de la grille de Beskow étaient clairement spécifiés dans le formulaire de consentement de chaque pays. Concernant le point 3, 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.

Le 8<sup>ème</sup> point, aborde en réalité deux questions : le retour d'information global sur les résultats de la recherche, et le retour d'information individuel. Les modalités de ce retour d'information ne sont précisés dans aucun formulaire. Il n'y a qu'en Suisse et en Allemagne qu'est précisée la conduite à tenir en ce qui concerne la diffusion des résultats des prélèvements au patient : ces prélèvements n'étant effectués que dans le seul but de la recherche, le patient n'aura accès à aucun de ses résultats.

Le devenir des échantillons (point 9) est abordé partiellement par plusieurs pays : aucun ne précise le devenir exact de ces échantillons après la fin de l'étude. Cependant, en France, la durée totale (ainsi que les conditions et le lieu) de conservation de ces échantillons est précisée (5 ans) ; en Suisse, il est indiqué que les échantillons peuvent être détruits à la demande du patient. Par ailleurs, il n'y qu'en Espagne qu'on précise si les échantillons utilisés pourront être utilisés à nouveau, en demandant directement l'accord du patient, et les alternatives proposées concernant l'utilisation des échantillons biologiques étaient les suivantes :

- Pas d'utilisation de matériel biologique à visée génétique



- Permettre d'utilisation de matériel biologique à visée génétique uniquement si anonymat préservé
- Utilisation exclusive pour l'étude en cours
- Permettre d'utilisation de matériel biologique à visée génétique pour cette étude et/ou autre étude après accord pris auprès du patient
- Permettre d'utilisation de matériel biologique à visée génétique pour n'importe quelle étude si lien avec EN-Vie
- Permettre d'utilisation de matériel biologique à visée génétique pour n'importe quelle étude en accord avec la législation sur recherche biomédicale

Enfin, certaines données ont été rajoutées individuellement par chaque pays. Il s'agit par exemple de la durée de recueil des données, de l'âge des patients inclus, de la possibilité de participation des femmes enceintes (France). Ces données sont quelquefois différentes d'un pays à l'autre.

*b. Analyse des modifications demandées par les Comités d'Ethique*

Chaque coordinateur a soumis le consentement et le protocole à un comité d'éthique. Le comité d'éthique était le plus souvent local, sauf aux Pays-Bas et en Angleterre où il était national (Tableau A). Ce n'est qu'en France que l'examen du formulaire de consentement par deux comités aux objectifs distincts (CCPPRB et CNIL) était nécessaire. D'autre part, dans certains pays (Suisse, Belgique et Allemagne) il fallait l'accord du comité d'éthique de chaque centre participant. Par exemple, un deuxième centre allemand a participé à l'étude en cours de projet, et a dû demander l'avis du comité d'éthique local de Bonn. Ce dernier a soulevé les questions suivantes malgré l'accord du comité d'Hanovre :

- Sécurité des données (accès aux données, communication, conservation,...)

- Banque d'ADN : qui est responsable, où, comment ?
- Qui est responsable de la sécurité des données ?
- Comment sont transmises les données radiologiques ?
- Que se passe-t-il en pratique lorsqu'une personne retire son consentement, avec les données, avec l'ADN ?

Le délai d'obtention d'accord en fonction des pays est rapporté dans le tableau 2.

En France, le consentement a été modifié deux fois par le promoteur (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) avant d'être soumis au CCPPRB (délai environ 6 mois).

Le promoteur a demandé de préciser notamment la conduite à tenir en cas de grossesse, et de rédiger un formulaire de consentement spécifique pour les mineurs.

Ces 2 points ne sont abordés dans aucun autre pays sauf en Suisse, où les comités d'éthiques ont demandé que les mineurs ne soient pas inclus. Par ailleurs, en France, une des exigences du CCPPRB était d'adresser aux patients une nouvelle demande d'accord écrit en spécifiant les tests à effectuer avant toute réalisation. Concernant 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, et ont été retirés de la base de données en France.

Après examen du formulaire de consentement initial (tel qu'il avait été rédigé par l'équipe néerlandaise), chaque Comité d'Ethique concerné a ou non demandé certaines modifications indispensables à l'accord. La nécessité de signaler la constitution d'une DNathèque (en mentionnant clairement l'étude de l'ADN) a été

demandée dans tous les pays sauf en Italie et au Portugal. La nécessité de préciser le retour d'information au patient dans le formulaire de consentement n'a été demandée qu'en Suisse et en Allemagne.

En revanche, une fois l'accord pour l'étude obtenu dans chaque pays, toutes les demandes d'amendement ultérieures étaient très rapidement acceptées (en France : une session, soit 1 mois pour le promoteur, 1 mois pour le CCPPRB).

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

	<i>F</i>	<i>I</i>	<i>CH</i>	<i>B</i>	<i>N</i>	<i>UK</i>	<i>E</i>	<i>D</i>	<i>P</i>
1) Introduction : identifier organisation et but de l'étude et choix des participants	P	P	P	P	P	P	P	P	P
2) Pourquoi cette étude ?	P	P	P	P	P	P	P	P	P
3) Eléments concernés dans l'étude : prélèvements, questionnaires, analyse du dossier	P	P	P	P	P	P	P	P	P
4) Confidentialité des informations recueillies	P	P	P	P	P	P	P	P	P
5) Risques de l'étude	P	P	P	P	P	P	P	P	P
6) Bénéfice de l'étude	P	P	P	P	P	P	P	P	P
7) Remboursements si frais, assurance	P	P	P	P	P	P	P	P	P
8) Diffusion des résultats de l'étude :									
-Retour d'information en général	A	A	A	A	A	A	A	A	A
-Retour d'information individuel sur les résultats des prélèvements	P	A	P*	A	A	A	A	P*	A
9) Devenir de l'échantillon après la fin de l'étude	A	A	P	A	A	A	A	A	A
10) Droits du participant : retrait de l'étude à tout moment	A	A	A	A	A	A	A	A	A
11) Contact si problème?	P	P	P	P	P	P	P	P	P
12) Consentement et signature ?	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Comité d'éthique	L	L	L**	L**	N	N	L	L	L
Délai d'obtention de l'avis positif (mois)	6	1	2	2	1	4	2	2	10

P : présent ; A : absent.

L : local ; N : National

\* Les résultats ne doivent pas être retransmis au patient.

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

*c. Analyse du questionnaire*

Le nombre de patients inclus en un an par pays et par pathologies est représenté sur les figures en annexe (Annexe 6).

En France, sur 35 patients inclus dans l'étude, 30 ont reçu un questionnaire, et 18 ont répondu. En Suisse, sur 5 patients inclus et contactés, 2 ont répondu. En Belgique, sur les 3 participants, le questionnaire a été remis à un patient qui n'a pas répondu.

Le taux de réponse global sur les 3 pays est de 56%. Il y avait en tout 11 thromboses portes et 9 SBC.

Les réponses au questionnaire sont données dans les tableaux 1 à 24.

*Tableau 1- Questions ouvertes*

<i>Quelle est votre pathologie ?</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Thrombose porte	8	1
SBC	7	
Autre réponse (thrombose, HPN, Fibrose hépatique)	3	1
Pas de réponse	2	

Tableau 2 (questions 1 à 3).

<i>Accord à la participation à l'étude Européenne</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	15	2
Non	2	0
Peut-être	1	0
<i>Raisons de la participation</i>		
Parce qu'il s'agit d'une maladie rare	10	1
Par espoir de découverte permettant une amélioration de ma santé	12	2
Par espoir de découverte même si elle ne me concerne pas directement	13	2
Pour bénéficier d'un meilleur suivi	8	1
Parce que les contraintes sont minimales	3	1
Pour appartenir à un groupe	1	0
Pour faire plaisir à un médecin	1	0
Pour devenir acteur dans ma maladie	0	0
Par difficulté de dire non	0	0
Autre	0	0
<i>Raisons de la non participation</i>		
Par lassitude	0	0
Par déception	0	0
Par peur des résultats	0	0
Par réaction contre la manière dont la demande a été faite	1	0
Par manque d'info en matière de génétique	2	0
A cause des contraintes	2	0
Autres	0	0

Tableau 3 (questions 4 et 6).

<i>Qui donne l'information sur EN-Vie...</i>	<i>France</i>		<i>Suisse</i>	
	<i>écrite</i>	<i>orale</i>	<i>écrite</i>	<i>orale</i>
Le médecin qui vous suit	14	16	2	2
Le médecin attaché à la recherche	6	7	1	1
Un interne	0	0	0	0
Une infirmière	0	0	0	0
Autre : courrier	1	0	0	0

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

Tableau 4 (questions 5 et 7).

<i>Information suffisante...</i>	<i>France</i>		<i>Suisse</i>	
	<i>écrite</i>	<i>orale</i>	<i>écrite</i>	<i>orale</i>
Oui	14*	13	2	2
Non	4**	3***	0	0

\*oui mais termes trop techniques pour 1 patient

\*\* pas assez précis, pas assez de renseignements, à réactualiser

\*\*\* il reste des questions sans réponse, information à réactualiser

*Tableau 5 (question 8).*

<i>Délai de réflexion</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Aucun	4	0
Quelques heures	3	1
Quelques jours	8	1
Quelques semaines	3	0

*Tableau 6 (question 9).*

<i>Savez-vous si le protocole a été validé par...</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	7	2
Non	11	0
Sans réponse	1	0



Tableau 7 (question 10).

<i>Attentes de la validation par un comité d'éthique</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Une garantie en termes de protection	8	2
Une garantie en termes d'information	8	1
Un suivi du déroulement de la recherche par ce comité	11	1
Une garantie en termes de bonne pratique	6	0
Une possibilité de dialogue	3	0
Ne sait pas	4	0
Autre	0	0

Tableau 8 (question 21 bis et 22).

<i>Les résultats génétiques vous font-ils peur ?</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	3	0
Non	14	2
<i>Si oui, pourquoi ?</i>		
Intrusion dans la vie privée	1	0
Caractérisation stigmatisante	1	0
Crainte que le diagnostic modifie l'avenir	1	0
Découverte d'une maladie non suspectée	2	0
Peur pour soi	2	0
Peur pour sa famille	2	0
Autre	0	0

Tableau 9 (questions 11, 13, 14 et 15).

<i>Information génétique</i>	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	<i>France</i>	<i>Suisse</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Savez-vous que le protocole concerne l'étude de facteurs génétiques ?	15	2	3	0
Savez-vous que l'étude des facteurs génétiques se fait grâce à un échantillon d'ADN ?	16	2	2	0
Savez-vous ce qu'est un échantillon d'ADN ?	14	2	4	0
Savez-vous comment est obtenu un échantillon d'ADN ?	14	2	4	0

Tableau 10 (question 12).

<i>Que représente pour vous un facteur génétique ?</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Un facteur présent à la naissance	16	1
Un facteur acquis par le mode de vie	0	0
Un facteur modifiable	1	0
Un facteur non modifiable	2	0
Un facteur transmissible	11	2
Une caractéristique commune à un groupe d'individus	2	1
Une caractéristique propre à un seul individu	2	0
Un facteur permettant de prédire une maladie	5	2
Ne sait pas	1	0
Autre	0	0

Tableau 11 (questions 37 et 38).

<i>Intérêt pour la génétique</i>	<i>Oui</i>		<i>Non</i>		<i>Sans réponse</i>	
	<i>France</i>	<i>Suisse</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Intérêt d'une manière générale	8	1	9	1	1	0
Par des associations	1	0	3	0	4	0
Par des lectures	7	1	0	0	1	0
Par des conférences	2	0	2	0	4	0
Par des émissions	3	0	2	0	3	0

Tableau 12 (question 16).

<i>Savez-vous combien de temps les échantillons d'ADN sont conservés ?</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
0 – 5 ans	2	0
5 – 10 ans	4	
Ne sait pas	11	2
Autre	1	

Tableau 13 (questions 17 et 18).

<i>Prolongation du temps de conservation</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
oui	11	1
non	3	0
Sans réponse	4	1

<i>Souhaitez-vous être informé ?</i>		
oui	16	1
non	2	0
Sans réponse	0	1

Tableau 14 (questions 19, 20, 20 bis et 21).

<i>Retour d'information souhaité</i>	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	<i>France</i>	<i>Suisse</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Résultats globaux	18	1	0	1
Résultats individuels	15	1	1	0

<i>Par qui :</i>				
Médecin	5	1	0	0
Infirmier	1	0	0	0

<i>Modification de la vision de la recherche par la participation</i>	3	0	9	0
---	---	---	---	---

Tableau 15 (question 23).

<i>Avantages à disposer de résultats individuels</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Un traitement adapté à ma personne	15	1
Une possibilité de prévention	8	1
Une connaissance de la cause de la maladie	15	1
Une connaissance de l'évolution de la maladie	12	1
Ne sait pas	1	1
Autre	2	0

Tableau 16 (questions 33 et 34).

<i>Accord pour une réutilisation de votre échantillon d'ADN</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Sûrement oui	10	2
Probablement oui	5	0
Probablement non	1	0
Sûrement non	2	0
Avec nouveau consentement à chaque étude	7	0
Avec consentement initial plus large	9	2
Sans réponse	2	0

*Tableau 17 (question 32).*

<i>Confiance dans l'organisation générale du protocole</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	14	2
Peut-être	3	0
Non	0	0

*Tableau 18 (question 24).*

<i>La recherche et découverte d'un facteur génétique présente</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Plus d'avantages	13	2
Plus d'inconvénients	0	0

Tableau 19 (questions 25 bis-31).

<i>Avant d'être suivi dans ce protocole de recherche avez-vous essayé d'obtenir des informations sur votre maladie ?</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	9	2
Non	9	0
<i>Si oui, comment ou par qui en avez-vous eu (Internet, magazines de santé,...) ?</i>		
Médecin	3	1
Livres, magazines	3	0
Internet	4	0
<i>Avez-vous eu des difficultés à vous auto-informer</i>		
Oui	8	0
Non	2	0
<i>Il existe un site pour le réseau Européen des maladies vasculaires du foie, en avez-vous pris connaissance ?</i>		
Oui	2	0
Non	15	2
<i>Y trouvez-vous les éléments recherchés ?</i>		
Oui	0	0
Non	1	0
<i>Aimeriez-vous être guidé dans la recherche d'information sur votre maladie ?</i>		
Oui	14	2
Non	4	0
<i>Si oui, classez dans l'ordre par qui ?*</i>		
une association de malades	5	0
un infirmier	2	0
Votre médecin	13	1
Autre	1	0

\*seul 1 patient a classé les réponses.

Tableau 20 (question 35).

<i>Signification du consentement</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Un contrat	14	2
Un moyen de me protéger	5	1
Une modalité administrative	5	0
Un moyen de responsabiliser le patient	5	0
Un moyen de responsabiliser les médecins et les chercheurs	8	1
Un moyen pédagogique qui permette de recevoir des informations	3	0

Tableau 21 (question 36).

	<i>Oui</i>		<i>Non</i>	
	<i>France</i>	<i>Suisse</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
<i>Le recueil du consentement est-il une contrainte ?</i>	4	0	12	2

Tableau 22 (question 39).

<i>Est-ce que vous redonneriez aujourd'hui votre consentement ?</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	12	2
Non	0	0



*Tableau 23 (question 25).*

<i>Temps estimé pour les résultats de la recherche</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Quelques mois	3	0
6 mois à 1 an	2	0
Un à 3 ans	6	1
Plus de 3 ans	1	0
Ne sait pas	5	1

*Tableau 24 (question 40).*

<i>Utilité d'une association de malades</i>	<i>France</i>	<i>Suisse</i>
Oui	13	1
Non	4	1
Sans réponse	1	0

Commentaires libres :

D'une patiente suisse : « je ne suis pas pour examens complémentaires et je suis d'accord si entre mon médecin et vous et n'implique rien dans ma vie et mon suivi médical ».

« J'aimerais avoir un compte rendu annuel des recherches »

« J'espère que grâce à ce protocole la recherche avancera plus vite »

## 5. Discussion

### *a. Analyse du protocole et du consentement*

Le consentement éclairé est le pilier de protection de l'autonomie du patient en recherche clinique. Afin de respecter les individus participant à la recherche, il convient de faire comprendre aux patients un certain nombre d'éléments fondamentaux du déroulement de la recherche (pour quel objectif scientifique leur ADN est étudié, combien de temps et la possibilité de se rétracter à tout moment, etc.).<sup>22, 23</sup> L'information des patients doit donc être exhaustive, l'évaluation de la compréhension des patients et des procédures de retour de résultats systématiques.<sup>24</sup> Winickoff insiste sur ce point : « A un certain moment, si les patients sont en désaccord avec l'utilisation scientifique de leur ADN, ils doivent pouvoir se retirer de l'étude, mais encore faut-il qu'ils soient informés du déroulement de l'étude ».<sup>25</sup>

Au moment de la mise en place du projet EN-Vie, il n'existait pas de directive propre à l'Europe, ni de comité d'éthique « européen » pour permettre la rédaction d'un formulaire de consentement commun et validé par un tel comité. Selon les prérogatives de la Commission Européenne qui finançait le réseau, le projet européen devait sur le plan éthique être conforme à la déclaration d'Helsinki et ne devait débiter qu'après l'avis positif des comités d'éthiques locaux. Cependant, il n'y a pas à l'heure actuelle d'étude concernant l'évaluation des décisions rendues par les différents comités d'éthiques européens, notamment en ce qui concerne les collections d'ADN en Europe. En revanche, une étude française a montré au niveau de 48 comités d'éthique français que l'analyse par ces comités de projets intégrant des biobanques était différente d'un comité à l'autre.<sup>26</sup> Le plus souvent ces comités

se sentaient très concernés par la protection des participants et leur information quand au prélèvement mais peu concernés par l'évolution ultérieure des résultats et de l'ADN.

C'est à peu près la même problématique à laquelle nous sommes confrontés après analyse des différents formulaires de consentement. Comme le montrent les résultats de la première partie de cette étude, il n'y avait pas de divergence en ce qui concerne l'identification de l'organisation, les buts de l'étude, la confidentialité des données, l'information sur les risques et les bénéfices de l'étude. Ces éléments font partie des éléments systématiquement requis pour qu'une étude de recherche clinique soit éthique.<sup>27</sup> Les divergences concernaient la nature des prélèvements biologiques (dans certains formulaires l'étude de l'ADN n'était pas clairement précisée), la durée de conservation des prélèvements, la communication des résultats aux patients. On constate donc une disparité certaine en ce qui concerne la réflexion sur ces différents thèmes, ce qui d'une part a pu rendre compte de la variabilité des délais d'acceptation du projet par les différents comités d'éthique, et qui d'autre part a fait que les formulaires de consentement sont différents d'un pays à l'autre, alors que les objectifs affichés du projet restent les mêmes. Cela revient à dire que la protection de l'autonomie du patient, et de son patrimoine génétique en particulier, est différente d'un pays à l'autre. Faut-il dans une telle situation uniformiser au niveau européen les consentements avec un consentement unique, européen, qui appréhenderait toutes les notions fondamentales du consentement, ou au contraire laisser comme actuellement la possibilité à chaque pays de formuler le consentement comme il le souhaite, au risque que certaines notions fondamentales ne soient pas abordées et que finalement dans une même étude la réflexion éthique

varie d'un pays à l'autre ? Une troisième alternative serait de tirer profit de cette étude pour prévoir ces divergences culturelles et concevoir un consentement modèle type, à choix multiple (sur le modèle espagnol), permettant de laisser le choix aux patients d'exprimer leur identité nationale tout en l'harmonisant pour garantir la protection des patients ainsi que celle des chercheurs.

Par ailleurs la multiplicité des comités tant au niveau local que national confronte les cliniciens aux problèmes soulevés par la soumission du projet de recherche à deux comités indépendants successifs (CCPPRB, CNIL), ou dans un même pays à plusieurs comités locaux (Suisse, Allemagne) dont les avis peuvent être différents, avec le risque d'avoir des modifications différentes du même document. Par exemple, 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 de C. Bara<sup>28</sup> 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. Au niveau européen, il semble important de réfléchir sur la nécessité d'un comité d'éthique unique pour les études européennes, qui faciliterait le travail des chercheurs et garantirait l'autonomie des patients.

#### *b. Avis des patients*

Plusieurs études ont évalué l'utilisation et la mise en place de bibliothèques ou de banques de tissus.<sup>29, 30</sup> Cette phase de l'étude cherche à évaluer d'une part la compréhension et la perception des patients, d'autre part leurs attentes face à une information écrite et orale dans ce contexte. L'évaluation de cette compréhension est faite a posteriori quelques mois après l'inclusion et peut de ce fait présenter un biais de mémorisation.

De fait, trois patients pensaient ne pas donner leur accord à la participation à EN-Vie, alors qu'ils avaient déjà été inclus dans l'étude et signé le formulaire de consentement. Par ailleurs, seuls 7 patients sur 18 en France et 2/2 en Suisse ont retenu que le projet avait été validé par un comité d'éthique alors que cela avait été clairement précisé dans les formulaires d'information et de consentement. Parmi la masse de données différentes qu'il faut assimiler que sont réellement capables les patients de comprendre et retenir ?

Un élément de réponse à cette question peut être apporté lorsqu'on tente d'approcher par l'analyse de ce questionnaire les attentes des patients, qui pourraient transformer leur perception de l'étude. Par exemple, alors qu'il a clairement été dit au patient qu'il s'agissait d'une recherche sans bénéfice individuel direct, la plupart s'attendent à ce que leur participation permette de faire avancer la recherche, avec un bénéfice collectif pour 13 /15 patients, un bénéfice individuel pour 12/15 et un meilleur suivi de leur maladie pour 8/15. Seuls 3/15 patients justifient leur participation par le peu de contraintes qu'elle impose. On peut donc penser que les attentes des patients en ce qui concerne les résultats de l'étude aient finalement transformé leur perception de l'étude, bien que 82% soient satisfaits de l'information qu'ils ont reçue en France et 100% en Suisse. Il convient par ailleurs de souligner que le pourcentage de satisfaction des patients n'est pas lié significativement au délai qui leur a été donné pour formuler leur consentement à la participation (aucun délai pour 3 patients, quelques heures pour 3 patients, quelques jours à quelques semaines pour 11 en France). Il existe quelquefois une réelle inadéquation entre l'attente des patients et la réalité de la recherche : pour 11/18 patients en France et 1/2 en Suisse les comités d'éthique doivent effectuer un suivi

du déroulement de la recherche, ce qui ne correspond pas à leur mission actuellement.

La plupart des patients (16/18) déclarent bien connaître la génétique et 9 s'y intéresser de manière générale, 3/18 ne savent pas qu'il existe une analyse génétique dans l'étude et 11/18 ne connaissent pas la durée de conservation des prélèvements d'ADN, bien que celle-ci ait été précisée dans le formulaire de consentement. Par ailleurs si 3/17 patients ont peur des résultats de l'analyse génétique, 13/13 pensent qu'il y a plus d'avantages que d'inconvénients à effectuer ces analyses. Ainsi, si le consentement des patients vise à préserver leur autonomie, il convient d'abord de s'assurer de la compréhension des patients, si tel n'était pas le cas la validité du consentement serait compromise. Enfin, on peut se demander, si une évolution des procédures d'information ne serait pas indispensable (3 patients ne se souviennent pas qu'ils participent à cette étude), et la majorité serait d'accord pour prolonger la durée de conservation, mais 16/18 souhaitent en être informé, et 7/16 avec un nouveau formulaire de consentement. En France, il a été proposé aux patients de les recontacter pour les informer des spécificités de l'étude génétique ; ce qui ne correspond au désir des patients que dans moins de la moitié des cas ; n'est-il pas là excessif de penser recontacter les malades pour leur redemander un consentement alors qu'il existe des difficultés pratiques non négligeables (patients perdus de vue, nouvelle soumission au CCPPRB eux même débordés,..), alors que 50% pensent qu'un consentement large initial est suffisant, et enfin que l'on sait que dans d'autres situations, il est quelquefois très difficile d'obtenir une réponse des patients quand au devenir du tissu conservé (embryons, gamètes). Une solution

visant d'emblée à demander dans le consentement au patient son souhait, comme dans le consentement espagnol, pourrait être une alternative.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature.<sup>31</sup> Bien que l'information ait été apportée sur certains thèmes pour lesquels les patients se sentent particulièrement concernés, celle-ci n'a pas toujours été intégrée. Moutel et coll. ont rapporté dans une étude de pharmacogénétique que 75% des patients ne savent pas que leur prélèvement comporte de l'ADN. Seuls 20% des patients ayant signé le consentement connaissent l'objectif de la recherche et 16% le rôle de l'ADN.<sup>31</sup>

Comme le dit le Dr Leport dans un cours de DEA d'éthique en 2003 « 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 ».

En France et en Suisse, les patients attendent un retour d'information au niveau global et individuel, en espérant une connaissance accrue de la maladie. Or en France, ce point n'est pas abordé et en Suisse, il est clairement dit qu'il n'y aura pas de retour de résultat individuel. N'y a-t-il pas là une réelle incohérence entre ce qui est effectif et ce que souhaitent les patients. Une participation des patients (associations) à ces problématiques permettrait probablement d'éviter l'émergence de sujets de souffrance et de polémiques, comme celle très récente de la collection de foetus de Saint Vincent de Paul.

Enfin, les patients sont globalement insatisfaits en ce qui concerne les sources de l'information concernant leur maladie et n'ont pas connaissance de l'existence du site web qui leur est en partie dédié. Il s'agit probablement là d'un nouveau rôle du médecin face aux nouveaux outils d'information utilisés. Informer sur la recherche, certes, éduquer sur la maladie en indiquant les bons outils (sites de référence,...), (pour répondre à cette nouvelle demande des patients) qui peut-être devraient également être inclus dans le formulaire de consentement, et être un objectif secondaire de ce formulaire.



## **6. Conclusion**

En conclusion, ce mémoire pose plusieurs questions fondamentales. Les problématiques éthiques semblent avoir été appréhendées différemment dans une même étude par différents pays. Ces divergences nationales ne doivent-elles pas être présumées et envisagées à l'avance?

Alors que la politique de santé appuie des projets de réseaux multidisciplinaires, transversaux, multicentriques et internationaux, n'y a-t-il pas un travail important à faire pour tenter d'homogénéiser les réflexions éthiques de chaque équipes, de chaque pays, afin d'assurer une protection identique à tous les patients, tout en préservant l'identité national qui repose sur les fondements philosophiques de chacun ? Par ailleurs, l'attente des malades ne semble pas toujours correspondre à ce qui leur a été expliqué, et est quelquefois assez différente des solutions envisagées dans certains formulaires de consentement. Intégrer les malades dans la réflexion éthique lors de la mise en place de tels projets semble nécessaire pour éviter des déceptions, ou des incohérences.

## 7. Annexes

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

<b>1. Objectives and expected achievements</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Coordination objectives</b>	<b>4</b>
<b>1.2. Scientific aims and objectives</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Coordination objectives – Expected achievements</b>	<b>4</b>
<b>2. Project Workplan</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Introduction</b>	<b>6</b>
2.1.1. Project’s instrument	6
2.2.2 Project operation	7
<b>2.2. Description of the work packages</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Project structure, planning and timetable</b>	<b>27</b>
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
<b>3. Role of participants</b>	<b>35</b>
<b>Table 4 Person per months per work package and per participant</b>	<b>47</b>

<b>4. Project management and coordination</b>	<b>49</b>
<b>4.1. Co-ordinator</b>	<b>49</b>
<b>4.1.1. Administrative responsibilities</b>	<b>49</b>
<b>4.1.2. Financial responsibilities</b>	<b>49</b>
<b>4.2. Decision making structure: the Scientific Board</b>	<b>49</b>
<b>4.2.1. Composition</b>	<b>49</b>
<b>4.2.2. The national networks</b>	<b>50</b>
<b>4.2.3. Scientific board's responsibilities</b>	<b>50</b>
<b>4.3. Workplan</b>	<b>50</b>
<b>4.4. Communication flow</b>	<b>50</b>
<b>4.4.1. Internal communication</b>	<b>50</b>
<b>4.4.2. External communication</b>	<b>51</b>
<b>4.5. Quality control</b>	<b>51</b>
<b>4.5.1. Project development</b>	<b>51</b>
<b>4.5.2. Data management, scientific analyses, exploitation and dissemination</b>	<b>51</b>
<b>5. Exploitation and dissemination activities</b>	<b>52</b>
<b>5.1. Internal exploitation</b>	<b>52</b>
<b>5.2. Dissemination</b>	<b>52</b>
<b>6. Ethical aspects and safety provisions</b>	<b>53</b>
<b>7. Ongoing EC funded projects</b>	<b>54</b>

## **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 obligation have not been fulfilled and the relevant authorisation have 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.

*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**

<b>Coordinateur du projet</b>	DC Valla, France
<b>Coordinateurs nationaux</b>	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
<b>Expert en méthodologie</b>	FR Roosendaal, Pays-bas
<b>Co-investigateurs</b>	G Mentha, Suisse A Plessier, France B Condat, France L Lassere, Belgique S Darwish Murad, Pays-Bas
<b>Experts en informatique Médicale</b>	R Lozano, Espagne
<b>Adresse du centre de Co-ordination</b>	DC Valla et A Plessier Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon 100 Boulevard du Général Leclerc 92118 Clichy, France <a href="mailto:dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr">dominique.valla@bjn.ap-hop-paris.fr</a> Tel : + 33 1 40 87 52 83 ou 55 01 Fax: + 33 1 42 70 09 83 <a href="mailto:aurelie.plessier@bjn.ap-hop-paris.fr">aurelie.plessier@bjn.ap-hop-paris.fr</a>
<b>Adresse du centre de méthodologie</b>	HLA Janssen et S Darwish Murad  Dept. of Hepatogastroenterology, Erasmus Medical Center Dr. Molewaterplein 40 3015 GD Rotterdam, the Netherlands <a href="mailto:h.janssen@erasmusmc.nl">h.janssen@erasmusmc.nl</a>

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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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.roosendaal@lumc.nl](mailto:f.r.roosendaal@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

<b>Protocole</b>	<b>Page</b>
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
<b>Liste des abréviations</b>	<b>12</b>
<b>Références</b>	<b>13</b>
<b>Appendice:</b>	
<b>1. Formulaire de participation à l'étude</b>	
<b>2. Guidelines</b>	
<b>3. Formulaire d'information du patient</b>	

## **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.<sup>1,2</sup> 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 et des facteurs de risque systémiques acquis ou locaux sont associés avec le SBC. 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 études. Les possibilités de traitement sont le traitement anticoagulant, la thrombolyse, les techniques de reperméabilisation (angioplastie avec ou sans stent), la chirurgie (shunt porto-systémique), le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting) et la Transplantation hépatique (OLT). 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 alicuots 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 alicuots d'1cc. Ces alicuots 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 anticardiolipine 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  $\chi^2$  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 national, 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 2. Courrier aux coordinateurs

Dear friends,

As you know, I am now entering my second year in medical ethics. In order to validate my master in ethical medicine, I am studying the differences existing among the different versions of the consent form we all deliver to our patients.

Would you please answer to the three following questions concerning this problematic and send me an attached form of the consent form?

- 1) Has there been any modification asked by your ethical committee? If yes what did it concern?
- 2) In what delay did you have the final positive answer?

Best regards

Aurélie Plessier

Annexe 3.1 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**

## **Formulaire de consentement**

Pour la participation à l'étude scientifique

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

Une étude multicentrique prospective d'une cohorte de patients ayant un syndrome de Budd Chiari.”

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes participant à une Recherche Biomédicale de Paris Bichat Claude Bernard le 15/01/2004.

Elle ne présente pas en soi de bénéfice individuel direct pour les personnes qui y participent et de ce fait j'accepte d'être inscrit sur le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches sans bénéfice individuel direct. J'ai la possibilité de vérifier auprès du titulaire de l'autorisation de lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé, de l'exactitude des données me concernant présentes dans ce fichier et de la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R. 2045 du code de la santé publique. Je ne pourrai pas participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct pendant une durée de douze heures. Avant de participer à cette recherche j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués.

J'ai bien noté que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas.

Le fichier informatique utilisé pour la recherche a fait l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en application des articles 40-1 et suivants de la loi “ informatique et libertés ”.

J'accepte que les données médicales me concernant ainsi que celles relatives à mes habitudes de vie recueillies à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par les organisateurs de la recherche.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires et judiciaires habilités.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi " Informatique et Liberté " s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, j'exercerai ce droit directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix, le Dr.....(article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978 et art. L.1111-7 du Code de la Santé Publique).

Après en avoir discuté et avoir obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche décrite ci-dessus. Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur.

Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au Dr.....  
(n° de téléphone ).

Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par l'investigateur qui recueille mon consentement des résultats globaux de cette recherche.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

L'investigateur :

Personne donnant le consentement :

Fait à , le :

Fait à , le :

Nom, prénom :

Nom, prénom :

Signature

Signature

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires originaux, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis au promoteur.

Annexe 3.2 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 3.3 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 della 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](mailto: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 3.4 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](mailto: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.

#### **COUT, RISQUES et BENEFICES 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.



Annexe 3.5 Version finale du consentement rédigée par l'équipe espagnole.

PROTOCOLO INTERNACIONAL PROSPECTIVO MULTICENTRICO DE ESTUDIO DE COHORTE DE PACIENTES CON SINDROME DE BUDD-CHIARI. GRUPO EN-VI (GRUPO EUROPEO PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES VASCULARES HEPATICAS).

Coordinacion nacional Dr.JC.Garcia-Pagan MD. Hospital Clinico Provincial de Barcelona.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DETERMINACIONES GENETICAS

Yo. (nombre y apellidos).

He leído la hoja de Información que sobre la toma de muestras biológicas para estudios genéticos me ha entregado el Dr.....

He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente Información sobre al estudio y conozco su finalidad.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando lo desee sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en los cuidados que se me deben proporcionar.

Conozco y comprendo que las alternativas que tengo respecto a la donación de muestras biológicas para la realización de estudios genéticos son las siguientes:

A: negativa para la utilización del material biológico para estudios genéticos.

B: permitir la utilización del material biológico para estudios genéticos únicamente en el caso de que la muestra sea anónima

C: permitir la utilización de material biológico identificable para el estudio genético en particular pero no para estudios genéticos futuros

D: permitir la utilización de material biológico identificable para un estudio genético en particular dejando la posibilidad de un posterior contacto para pedir permiso para hacer otro tipo de estudios

E: permitir la utilización de material biológico identificable para cualquier tipo de estudio genético relacionado con el motivo para el que fue obtenida la muestra, dejando la posibilidad de un posterior contacto para pedir permiso para otro tipo de estudios

F: permitir la utilización de material biológico identificable para cualquier tipo de estudio genético futuro que no sea contrario a las normativas nacionales e internacionales sobre la realización de estudios de investigación en seres humanos

De entre todas las opciones posibles, elijo.....(escribir la letra correspondiente)

y presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio genético arriba indicado.

Lugar, fecha y firma del participante en el estudio.

PROTOCOLO INTERNACIONAL PROSPECTIVO MULTICENTRICO DE ESTUDIO DE COHORTE DE PACIENTES CON SINDROME DE BUDD-CHIARI. GRUPO EN-VI (GRUPO EUROPEO PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES VASCULARES HEPATICAS).

Coordinacion nacional Dr.JC.Garcia-Pagan MD. Hospital Clinico Provincial de Barcelona.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DETERMINACIONES GENETICAS

### Informacion para el paciente

Usted ha dado su consentimiento para participar en el estudio internacional sobre la enfermedad que usted padece, el sindrome de Budd-Chiari. Cuyo objetivo es evaluar los factores de riesgo, los metodos diagnosticos, de tratamiento y el pronostico de estos pacientes con el fin de elaborar y definir recomendaciones para el manejo optimo del Sindrome de Budd-Chiari.

Solicitamos su consentimiento para la realizacion durante el estudio de la extraccion de una muestra de sangre adicional en el curso de una analitica de rutina, que permitira almacenar celulas y plasma para su uso posterior en proyectos de Investigacion que hayan sido debidamente aprobados por los comites de etica de cada uno de los centros participantes. Estos Incluyen estudios de ADN en relacion a la enfermedad que usted padece. Esta muestra de sangre se utilizara solo para estudios relacionados con la enfermedad de Budd-Chiari. Nunca se utilizara para otro proposito.

La participacion en este proyecto no le proporcionara ningun beneficio personal. Los resultados de los estudios realizados en la muestra de sangre extraida y almacenada, esperamos que proporcionen nuevos datos que mejoran el manejo del sindrome de Budd-Chiari. Su participacion podria pues proporcionar una mejoria futura en el manejo de esta infrecuente enfermedad.

La participacion en este aspecto del estudio no supone ningun riesgo para usted.

Los datos derivados de estos estudios, solo seran accesibles por el personal especificamente autorizado dedicado al proyecto. Esos datos se manejaran de acuerdo a las leyes de etica y de privacidad. Todos los datos referentes a la muestra sanguinea seran codificados y almacenados de forma anonima. Los datos personales nunca seran utilizados en documentos o publicaciones.

Su participacion en este aspecto del protocolo es voluntaria y totalmente independiente de la participacion en el proyecto general de Investigacion, y el negarse a participar en el estudio no va a influir en el trato que va a recibir. Si decide participar, puede retirar el permiso cuando quiera. Usted no obtendra ningun beneficio personal por participar en este aspecto del estudio, salvo la satisfaccion de contribuir a conocer mejor su enfermedad y, potencialmente, ayudar al tratamiento de otros muchos pacientes.

Annexe 4. Grille de Beskow résumant les éléments du consentement

<i>Éléments nécessaires</i>
1) Introduction : identifier organisation et but de l'étude et choix des participants
2) Pourquoi cette étude ?
3) Éléments concernés dans l'étude : prélèvements, questionnaires, analyse du dossier
4) Confidentialité des informations recueillies
5) Risques de l'étude
6) Bénéfice de l'étude
7) Remboursements si frais, assurance
8) Diffusion des résultats de l'étude : -Retour d'information en général -Retour d'information individuel sur les résultats des prélèvements
9) Devenir de l'échantillon après la fin de l'étude
10) Droits du participant : retrait de l'étude à tout moment
11) Contact si problème?
12) Consentement et signature ?

Annexe 5. Questionnaire donné aux patients.

**Enjeux éthiques dans la création d'un réseau de soins Européen pour une maladie rare –EN-Vie-  
Constitution d'une DNA-thèque, d'un site web et d'un fichier de recueil de données.**

**Dans le cadre d'un master d'éthique, nous souhaiterions pouvoir évaluer votre attente et perception en matière d'information concernant le réseau EN-Vie. Cette étude a pour but d'améliorer les pratiques en terme d'information et que vous ayez accepté ou non de faire partie de la recherche, votre participation à cette évaluation serait certainement très utile. Bien entendu, ce questionnaire n'est pas obligatoire, et les données sont anonymes.**

**Nous vous remercions de bien vouloir le réadresser au Dr Plessier, service d'hépatologie, hôpital Beaujon, 110 bd du général Leclerc 92110, Clichy ; une enveloppe timbrée vous sera remise à cet effet.**

**Quelle est votre pathologie ?.....  
Date de l'information concernant l'étude EN-Vie.....  
Quel est votre pays ?.....**

1) Une étude Européenne concernant les maladies des vaisseaux du foie, avec en particulier l'étude de marqueurs génétiques, a débuté en octobre 2003, en vue de mieux connaître les causes et les effets des différents traitements . Y participez-vous ou pensez-vous y participer ?

- Oui
- Non
- Peut-être

Si votre réponse est "oui" répondez à la question 2, si "non", passez à la question 3.

2) Si vous acceptez de donner votre accord pour participer à cette étude, pouvez-vous préciser vos raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Pour bénéficier d'un meilleur suivi
- 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 devenir acteur dans la maladie
- Parce qu'il s'agit d'une maladie rare
- 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
- A cause des contraintes
- 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
- Un infirmier
- Autre, précisez:.....  
.....  
.....  
.....

5) Pensez-vous que l'information écrite au niveau de la note et du consentement est suffisante ?

- Oui
- Non
- si non pourquoi ?

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
- Un infirmier
- Autre, précisez :  
.....  
.....

7) Pensez-vous que l'information orale que vous avez reçue est suffisante ?

- Oui
- Non
- si non pourquoi ?

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

9) Savez-vous si le protocole de recherche a été validé par un comité d'éthique ?

- 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
- Un suivi du bon déroulement de la recherche par ce comité
- Une garantie de bonnes pratiques
- Une possibilité de dialogue
- Ne sait pas
- Autre, précisez

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

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

- Oui
- Non

12) 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
- Un facteur modifiable
- Un facteur non modifiable
- Un facteur transmissible
- 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

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

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

- Oui
- Non

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

- Oui
- Non

15) Savez-vous comment peut être obtenu un échantillon d'ADN ?

- Oui
- Non

- Si oui, précisez : .....

.....

.....

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

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

.....

17) Seriez-vous d'accord pour que ce délai soit prolongé

- Oui
- Non

18) Souhaiteriez-vous en être informé ?

- Oui
- Non

En matière de résultats, souhaitez-vous un retour d'information :

19) ... sur les résultats globaux de la recherche

- Oui
- Non

20) ... au niveau individuel

- Oui
- Non

20bis) Est-ce que vous aimeriez recevoir l'information sur la recherche

- Oui
- Non
- Si oui par qui ?

21) Votre participation à cette recherche a-t-elle modifié votre vision de la recherche ?

- Oui
- Non



21 bis) Les résultats génétiques vous font-ils peur ?

- Oui
- Non

22) Si oui, pourquoi ?

- Intrusion dans la vie privée
- Parce que c'est une caractérisation définitive qui vous paraît « stigmatisante »
- Parce que vous craignez que le diagnostic modifie votre avenir
- Parce qu'on peut découvrir une maladie qui n'était pas suspectée
- Vous avez peur pour vous
- Vous avez peur pour votre famille
- Autre,

précisez.....  
.....

23) Quels sont pour vous les avantages à disposer de résultats individuels Personnalisés ? (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
- Ne sait pas
- Autre,

précisez.....  
.....  
.....

24) Finalement, la recherche et la découverte d'un facteur génétique présente

- plus d'avantages
- plus d'inconvénients
- ne sait pas

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

- Quelques mois
- 6 mois à 1 an
- 1 à 3 ans
- plus de 3 ans
- Ne sait pas

25 bis) Avant d'être suivi dans ce protocole de recherche avez-vous essayé d'obtenir des informations sur votre maladie ?

- Oui
- Non

26) Si oui, comment ou par qui en avez-vous eu (internet, magazines de santé,...) ?

.....  
.....

27) Avez-vous eu des difficultés à vous auto-informer et lesquelles ?

.....  
.....

28) Il existe un site pour le réseau Européen des maladies vasculaires du foie, en avez-vous pris connaissance ? ([www.envie-project.org](http://www.envie-project.org))

- Oui
- Non

29) Si oui, y trouvez-vous les éléments que vous recherchez ?

- Oui
- Non

30) Aimeriez-vous être guidé dans la recherche d'information sur votre maladie ?

- Oui
- Non

31) Si oui, classez dans l'ordre par qui ?

- une association de malades
- un infirmier
- votre médecin
- autre

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

- Oui
- Non
- Peut être

33) 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

34) Si votre échantillon d'ADN devait être utilisé, pensez-vous :

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

35) 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
  
- Un moyen pédagogique qui permette de recevoir des informations

36) Pensez-vous que le recueil du consentement soit une contrainte  
 Oui  
 Non  
 Si oui pour qui ?.....

37) Vous intéressez-vous de manière générale au domaine de la génétique ?  
 Oui  
 Non

38) Si oui, de quelle manière ?  
 par l'intermédiaire d'associations  
 par des lectures (journaux, livres, internet)  
 par des conférences ou des expositions  
 par des émissions de radio et de télévision

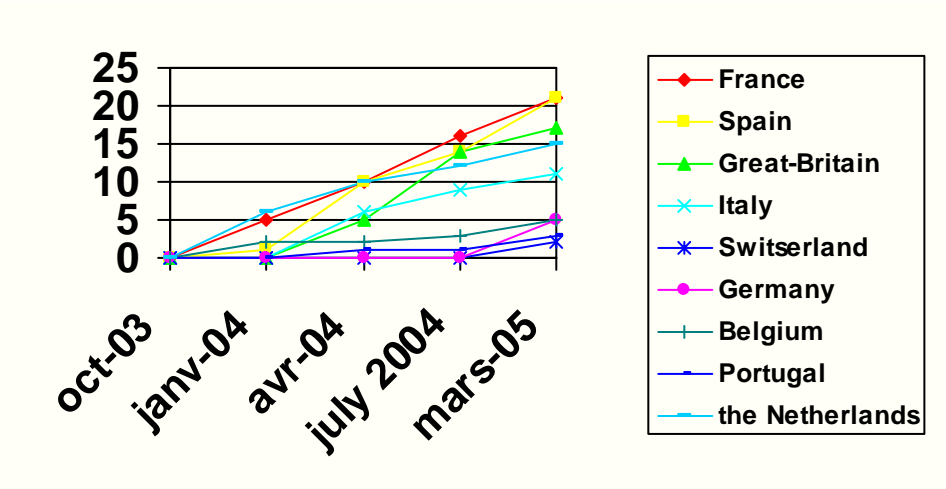
39) Est-ce que aujourd'hui vous redonneriez votre consentement ?  
 Oui  
 Non

40) Une association de malades pour les maladies des vaisseaux du foie est entrain de se créer, (si vous souhaitez y prendre part, vous pouvez contacter le Dr Plessier), y voyez-vous une utilité ?  
 Oui  
 Non  
 Si oui, précisez

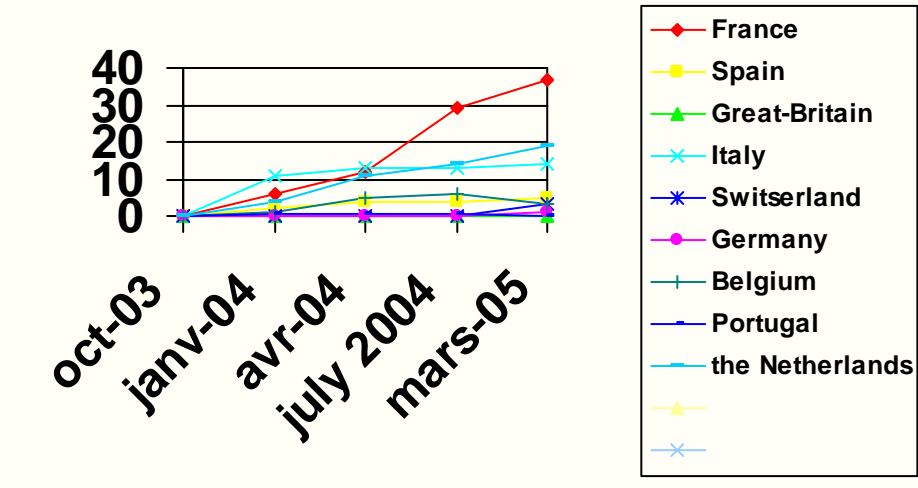
Si vous avez des commentaires ou des suggestions concernant le protocole de recherche que vous aimeriez faire sur des points qui n'ont pas été abordés dans ce questionnaire, vous pouvez le faire librement dans l'espace qui suit :

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

Annexe 6.1 Nombre de patients ayant un SBC inclus dans EN-Vie au moment de la remise des questionnaires



Annexe 6.2 Nombre de patients ayant une thrombose veineuse portale inclus dans EN-Vie au moment de la remise des questionnaires



# 1. Bibliographie

1. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol.* 2003;38(3):364-371.
2. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology.* 2000;31(3):587-591.
3. Mancuso A, Fung K, Mela M, et al. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J Hepatol.* Jun 2003;38(6):751-754.
4. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology.* Oct 2003;38(4):793-803.
5. Murad SD, Valla DC, de Groen PC, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology.* Feb 2004;39(2):500-508.
6. Langlet P, Escolano S, Valla D, et al. Clinicopathological forms and prognostic index in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol.* Oct 2003;39(4):496-501.
7. Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):5-14.
8. group. E-V. Guidelines for budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis.
9. EN-Vie group. Guidelines for budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. 2004. Accessible dans : <http://www.envie-project.org/>.
10. The Nuremberg code. *Jama.* 1996;276:1691.
11. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report. In: DC W, ed: US government printing office; 1979.
12. World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Jama.* 1997;277:925-926.
13. 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; 1988.
14. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, eds. *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy.* Washington, DC: National Academy Press; 1994.

15. Clayton EW. Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med.* Aug 7 2003;349(6):562-569.
16. Loi 94-653 relative au respect du corps humain, titre II de l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques: JO lois et décrets 1994; 29 juillet 1994:11056-11059.
17. Loi 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal: JO lois et décrets 1994; 29 juillet 1994:11060-11068.
18. Loi n° 94-548 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé et modifiant la loi n° 78-17 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés: JO Lois et décrets 1994; 2 juillet 1994:9558-9560.
19. CNIL. Accessible dans : <http://www.cnil.fr/>.
20. Conseil de l'Europe. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine; <http://conventions.coe.int/Treaty/fr/Treaties/Html/164.htm>, 1997; Oviedo.
21. UNESCO. Projet de déclaration internationale sur les données génétiques humaines. Paper presented at: Conférence générale, 32<sup>e</sup> session; <http://www.unesco.org/confgen/2003/genetic/fr>, 2003; Paris.
22. Beskow LM, Burke W, Merz JF, et al. Informed consent for population-based research involving genetics. *Jama.* Nov 14 2001;286(18):2315-2321.
23. Moutel G. *Le consentement dans les pratiques de soin et de recherche en médecine. Entre réalismes et réalités cliniques.* 1<sup>e</sup> ed. Paris: L'Harmattan; 2003.
24. Wolf M. Consentement : quelle est la question ? *Presse Med.* 1997;36:1725-1729.
25. Winickoff DE, Winickoff RN. The charitable trust as a model for genomic biobanks. *N Engl J Med.* Sep 18 2003;349(12):1180-1184.
26. Moutel G, De Montgolfier S, Duchange N, Sharara L, Beaumont C, Herve C. Study of the involvement of research ethics committees in the constitution and use of biobanks in France. *Pharmacogenetics.* Mar 2004;14(3):195-198.

27. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283(20):2701-2711.
28. Bara C, Berr C, Blacher J, et al. Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 51(3):364-367.
29. Meyer L, Gharib M, Lerable J, et al. [Management of the bank of biological material in the hospital-based SEROCO and HEMOCO cohorts of HIV-infected patients]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. Feb 2003;51(1 Pt 2):151-158.
30. Merz JF, Leonard DG, Miller ER. IRB review and consent in human tissue research. *Science*. Mar 12 1999;283(5408):1647-1648.
31. Moutel G, de Montgolfier S, Meningaud JP, Herve C. Bio-libraries and DNA storage: assessment of patient perception of information. *Med Law*. 2001;20(2):193-204.