

Protocole général

Version 1.2 – octobre 2004

Version approuvée par le Comité d'orientation du Réseau FranceCoag

Plan

Résumé.....	2
1. Contexte et objectifs.....	3
2. Plan de l'étude.....	3
3. Critères d'inclusion de la <i>Cohorte FranceCoag</i>	4
4. Modalités de suivi des patients.....	4
5. Transmission des données, contrôle de leur qualité et confidentialité.....	5
6. Critères de jugement et analyses statistiques.....	6
7. Partenaires, coordination et communication interne.....	7
8. Projets de recherche et publications.....	9
9. Cadre légal et information des patients.....	11
10. Cadre administratif et financement.....	12
11. Documents de référence du Réseau FranceCoag.....	12

Le Réseau FranceCoag est un projet mis en place par les pouvoirs publics et coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Sa conduite est assurée par un Comité d'orientation (CO) comprenant des représentants de ses différents partenaires.

Centre coordinateur

InVS (Saint-Maurice)
Tél. 01 55 12 53 32
Fax 01 41 79 68 11
Mail fc@invs.sante.fr

Biothèque

EFS de Rhône-Alpes (Annemasse)
Tél. 04 50 87 20 29
Fax 04 50 87 20 03
Mail biotheque.annemasse@efs.sante.fr

Résumé

Le Réseau FranceCoag est un projet mis en place par les pouvoirs publics et coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ses objectifs premiers sont les suivants :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies, les consommations de facteurs et leur imputation budgétaire) et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des *déficits héréditaires en protéines coagulantes* (DHPC) prise en charge dans les centres de traitement spécialisés.
2. Disposer d'un outil de veille sanitaire permettant l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent transmissible nouvellement identifiable.

En outre, le Réseau FranceCoag comprend des objectifs de recherche décrits dans des protocoles spécifiques.

Pour répondre à ces objectifs, une cohorte prospective multicentrique (*Cohorte FranceCoag*) de patients atteints de maladies hémorragiques dues à des DHPC est mise en œuvre. Cette cohorte prend le relais du Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) et s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans aucun traitement contrôlé, examen spécifique ou modification du rythme des visites. Une collecte d'échantillons de plasma et de cellules mononucléées est envisagée. Cependant, les modalités de sa mise en œuvre restent encore à définir dans le respect de la nouvelle réglementation européenne relative aux transports des produits dangereux par voie de route. Les échantillons de plasma, sérum et cellules mononucléées antérieurement collectés dans le cadre du SNH sont intégrés à la Biothèque du Réseau FranceCoag et sont conservés à l'EFS de Rhône-Alpes (Annemasse).

L'anomalie génétique responsable de ces maladies hémorragiques fait partie des caractéristiques à connaître pour mener à bien l'objectif 1. Cette information sera donc collectée lorsque la recherche génétique aura pu être réalisée dans le cadre des soins. Elle sera demandée, dans un premier temps, aux patients atteints d'un déficit en Facteur Willebrand puis sera étendue dans un second temps aux autres pathologies de la coagulation.

Le Réseau FranceCoag s'appuie sur l'organisation des soins mise en place par les pouvoirs publics et notamment sur les Centres régionaux de traitement des hémophiles. Tous les centres de traitement spécialisés français sont appelés à participer en incluant dans la *Cohorte FranceCoag* tous les patients répondant aux critères d'inclusion.

Le Département des maladies chroniques et des traumatismes (DMCT) au sein de l'InVS assure le rôle de Centre coordinateur et un Comité d'orientation constitué de 30 représentants des différents partenaires assure la conduite du Réseau FranceCoag.

Au-delà de ses objectifs premiers et de ses propres projets de recherche, le Réseau FranceCoag est un outil ouvert à tout chercheur intéressé (participant au Réseau ou extérieur).

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le Protocole général du Réseau FranceCoag a reçu une autorisation de la CNIL avant sa mise en œuvre.

1. Contexte et objectifs

L'hémophilie et les autres maladies hémorragiques dues à un déficit constitutionnel sévère en protéines coagulantes sont des maladies rares. Ces maladies héréditaires ont en commun le recours itératif à des injections intraveineuses de préparations de facteurs de coagulation, base du traitement substitutif.

Du fait de l'origine plasmatique de ces produits, de nombreux patients ont été contaminés dans les années 70 et 80, en particulier par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C. Dans les années 90, le risque infectieux a été considérablement réduit par les mesures d'inactivation et de réduction virale mises en place dans la préparation des produits d'origine plasmatique et par la mise sur le marché de facteurs VII, VIII et IX d'origine recombinante. La survenue d'un inhibiteur est alors devenue l'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave chez les patients hémophiles. Classiquement, ces inhibiteurs apparaissent chez des jeunes enfants atteints d'une hémophilie A sévère durant les 50 premières journées cumulées de traitement par préparations de facteur VIII.

En 1994, un dispositif de pharmacovigilance intitulé Suivi thérapeutique National des Hémophiles (SNH) a été mis en place à la demande du Ministère en charge de la santé. Cette cohorte prospective de patients hémophiles comportait un suivi tous les ans (ou à un rythme plus rapproché chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie sévère) et la conservation d'échantillons de sérum, de plasma et de cellules mononucléées dans une bibliothèque centralisée.

De 1994 à 2000, 1350 patients ont été inclus et suivis dans le SNH. Malheureusement, l'étude des facteurs de risque d'inhibiteurs n'a pu être menée à son terme faute d'un nombre suffisant d'enfants inclus lors de l'initiation de leur traitement. Une remise en cause des objectifs et des méthodes du SNH était donc indispensable. Les expertises indépendantes demandées par la DGS ont fait apparaître que certains objectifs, en particulier ceux en rapport avec la pharmacovigilance, étaient couverts de façon satisfaisante par le dispositif commun à l'ensemble des médicaments. A la suite d'une large concertation à laquelle ont participé notamment les cliniciens et biologistes prenant en charge le traitement des maladies hémorragiques, un projet intitulé *Réseau FranceCoag* a été retenu par les pouvoirs publics.

Ses objectifs premiers sont les suivants :

1. Connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (notamment les pathologies, les consommations de facteurs et leur imputation budgétaire) et l'évolution de la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des *déficits héréditaires en protéines coagulantes* (DHPC) prise en charge dans les centres de traitement spécialisés.
2. Disposer d'un outil de veille sanitaire permettant l'investigation rapide de toute suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent transmissible nouvellement identifiable.

L'objectif 1 est considéré comme un pré-requis indispensable pour fédérer les centres de traitement dans des projets de surveillance et de recherches épidémiologiques. Ainsi, plusieurs objectifs de recherche décrits dans des protocoles spécifiques ont été définis d'emblée dans le cadre du Réseau FranceCoag. Dans la plupart des pays de niveau économique comparable à la France, des dispositifs analogues de surveillance à visée exhaustive ont été mis en place.

L'objectif 2 reprend en le précisant l'objectif de veille sanitaire et de vigilance déjà présent dans le SNH. Il concerne le risque potentiel de contamination par des agents transmissibles nouvellement identifiables qui ne peut être pris en charge de façon optimale par les dispositifs de surveillance existants.

2. Plan de l'étude

Le Réseau FranceCoag comprend une cohorte prospective multicentrique (*Cohorte FranceCoag*) de patients atteints de maladies hémorragiques dues à des DHPC. Ce suivi purement observationnel prend le relais du SNH et s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans aucun traitement contrôlé, examen spécifique ou modification du rythme des visites. Une conservation d'échantillons de sang est envisagée afin de répondre à l'objectif 2. Tous les centres de traitement spécialisés français sont appelés à participer en incluant dans la *Cohorte*

FranceCoag tous les patients répondant aux critères d'inclusion.

3. Critères d'inclusion de la Cohorte FranceCoag

Les DHPC retenus et les taux de facteurs requis sont les suivants :

Maladie	Taux de facteur déficitaire requis
Afibrinogénémie	< 0,1 g/l
Déficit en facteur II	< 10 %
Déficit en facteur V	< 10 %
Déficit en facteur VII	activité < 10 % avec la thromboplastine humaine ou de lapin ou FVII:Ag < 10%
Déficit en facteur VIII (hémophilie A)	< 30 %
Déficit en facteur IX (hémophilie B)	< 30 %
Déficit en facteur X	< 10 %
Déficit en facteur XI	< 10 %
Déficit en facteur XIII	< 10 %
Déficit en Facteur Willebrand (maladie de Willebrand)	
- formes sévères	TS > 15 mn ou VWF:RCo < 10 % ou FVIIIc < 20 %
- type 2N	FVIIIc / VWF:Ag < 0,5
- autres types 2	VWF:RCo / VWF:Ag < 0,7 ou VWF:CB / VWF:Ag < 0,7

Au total en France, le nombre de patients correspondant à ces critères est estimé à environ 5800. Les données des 1350 patients hémophiles inclus dans le SNH sont intégrées dans la *Cohorte FranceCoag*. Le fait de participer à un essai clinique quel qu'il soit ne constitue pas un critère de non-inclusion ou d'exclusion. Si le fonctionnement de cette cohorte est satisfaisant, certains critères de sévérité pourront être modifiés secondairement afin d'enregistrer des patients atteints de déficits moins sévères, voire des patients atteints de thrombopathies constitutionnelles.

4. Modalités de suivi des patients

Inclusion des patients

Les inclusions dans la *Cohorte FranceCoag* doivent être réalisées aussi rapidement que possible de sorte de répondre rapidement au 1^{er} objectif. Les informations collectées sur l'histoire de la maladie ont été réduites afin de favoriser cette inclusion rapide et de privilégier l'approche prospective. Le même *Formulaire Visite* doit être utilisé pour les visites d'inclusion et les visites de suivi.

Un numéro d'anonymat doit être attribué par le responsable du centre. Il se compose de deux numéros :

- un numéro de centre à 3 chiffres attribué par le Centre coordinateur,
- un numéro de patient que le responsable de centre doit attribuer séquentiellement à chaque patient (en aucun cas, un numéro déjà attribué ne doit être réutilisé pour un nouveau patient).

Les numéros d'anonymat attribués dans le cadre du SNH doivent être conservés et les numéros des nouveaux patients doivent être notés sur la "Liste de correspondance" conservée localement par le responsable du centre.

Si un patient a été inclus à tort (par exemple, taux de facteur déficitaire supérieur au seuil requis), son suivi doit être interrompu mais les formulaires déjà complétés le concernant doivent être conservés.

Visites de suivi

Il n'y a pas de calendrier de suivi prédéfini. Les centres de traitement doivent transmettre au moins une fois par année civile (de préférence lors de la 1^{re} rencontre avec le patient dans l'année civile) des données sur chaque patient suivi. Si le rythme des visites de suivi clinique est inférieur, le rythme de transmission des données peut être réduit. Les événements survenus et les traitements reçus depuis la précédente visite doivent être décrits ainsi que les résultats des examens d'hémostase réalisés dans le cadre de la prise en charge du DHPC.

Changements de centre

Le clinicien du centre d'origine doit prendre contact avec un clinicien du nouveau centre qui assurera le suivi du patient et lui adresser en recommandé une photocopie des *Formulaires Visite* du patient (dans le cadre du Réseau FranceCoag, les formulaires de consentement signés n'ont pas à être transmis).

Le clinicien du nouveau centre doit présenter à nouveau le Réseau FranceCoag au patient et lui communiquer une Note d'information. Il lui attribue un nouveau numéro d'anonymat et signale le changement de centre sur le 1^{er} *Formulaire Visite* adressé au Centre coordinateur.

Cas des patients inclus dans le SNH

Les patients inclus dans le SNH conservent leur numéro d'anonymat. Le Réseau FranceCoag doit leur être présenté et la Note d'information doit leur être communiquée. Une partie des données d'inclusion sont supposées connues par le Centre coordinateur et n'ont pas à être retransmises. Un *Résumé Patient* sera transmis aux responsables de centres afin de leur indiquer les éventuelles informations manquantes. La période à décrire lors de la visite d'inclusion dans la *Cohorte FranceCoag* remonte à la dernière visite réalisée dans le cadre du SNH.

5. Transmission des données, contrôle de leur qualité et confidentialité

Transmission des données

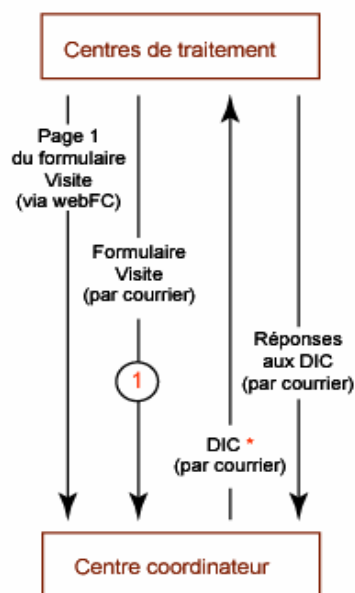
La page 1 des *Formulaires Visite* doit être complétée et les informations communiquées le jour même de la visite du patient au Centre coordinateur via webFC, le site web du Réseau FranceCoag : <http://www.francecoag.org> (ou par fax en cas d'impossibilité).

Le reste du formulaire doit être complété et adressé par courrier au Centre coordinateur impérativement dans le mois qui suit la visite.

A terme, un espace sécurisé de webFC permettra aux centres de saisir directement les données des patients inclus.

Circuit de l'information et identification des données

Toutes les identifications sont basées uniquement sur le numéro d'anonymat hormis dans le cas 1 où la date de naissance lors de l'inclusion et l'année de naissance lors des visites suivantes sont également utilisées.



* DIC : Demande d'informations complémentaires

Contrôle de la qualité des données

La validité des données est sous la responsabilité du clinicien qui a effectué la visite et signé le formulaire et du médecin coordonnateur régional qui organise dans sa région la participation au Réseau FranceCoag. Une des principales missions du Centre coordinateur est d'aider les cliniciens à améliorer la qualité des données par une relecture des formulaires reçus au Centre coordinateur et par la comparaison des données reçues aux données sources (dossiers cliniques des patients) lors des visites de monitoring (au moins une par an dans chaque centre de traitement). Compte tenu du nombre de patients prévus dans la *Cohorte FranceCoag* et du nombre de moniteurs d'études cliniques au Centre coordinateur (1,5 ETP), ces comparaisons sont réalisées sur un échantillon aléatoire des formulaires et la qualité des données reste bien de la responsabilité des cliniciens.

Les incohérences et les données incomplètes relevées par les moniteurs d'études cliniques font l'objet de Demandes d'informations complémentaires. Toutes les modifications de données sur les formulaires doivent être tracées : utilisation d'un stylo de couleur (de préférence rouge pour une 1^{re} modification), données modifiées barrées transversalement en veillant à ce qu'elles restent néanmoins lisibles, écriture de la nouvelle valeur à côté, initiales de l'auteur de la modification et date. Si la modification est faite après que les feuillets autocopiants des formulaires aient été dissociés, cette procédure doit être répétée pour chaque feuillet.

Garanties de confidentialité

Seules les données correspondant strictement aux objectifs sont collectées. Aucune donnée nominative (nom, prénom ou initiales) n'est collectée. Les données indirectement nominatives ont été réduites au minimum. La date de naissance n'est recueillie que lors de l'inclusion. Avec la notion de jumeau ayant le même déficit, le recueil de la date de naissance est indispensable pour permettre le dépistage par le Centre coordinateur des patients inclus dans deux centres de traitement. En cas de suspicion de double signalement, le Centre coordinateur demande à un des cliniciens concernés de vérifier auprès de son confrère qu'ils n'ont pas inclus tous les deux le même patient.

Pour permettre le chaînage des visites d'un même patient ainsi que l'envoi éventuel de Demandes d'informations complémentaires par le Centre coordinateur, les patients sont identifiés par un numéro d'anonymat attribué par le responsable du centre (Cf. § 4. Modalités de suivi des patients / Inclusion des patients). Lors de leur travail dans les centres de traitement, les moniteurs d'études cliniques du Centre coordinateur sont soumis au secret professionnel. Aucune donnée directement nominative ne doit sortir des centres de traitement. Au niveau du Centre coordinateur, la base de données gérant les informations de la *Cohorte FranceCoag* est sur un ordinateur dont l'accès est protégé par un système de mots de passe. Les sauvegardes régulières des données sont effectuées par bandes magnétiques. Ordinateur et sauvegardes sont dans des pièces fermant à clé et dont l'accès est contrôlé.

6. Critères de jugement et analyses statistiques

Objectif 1 : Connaître la population atteinte de maladies hémorragiques dues à des DHPC

Des analyses descriptives seront présentées au niveau national et par région administrative conformément à l'organisation des soins aux hémophiles définie dans les circulaires DGS/DH/DSS de 1989 et 1997.

La population sera décrite par pathologie (nature et sévérité du déficit), par sexe et par âge, par statut vis-à-vis des infections VHC et VIH. Pour chacune de ces catégories, les événements hémorragiques majeurs, les interventions chirurgicales, les préparations de facteurs de coagulation reçues (type, nombre de journées d'injections et d'unités et imputation budgétaire) et les modalités thérapeutiques (prophylaxie ou traitement à la demande) seront décrits année après année afin de mettre en évidence les tendances évolutives. De même, les causes de décès seront analysées.

Objectif 2 : Disposer d'un outil de veille sanitaire vis-à-vis d'un agent transmissible identifiable

En cas de suspicion de transmission par des préparations de facteurs de coagulation d'un agent transmissible nouvellement identifiable, cet agent sera recherché dans les échantillons de sous-groupes de patients sélectionnés

en fonction des produits reçus voire d'autres facteurs de risques potentiels (âge, sévérité du déficit, etc.). Des indicateurs de prévalence (voire d'incidence en cas de recherches sur des prélèvements itératifs) pourront alors être estimés.

7. Partenaires, coordination et communication interne

Comité d'orientation (CO)

Les représentants de l'ensemble des partenaires du Réseau FranceCoag sont réunis au sein du CO dont les missions sont les suivantes :

- animer le Réseau FranceCoag et assurer sa promotion,
- chercher des solutions aux difficultés pratiques rencontrées dans les régions,
- proposer et décider des évolutions du Réseau FranceCoag,
- évaluer les projets de recherche (y compris ceux comprenant l'étude d'échantillons conservés à la Biothèque) et décider leur éventuelle mise en œuvre.

Le renouvellement des membres du CO est laissé à l'initiative des responsables de leur désignation. Tout membre démissionnaire ou durablement empêché doit être rapidement remplacé.

Le CO comprend 30 membres au total dont 16 constituent le **CO restreint** :

Structures et groupes représentés	Nombre	Désignation
Médecins coordonnateurs régionaux	6	par le bureau de la FFCRSH*
COMETH	3	par le Président de la COMETH**
Centre coordinateur	3	par le Directeur de l'InVS
Biothèque	1	par le Président de l'EFS
DGS	1	par le Directeur général de la santé
DHOS	1	par le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
Inserm EMI 0214	1	par le Directeur de l'Inserm EMI 0214

* : Fédération Française des Coordonnateurs Régionaux pour les Soins aux Hémophiles,

** : Coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles.

Les cliniciens et les biologistes représentant les médecins coordonnateurs et la Cometh doivent se porter volontaires. Leur mandat est de 3 ans non reconductible mais ils peuvent se porter à nouveau volontaire 1 an après la fin d'un précédent mandat. Les 6 représentants des médecins coordonnateurs d'une part et les 3 représentants de la Cometh d'autre part sont renouvelés par tiers au début de chaque année civile.

Ces 16 membres plus 14 experts et représentants d'organisations concernées constituent le **CO complet** :

Structures et groupes représentés	Nombre	Désignation
Experts scientifiques :	8 dont :	par les représentants de la DGS et de l'InVS
- Epidémiologie et/ou pharmacoépidémiologie	2	
- Généticien	1	
- Immunologiste	1	
- Infectiologues et/ou microbiologistes	2	
- Santé publique et/ou économie de la santé	2	
Organismes de santé publique :	4 dont :	
- AFSSaPS	1	par le Directeur de l'AFSSaPS
- ANAES	1	par le Directeur de l'ANAES
- EFS	1	par le Président de l'EFS
- Inserm	1	par le Directeur général de l'Inserm
Associations d'usagers du système de santé représentatives	2	par les Présidents des associations retenues

L'association ou les associations d'usagers du système de santé représentatives sont choisies par la DGS. Ce choix peut être réévalué à la fin de chaque année civile.

Le Président du CO est choisi par les 9 représentants des médecins coordonnateurs et de la Cometh en leur sein au début de chaque année civile immédiatement après le renouvellement de 3 de ces 9 membres. Il a pour rôle de fixer l'ordre du jour des réunions du CO en concertation avec le Centre coordinateur, de présider et animer les réunions du CO, de représenter le CO dans les rencontres nationales et internationales auprès des partenaires extérieurs.

Un Vice-président est choisi par les représentants du Centre coordinateur en leur sein. Il est chargé de remplacer le Président en son absence.

Le CO se réunit 5 fois par an les premiers lundi des mois de février, avril et octobre pour le CO restreint, et des mois de juin et décembre pour le CO complet. En fonction des circonstances, des réunions exceptionnelles peuvent être programmées à l'initiative du Président du CO. Pour toutes les décisions, un consensus de l'ensemble des membres présents est recherché. En cas de désaccord, la décision est prise à la majorité des membres présents. En cas d'égalité, la voix du Président compte double. D'autres personnes (non-membres du CO) des organismes signataires de la convention, de l'équipe du Centre coordinateur et des associations d'usagers du système de santé peuvent participer à certaines réunions du CO mais ils ne prennent pas part aux décisions.

Le compte-rendu est rédigé à tour de rôle par les 9 représentants des médecins coordonnateurs et de la Cometh. La 1^{re} version est diffusée au Président et au Centre coordinateur pour une 1^{re} relecture. La version 2 est diffusée à l'ensemble des participants à la réunion avec un délai de réponse court afin de parvenir à une approbation rapide.

Centre coordinateur

Le Centre coordinateur a pour missions :

- la mise en forme du projet et des formulaires de recueil de données,
- la mise en œuvre de procédures destinées à garantir une bonne qualité des données,
- l'analyse des données et la mise en forme des résultats,
- la diffusion des documents et informations concernant le Réseau FranceCoag.

Centres de traitement

L'organisation du Réseau FranceCoag s'appuie sur l'organisation des soins voulue et mise en place par les pouvoirs publics. Pour atteindre son objectif 1, tous les centres de traitement spécialisés doivent participer : les Centres régionaux de traitement des hémophiles (CRTH) naturellement mais aussi les éventuels autres centres prenant en charge de façon autonome des patients susceptibles d'être inclus. En accord avec le médecin coordonnateur régional, ces centres peuvent transmettre directement des informations sur les patients qu'ils suivent. La réussite du Réseau FranceCoag nécessite donc d'une part des CRTH opérationnels et d'autre part une bonne coordination dans chaque région. Ainsi en se fondant sur l'organisation des soins, le Réseau FranceCoag permettra aux pouvoirs publics de connaître précisément la population suivie dans chaque région et dans chaque centre et d'en tenir compte dans l'évaluation de leurs besoins.

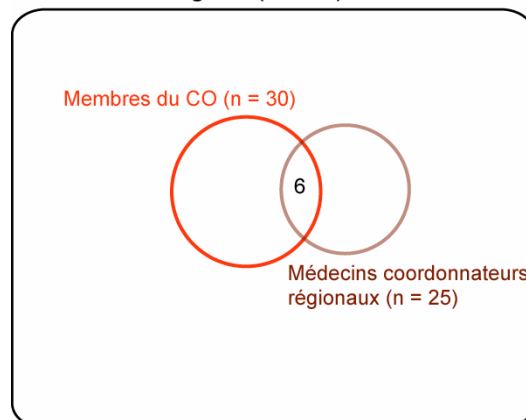
Communication dans le Réseau FranceCoag

La communication dans le Réseau FranceCoag utilise chaque fois que possible la messagerie électronique et la possibilité d'attacher des documents joints aux messages. Les documents joints sont de préférence au format .pdf. Ils peuvent ainsi être visualisés et imprimés avec le logiciel Adobe Reader® (téléchargeable gratuitement sur le site web de la société Adobe) quel que soit l'environnement informatique choisi.

Cette communication s'organise en trois listes de diffusion principales :

- Les membres du CO : les 30 membres de cette liste reçoivent l'ensemble des documents préparatoires des réunions du CO, qu'il s'agisse d'une réunion du CO restreint ou du CO complet. Chaque membre peut ainsi réagir à tout moment aux informations et demandes d'avis qui sont diffusées. Il appartient aux représentants des signataires de la convention de diffuser ces messages à l'intérieur de leur organisme lorsque nécessaire.

Cliniciens et biologistes (n = 200)



- Les médecins coordonnateurs régionaux : les 25 médecins de cette liste reçoivent tous les documents relatifs à l'organisation du Réseau FranceCoag au niveau des régions : identification des centres de traitement spécialisés, demandes d'autorisations d'accès sur partie sécurisée du site web, répartition de l'aide dédiée, résultats par région.
- Les cliniciens et biologistes susceptibles de participer au Réseau FranceCoag : cette liste comprend les membres de la Cometh, les investigateurs susceptibles de participer au Réseau FranceCoag, les médecins coordonnateurs régionaux ainsi que les membres du CO, soit au total près de 200 personnes. Cette liste est ouverte à tout professionnel qui en fait la demande. Chaque destinataire peut à tout moment se retirer de la liste de diffusion par simple demande au Centre coordinateur. Régulièrement des Lettres d'information du Réseau FranceCoag sont adressées aux membres de cette liste. Ces lettres comprennent en particulier les compte-rendus définitifs des réunions du CO.

Sur des sujets techniques (informations collectées, bibliothèque, conventions) d'autres listes peuvent être constituées pour résoudre une question ponctuelle sans engorger la messagerie de l'ensemble des membres du CO.

8. Projets de recherche et publications

Au-delà des objectifs définis dans ce protocole, le Réseau FranceCoag est un outil ouvert à tout chercheur intéressé (participant au Réseau ou extérieur) qui doit alors proposer un projet de recherche. Les modalités de soumission, d'évaluation et de publication définies ci-dessous s'appliquent à l'utilisation de l'ensemble des données et échantillons sanguins collectés dans le cadre du Réseau FranceCoag et/ou dans le cadre du SNH. Les projets de recherche peuvent utiliser des données ou échantillons déjà collectés et/ou prévoir de nouvelles collectes.

Modalités de soumission

Tout projet de recherche utilisant les ressources (données, échantillons sanguins, moyens logistiques) du Réseau FranceCoag doit être soumis au CO et recevoir son accord avant son éventuelle mise en œuvre.

Le projet doit être bâti selon une forme classique et comprendre si possible les items suivants :

- Titre du projet de recherche, numéro de version et date,
- Nom du responsable de la recherche et ses coordonnées (au cas où il s'agit d'une recherche relevant de la loi Huriet : Promoteur, investigateur coordinateur, cadre avec ou sans bénéfice individuel direct),
- Noms des membres du groupe de recherche et leurs coordonnées,
- Résumé du projet,
- Contexte et connaissances antérieures,
- Intérêt des résultats attendus en termes de connaissance scientifique ou de santé publique,
- Objectifs hiérarchisés : principal et secondaires,

- Plan d'étude : cas-témoins, exposés-non-exposés, etc.,
- Population : sélection éventuelle de sous-groupes parmi les patients de la *Cohorte FranceCoag*,
- Publications prévues et signataires,
- Bibliographie constituée des références appelées dans le texte.

Les chercheurs extérieurs au Réseau FranceCoag doivent en outre préciser les items suivants :

- Puissance de l'étude : une étude de faisabilité peut être réalisée par le Centre coordinateur,
- Données ou examens complémentaires spécifiques éventuels et justification,
- Analyse des données : critères de jugement, facteurs étudiés, co-facteurs pris en compte, méthodes d'analyse statistique, modalités de prise en compte des données manquantes ou incomplètes, biais possibles et éventuelles méthodes de prise en compte.
- Cadre légal et réglementaire, modalités d'information des patients le cas échéant,
- Échéancier prévisionnel,
- Budget spécifique éventuel et source de financement.

Le projet de recherche doit être adressé au Centre coordinateur à l'intention des membres du CO (sous forme d'un fichier .rtf ou .pdf attaché à un mail).

Modalités d'évaluation et de sélection

Dès réception, le Centre coordinateur transmet le projet au Président du CO. Le Président du CO vérifie que le projet est évaluable et l'adresse à deux rapporteurs : un des 8 experts scientifiques du CO et un autre choisi à l'extérieur du CO. Chacun des deux rapporteurs adresse au Président du CO un rapport écrit (sous forme d'un fichier au format .rtf) dans lequel il se prononce sur l'intérêt scientifique de la recherche, l'adéquation de la méthodologie proposée, le caractère éthique de la recherche et propose un avis favorable, réservé ou défavorable. Le projet et les deux rapports sont transmis par le Centre coordinateur à tous les membres du CO. En réunion, le CO (restreint ou complet) émet une décision écrite et motivée qui est adressée par le Centre coordinateur au responsable de la recherche avec les deux rapports anonymisés. Outre les avis des rapporteurs, le CO prend en compte la faisabilité du projet et la charge de travail liée au projet pour les centres de traitement et le Centre coordinateur.

Cadre légal et réglementaire des projets

Le Réseau FranceCoag est conduit conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à *l'informatique*, aux fichiers et aux libertés et à la loi du 1^{er} juillet 1994 relative aux traitements de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Tout projet de recherche modifiant substantiellement les conditions du traitement des données indirectement nominatives autorisé par la CNIL doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation et éventuellement, selon l'avis de la CNIL, une nouvelle information spécifique doit être donnée aux patients. Il peut s'agir du recueil de nouvelles informations ou de l'exploitation en dehors du Centre coordinateur de fichiers comportant des données indirectement nominatives.

Tout projet de recherche comportant une modification de la relation de soins doit s'inscrire dans le cadre de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet. Il peut s'agir par exemple de la pratique d'examens complémentaires ne relevant pas du suivi clinique habituel des patients. Le projet doit alors être soumis à un CCPPRB et, selon son avis, un nouveau consentement spécifique doit être proposé aux patients. Les recherches des caractéristiques génétiques des personnes ou de polymorphismes à partir des cellules conservées à la Biothèque ont été admises comme en dehors du champ d'application de la loi Huriet (Cf. Lettre du Directeur de l'Inserm en date du 19 mars 2003).

Les résultats du traitement informatisé des données par le Centre coordinateur sont la propriété de l'InVS. Les cliniciens participant au projet sont propriétaires des données de leur centre et disposeront dès que possible d'un droit d'accès informatisé à celles-ci. Si un projet de recherche comprend une collecte spécifique de nouvelles données, ces dernières sont intégrées à celles du Réseau FranceCoag (et donc disponibles pour d'autres chercheurs) dès que le 1^{er} article issu de leur analyse est accepté.

L'Inserm EMI 0214 est impliquée dans le traitement des données du Réseau FranceCoag dans le cadre d'un partenariat scientifique avec l'InVS. Ainsi, l'EMI 0214 qui a porté la coordination du SNH puis du Réseau FranceCoag entre 1994 et 2003 conserve une copie des données collectées jusqu'au transfert de la coordination à l'InVS en janvier 2004 et la possibilité de les analyser dans le respect strict de leur confidentialité.

Partenariats et publications

Le chercheur responsable du projet doit constituer rapidement un groupe associant si possible quelques cliniciens participant au Réseau, des membres de l'équipe du Centre coordinateur et si nécessaire des compétences extérieures. Il est aussi souhaitable que le maximum de cliniciens et biologistes participant au Réseau FranceCoag propose des projets de recherche ou soit invité à s'y associer en faisant en sorte que l'importance de la participation des centres en termes de nombre de patients soit reconnue sans pour autant oublier les centres plus petits.

Tous les projets de recherche doivent avoir pour ambition de se conclure par la publication d'au moins un article scientifique. Les signataires (chercheur proposant et membres du groupe de recherche constitué par lui) doivent fournir une "contribution substantielle" telle que définie dans *The uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (Cf. <<http://www.icmje.org/>>). La liste des signataires doit être suivie de la mention *pour le Réseau FranceCoag* (sauf avis contraire du CO). Le soutien de l'InVS et de la Direction générale de la santé doit être mentionné. Si des échantillons de la Biothèque sont utilisés, la participation de l'EFS doit être mentionnée.

Les membres du CO (triés par ordre alphabétique), de l'équipe du Centre coordinateur et les participants cliniciens ou biologistes ayant pris une part active à la collecte des données (triés par ordre décroissant d'importance de contribution des centres de traitement) doivent si possible être individuellement cités en annexe. Si cette citation n'est pas possible, un renvoi doit être fait vers un autre article ou vers webFC où cette liste figure.

Tout projet d'article doit être soumis pour avis au CO du Réseau FranceCoag avant soumission à une revue. L'avis du CO ne peut bloquer une publication mais il est bien sûr souhaitable que le chercheur en tienne compte.

9. Cadre légal et information des patients

Lois relatives à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

Conformément à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et à la loi du 1^{er} juillet 1994 relative aux traitements de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, les patients (ou les titulaires de l'autorité parentale) sont informés que des données les concernant (ou concernant leur enfant) vont faire l'objet d'un traitement automatisé.

L'information comprend la finalité de l'étude, la nature, les destinataires et la durée de conservation des données, les conditions du droit d'accès et de rectification ainsi que le droit d'opposition. Une note sert de support écrit à cette information. Elle doit être remise à chaque patient (ou aux titulaires de l'autorité parentale) préalablement à la transmission de toute donnée. La date de sa remise est consignée dans le *formulaire Visite*.

Toutes les mesures sont prises pour garantir l'anonymisation et la confidentialité des données à caractère personnel. La Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) avait émis un avis favorable sur la mise en œuvre du SNH le 10 mai 1994. Elle a autorisé la mise en œuvre du Réseau FranceCoag le 10 octobre 2002. Deux demandes d'avis relatives à la modification du Protocole général ont été effectuées visant respectivement, à permettre la transmission par internet dans un espace hautement sécurisé des données à caractère personnel collectées et à signaler que la DGS avait confié à l'InVS la coordination du Réseau FranceCoag à compter du 1^{er} janvier 2004. Des avis favorables ont été rendus pour chacune de ces demandes.

Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

Le Réseau FranceCoag s'insère dans le cadre du suivi clinique habituel des patients sans aucun traitement contrôlé, examen spécifique ou modification du rythme des visites. Il ne relève donc pas de la loi du 20 décembre 1988

relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, dite loi Huriet.

10. Cadre administratif et financement

Le SNH avait été mis en œuvre en 1994 dans le cadre d'une convention entre l'Agence du médicament (devenue depuis l'AFSSaPS), l'Inserm et l'Hôpital Saint-Joseph. Cette convention a pris fin en décembre 2000.

Une nouvelle convention avait ensuite été signée entre la DGS et l'Inserm pour conduire le Réseau FranceCoag. Son terme était fixé au 31 décembre 2003. Depuis janvier 2004, le budget alloué au projet est reversé dans le budget global de l'InVS qui assure depuis lors sa coordination.

Lorsque les modalités de mise en œuvre de la Biothèque seront définies, les différents postes budgétaires (matériel, transport, isolement, stockage) seront financés dans le cadre d'une convention spécifique entre l'InVS et l'EFS.

Compte tenu du caractère volontairement limité des informations collectées dans la *Cohorte FranceCoag* (charge de travail évaluée à en moyenne une demi-heure par patient et par an lors des tests par les cliniciens du CO), le CO n'a pas prévu de moyens spécifiques considérant que ce travail relevait de l'activité normale des centres de traitement de l'hémophilie sous réserve qu'ils disposent des moyens adaptés pour l'ensemble de leurs missions. En revanche, une aide correspondant à 1 heure de vacation par patient susceptible de participer à la Biothèque sera mise à la disposition des centres.

11. Documents de référence du Réseau FranceCoag

Les documents de référence (en format .pdf) du Réseau FranceCoag et des informations sont disponibles sur webFC, le site Web du Réseau FranceCoag : <http://www.francecoag.org/>

Ces documents et informations sont notamment les suivants :

- Protocole général
- Protocole(s) spécifique(s) aux objectifs de recherche
- Note d'information
- Copie du formulaire Visite
- Copie des formulaires spécifiques aux objectifs de recherche
- Règles de codage et définitions
- Composition du Comité d'orientation du Réseau FranceCoag
- Centres de traitement participant au Réseau FranceCoag

Les *Formulaires Visite* et les classeurs destinés à les recevoir sont disponibles auprès du Centre coordinateur sous forme de packs :

- Pack Visite = 20 Formulaires Visite + 1 planche d'étiquettes à l'adresse du Centre coordinateur.
- Pack Inclusion = 1 Pack Visite + 20 classeurs.