

**« En-vie2 : Registre Français et Européen des  
Maladies Rares du Foie »**

**PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE  
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

Version V1.1 du 19/11/2021  
Code projet : NI03006 / N° IDRCB : 2021-A02148-33

**Investigateur Coordonnateur :** Dr Aurélie PLESSIER  
Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon  
100 Boulevard du Général Leclerc  
92118 Clichy, France  
Tel : + 33 1 40 87 52 83 ou 55 01  
Fax: + 33 1 40 87 44 95  
[aurelie.plessier@bjn.aphp.fr](mailto:aurelie.plessier@bjn.aphp.fr)

**Promoteur :** Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)  
et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation  
(DRCI)  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux  
Réfèrent projet DRCI-Siège: Elodie LEMADRE  
Tél : 01-44-84-17-34  
Courriel : elodie.lemadre@aphp.fr

**Structure chargée  
du suivi de la recherche :** Unité de Recherche Clinique Paris Nord Val de Seine  
Chef de projet : Estelle Marcault  
Tél : 01 40 25 79 36  
Courriel : estelle.marcault@aphp.fr

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)  
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

## Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche : NI03006

**Titre : « En-vie2 : Registre Français et Européen des Maladies Rares du Foie »**

Version N°1.1 du : 19/11/2021

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

<b>L'investigateur coordonnateur :</b>	
Dr Aurélie PLESSIER Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon Clichy	Date : ...../...../..... Signature :
<b>Le promoteur</b>	
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS	Date : ...../...../..... Signature :

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>RESUME SYNOPTIQUE .....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>9</b>
2.1.	DESCRIPTION DES CONNAISSANCES RELATIVES AU DOMAINE CONCERNE.....	9
2.2.	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX.....	10
2.3.	DESCRIPTION DU OU DES ELEMENTS SUR LESQUELS PORTE LA RECHERCHE.....	10
2.4.	JUSTIFICATION DE LA DUREE DE LA RECHERCHE. ....	10
<b>3.</b>	<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>10</b>
3.1.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	11
3.2.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	11
3.3.	OBJECTIFS DE TOUTE ETUDE ANCILLAIRE EVENTUELLE [AJOUTER SI APPLICABLE) <b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>	
<b>4.</b>	<b>CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>11</b>
4.1.	CRITERES D’EVALUATION DE LA RECHERCHE.....	11
4.2.	POPULATION ETUDIEE .....	12
4.3.	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	12
<b>5.</b>	<b>RISQUES ET VIGILANCE.....</b>	<b>15</b>
<b>6.</b>	<b>GESTION DES DONNEES .....</b>	<b>15</b>
6.1.	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES .....	15
6.2.	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE.....	16
6.3.	CIRCUIT DES DONNEES .....	16
6.4.	DROITS D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES.....	16
6.5.	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES .....	17
6.6.	PROPRIETE DES DONNEES .....	17
<b>7.</b>	<b>ASPECTS STATISTIQUES .....</b>	<b>17</b>
7.1.	JUSTIFICATION STATISTIQUE DE LA TAILLE DE L’ECHANTILLON .....	18
7.2.	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES .....	18
7.3.	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES .....	19
<b>8.</b>	<b>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....</b>	<b>19</b>
8.1.	QUALIFICATION DES INTERVENANTS .....	19
8.2.	QUALITE DES DONNEES .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>9.</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX .....</b>	<b>19</b>
9.1.	ROLE DU PROMOTEUR .....	19
9.2.	MODALITES D’INFORMATION DES SUJETS.....	19
9.3.	DEMANDE D’AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES.....	20
9.4.	INFORMATION DE L’ANSM.....	20
9.5.	DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUES ET LIBERTES .....	20
9.6.	MODIFICATION DE LA RECHERCHE .....	20
9.7.	RESPONSABILITES DE L’INVESTIGATEUR VIS-A-VIS DU PROMOTEUR .....	21
9.8.	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE .....	21
9.9.	ARCHIVAGE.....	21
<b>10.</b>	<b>FINANCEMENT .....</b>	<b>21</b>
<b>11.</b>	<b>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....</b>	<b>21</b>
11.1.	MENTION DE L’AFFILIATION DE L’AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L’AP-HP .....	22
11.2.	MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES ”ACKNOWLEDGMENTS” DU MANUSCRIT .....	22
11.3.	MENTION DU FINANCEUR DANS LES ”ACKNOWLEDGMENTS” DU MANUSCRIT <b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>	
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>22</b>

<b>13.</b>	<b>LISTE DES ADDENDA .....</b>	<b>23</b>
13.1.	LISTE DES INVESTIGATEURS .....	23
13.2.	QUESTIONNAIRE OU ECHELLE.....	25

## 1. RESUME SYNOPTIQUE

Titre complet	« <b>En-vie2 : Registre Français et Européen des Maladies Rares du Foie</b> » .
Acronyme / référence	<b>En-Vie 2</b>
Investigateur coordonnateur	Dr Aurélie Plessier, France Hépatologue AP-HP Beaujon 100 boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy Tel : + 33 1 40 87 52 83 ou 55 01 Fax: + 33 1 40 87 44 95 <a href="mailto:aurelie.plessier@bjn.aphp.fr">aurelie.plessier@bjn.aphp.fr</a>
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes par rapport à la population générale, le seuil officiel en Europe étant d'une personne atteinte sur 2 000.</p> <p>Les maladies rares du foie concernent plus de 10 000 personnes en France, aussi bien des adultes que des enfants, chez ces derniers le début étant souvent précoce, avant l'âge de deux ans.</p> <p><b>On dénombre aujourd'hui plus de 60 maladies rares du foie adultes et pédiatriques :</b></p> <p>La maladie rare du foie correspond à toute atteinte du réseau veineux, artériel splanchnique et de la microcirculation hépatique.</p> <p>Les maladies rares du foie sont classées en :</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1/ Maladies vasculaires rares du foie</li><li>2/ Cholestases et maladies des voies biliaires</li><li>3/ Maladie auto-immune du foie</li></ol> <p>Un suivi annuel doit être réalisé afin de rechercher l'apparition de varices œsophagiennes, d'une splénomégalie, d'une thrombose portale ou d'une insuffisance hépatique.</p> <p>Le but de cette cohorte multicentrique française et européenne est d'acquérir de plus amples connaissances scientifiques afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant une maladie rare du foie. Dans cette cohorte, les cas incidents seront suivis prospectivement en France et dans les pays européens membre d'ERN Rare Liver, de Valdig et Filfoie.</p> <p><b>But, bénéfice :</b></p>

	<p>Elaborer, disséminer et mettre à jour des recommandations pour une prise en charge optimale de patients ayant une maladie rare, basées sur des analyses scientifiques de données cliniques, biologiques et morphologiques recueillies prospectivement dans un groupe important de patients Européens.</p> <p><b>But Scientifique :</b>  <i>Etiologie et diagnostic :</i> Clarifier les étiologies multifactorielles et la pathogénie des maladies rares du foie. Evaluer le rôle des examens diagnostiques et identifier des aspects spécifiques de ces pathologies et leur relation avec la sévérité de la maladie et sa durée.  <i>Pronostic :</i> Décrire la survie et les principales complications des maladies rares du foie, en incluant celles liées aux causes de ces pathologies. Identifier des facteurs pronostiques de survie et de complications et élaborer un modèle pronostique. Identifier des facteurs prédictifs d'hémorragie et de thrombose.  <i>Traitement médical :</i> Evaluer les effets du traitement médical et des traitements interventionnels, visant à traiter les causes et les complications, sur la prévention de l'hémorragie digestive par rupture de varices, et sur l'évolution clinique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.  <i>Shunt Porto systémiques et greffe :</i> Evaluer l'impact du shunt chirurgical et du TIPS sur l'évolution clinique de l'atteinte de la microcirculation hépatique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.</p>
<p>Objectif et critère d'évaluation principal</p>	<p>Le but de cette cohorte multicentrique française et européenne est d'acquérir de plus amples connaissances scientifiques afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant une maladie rare du foie. Dans cette cohorte, les cas incidents seront suivis prospectivement en France et dans les pays européens membre d'ERN Rare Liver et de Valdig et Filfoie.</p> <p>Critères de jugement principaux :  Nouvelle thrombose, Hémorragie digestive secondaire à l'hypertension portale ou décompensation ou Décès</p>
<p>Critères d'évaluation secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires:</p>

	<p>Thrombose mésentérique, splénique ou extra-splanchnique</p> <p>Récidive de PVT</p> <p>Infarctus mésentérique</p> <p>Complications de l'état prothrombotique</p> <p>Détérioration de l'état général (selon le score de Karnofsky)</p>
Population concernée	Mineurs, majeurs, femmes enceintes avec un diagnostic formel d'une maladie rare du foie.
Critères d'inclusion	Diagnostic formel d'une maladie rare du foie. Consentement éclairé
Critères de non inclusion	Aucun
Déroulement pratique	Etude multicentrique prospective en France
Nombre de sujets sélectionnés	5000 en France
Nombre de centres	38 centres en France
Durée de la recherche	Préciser : Durée d'inclusion : 1 jour Durée d'observation du patient : maximum 20 ans Durée totale : 20 ans et 1 jour
Analyse statistique	<p>L'analyse statistique comprendra 2 grandes étapes : La première étape est purement descriptive, la deuxième est analytique.</p> <p>Statistique descriptive</p> <p>Au diagnostic Cette étape permettra de donner une estimation des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques, radiologiques, histologiques et étiologiques des maladies rares du foie. A cet effet, l'ensemble des variables recueillies au moment du diagnostic sera pris en compte pour cette analyse descriptive.</p> <p>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 (hémorragie digestive et de thrombose) et secondaires 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.</p> <p>Statistique analytique</p> <p>Au diagnostic Cette étape portera sur la recherche d'associations entre des variables explicatives (démographiques,</p>

	<p>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 2 pour les variables qualitatives, test de Wilcoxon ou analyse de variance pour les variables quantitatives.</p> <p>Au cours du suivi</p> <p>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 100 patients atteints de thrombose porte, dont la survie à 3 ans est d'environ 80%. Cela veut dire que pour mettre en évidence un facteur de risque de décès présent chez 20% des patients, et qui entraîne une baisse de la survie de 30% (correspondant à un risque relatif de 3,1), la puissance estimée est de 83%.</p> <p>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.</p>
Source de financement	Aucun



## **2. LISTE DES ABREVIATIONS**

TVP	Thrombose veineuse portale
CT	Computerised Tomography
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TIPS	Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting
OLT	Orthotopic Liver Transplantation
CRF	Clinical Research Form
INR	international Normalised Ratio

## **3. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE**

### **3.1. Description des connaissances relatives au domaine concerné**

Les maladies dites rares sont celles qui touchent un nombre restreint de personnes par rapport à la population générale, le seuil officiel en Europe étant d'une personne atteinte sur 2 000.

Les maladies rares du foie concernent plus de 10 000 personnes en France, aussi bien des adultes que des enfants, chez ces derniers le début étant souvent précoce, avant l'âge de deux ans.

**On dénombre aujourd'hui plus de 60 maladies rares du foie adultes et pédiatriques :**

La maladie rare du foie correspond à toute atteinte du réseau veineux, artériel splanchnique et de la microcirculation hépatique.

Les maladies rares du foie sont classées en :

#### **1/ Maladies vasculaires rares du foie :**

- Syndrome de Budd Chiari, thrombose de la veine porte,
- HTP intrahépatique non cirrhotique entrant dans le cadre d'une maladie générale : Amylose hépatique, Maladie de Rendu-Osler, Sarcoïdose, La maladie de Wilson ...
- HTP intrahépatique non cirrhotique entrant dans le cadre d'une maladie hépatique caractérisée : Bilharziose hépatique, Fibrose hépatique congénitale...
- HTP intrahépatique non cirrhotique entrant dans le cadre d'une maladie primitivement rare du foie : Syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), Péliose /dilatation sinusoidale, Fistules Porto caves Congénitales, ...
- HTP intrahépatique non cirrhotiques dites « idiopathiques » : Maladies porto-sinusoidale : Sclérose hépato-portale, Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)...
- Hépatopathies congestives suite aux anomalies ou interventions cardiaques : par exemple  
Intervention de type Fontan

#### **2/ Cholestases et maladies des voies biliaires :**

Cholangite biliaire primitive, Cholangite sclérosante primitive, maladies cholestatiques du foie, Cholangite à IgG4, Maladie polykystique du foie, LPAC, Déficit congénital de synthèse des acides biliaires, Atrésie métabolique / biliaire et maladies connexes, Atrésie des voies biliaires, Cholestase, néonatale, Cholestase intrahépatique récurrente bénigne, Maladie de Caroli, Polykystose hépatique isolée

### **3/ Maladie auto-immune du foie :**

Hépatite auto-immune, Déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine

Un suivi annuel doit être réalisé afin de rechercher l'apparition de varices œsophagiennes, d'une splénomégalie, d'une thrombose portale ou d'une insuffisance hépatique.

### **3.2. Description de la population à étudier et justification de son choix**

Le but de cette cohorte multicentrique européenne est d'acquérir de plus amples connaissances scientifiques afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant une maladie rare du foie. Dans cette cohorte, les cas incidents seront suivis prospectivement en France et dans les pays européens membre d'ERN Rare Liver et de Valdig et Filfoie.

*Pour toute information liée à l'activité de recherche de notre centre de référence, vous pouvez consulter notre site internet <https://www.filfoie.com/>*

### **3.3. Description du ou des éléments sur lesquels porte la recherche**

1. *Etiologie et diagnostic* : Clarifier les étiologies multifactorielles et la pathogénie des maladies rares du foie. Evaluer le rôle des examens diagnostiques et identifier des aspects spécifiques de ces pathologies et leur relation avec la sévérité de la maladie et sa durée.
2. *Pronostic* : Décrire la survie et les principales complications des maladies rares du foie, en incluant celles liées aux causes de ces pathologies. Identifier des facteurs pronostiques de survie et de complications et élaborer un modèle pronostique. Identifier des facteurs prédictifs d'hémorragie et de thrombose.
3. *Traitement médical* : Evaluer les effets du traitement médical et des traitements interventionnels, visant à traiter les causes et les complications, sur la prévention de l'hémorragie digestive par rupture de varices, et sur l'évolution clinique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.
4. *Shunt Porto systémiques et greffe* : Evaluer l'impact du shunt chirurgical et du TIPS sur l'évolution clinique de l'atteinte de la microcirculation hépatique après avoir adapté aux facteurs pronostiques.

### **3.4. Justification de la durée de la recherche.**

## **4. OBJECTIFS**

#### **4.1. Objectif principal**

Identifier des facteurs pronostiques de survie et de complications et élaborer un modèle pronostique pour les maladies rares du Foie.

#### **4.2. Objectifs secondaires**

- Identifier des facteurs prédictifs d'hémorragie et de thrombose.
- Evaluer le rôle des examens diagnostiques et identifier des aspects spécifiques de ces pathologies et leur relation avec la sévérité de la maladie et sa durée.
- Evaluer les effets du traitement médical et des traitements interventionnels, visant à traiter les causes et les complications
- Étude des facteurs de risque de récurrence de thrombose ou d'extension thrombotique, en cas de thrombose veineuse portale aiguë non cirrhotique secondaire à une cause locale, infectieuse ou systémique.
- 

### **5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

#### **5.1. Critères d'évaluation de la recherche**

##### 5.1.1. Critère d'évaluation principal

- Décès
- Hémorragie digestive secondaire à l'hypertension portale
- Thrombose

##### 5.1.2. Critères d'évaluation secondaires

- Thrombose mésentérique, ou splénique
- Thrombose en dehors du territoire splanchnique
- Récidive de PVT
- Infarctus mésentérique
- Complications de l'état prothrombotique
- Détérioration de l'état général (selon le score de Karnofsky)

##### 5.1.3. Nombre de centres participants

Cette Recherche est une étude de cohorte multicentrique française (38 centres) avec une collection biologique associée.

- **Liste des Investigateurs cf annexe 14.1**

##### 5.1.4. Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :  
n° centre (3 positions numériques) – n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom  
Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

## 5.2. Population étudiée

### 5.2.1. Recrutement de la population

### 5.2.2. Critères d'inclusion

- Diagnostic formel d'une maladie rare du foie.
- Consentement éclairé

### 5.2.3. Critères de non inclusion

Aucun

## 5.3. Déroulement de la recherche

### 5.3.1. inclusions

1. Les centres participant recevront des guidelines pour les diagnostics cliniques et étiologiques des patients ayant une maladie rare du foie.
2. Les patients qui répondent aux critères d'inclusion et de non inclusion sont identifiés par le centre participant.
3. 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.
4. Il signale ensuite le patient aux TEC EN-Vie2 de l'équipe Filfoie.
5. 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 une maladie rare du foie, le médecin référent demande des prélèvements sanguins, plasmatiques et de l'ADN ainsi que des examens d'imagerie et éventuellement une ponction hépatique.
6. Une seule fois, au moment du diagnostic, le patient devra avoir un recueil de sang spécifique pour l'étude (30mL) (comprenant de l'ADN). Un recueil d'urine et de selles est aussi prévus.

### 5.3.2. Suivi de la population

Nous recommandons d'utiliser les guidelines pour le suivi des patients. Ces guidelines ne sont qu'un support pour la prise en charge des patients ayant une maladie rare du foie et ne sont pas le substitut d'un avis pour un patient individualisé. Les examens recommandés sont listés page suivante. 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. Les examens prévus sont habituellement effectués au cours des soins courants pour cette pathologie.

### Guidelines pour le suivi habituel des patients :

*Date du diagnostic*



Semaine	0	1*	2*	3*	4	13	26	39	52	65	78	91	104/F
---------	---	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	-------

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												
Lab. A*	X								X				X
Lab. B*		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Thrombophilie*	X												

Légende : Lab. A\*

ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, GGT, lactate dehydrogenase, bilirubine, créatinine, urée, glucose, ammonium, sodium, potassium, calcium, cholestérol total, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, 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 anti mitochondrie, anticorps antinucléaire, insulinémie, alpha-1 antitrypsine, céruloplasmine, alpha-fœtoprotéine

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, Ammoniémie, Insulinémie, cholestérol, triglycérides, alpha-fœtoprotéine

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:mutation JAK2 V617f dans le sang, mutation CALR, et après avis de l'hématologue : biopsie osteo médullaire, culture des pro géniteurs sur sang et/ou sur moelle, saturation de la transferrine, nombre d'érythrocytes, masse globulaire totale, érythropoïétine et ferritine
- Syndrome des anti phospholipides: anticorps anticardiolipine IgG, IgM et anticoagulants lupiques
- Hyper homocystéinémie : test génétique mutation MTHFR-C677T, homocystéinémie
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne: cytométrie de flux.

Mutation gènes des télomères pour MPS et/ou signes associés évoquant une téloméropathie [xe](#)

### 5.3.3. Collection Biologique

Les échantillons (ADN, plasma, sérum, selles et urine) issus des prélèvements réalisés pour les besoins spécifiques de la recherche feront l'objet d'une collection biologique.

Au cours de la **prise en charge habituelle des patients** ayant une maladie rare du foie, 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 Leiden, la mutation du facteur II et la mutation de la MTHFR). En plus du volume habituellement collecté, les prélèvements suivants seront effectués chez le patient:

- 3 tubes citrates (3,2% de tri sodium citrate), de 5 ml et un tube EDTA de 5ml, centrifugés 15 minutes à 2.500 xg, le plasma et les globules blancs seront séparés et conservés à -80°C dans des aliquots d'1 CC. Ces aliquots seront étiquetés avec le numéro EN-Vie du patient et gardés au laboratoire de l'hôpital participant jusqu'au passage des TEC EN-Vie2 de l'équipe Filfoie et/ou de l'entreprise chargée de l'enlèvement des tubes.
- 2 tubes gel de 5 ml centrifugés 15 minutes à 2.500 xg pour obtenir le sérum.
- 1 tube d'urine sera également obtenu et centrifugé pendant 15 minutes à 2500 xg, à 18 ° C  
Le surnageant de cette centrifugation sera transféré dans un nouveau tube et conserver à -80°C  
Un échantillon de selles
- Si une biopsie hépatique est effectuée, une relecture centralisée pourra être effectué, les biopsies hépatiques seront renvoyées si nécessaire et ce matériel pourra être utilisé à des fins de recherche.

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

Pendant la recherche la(es) collection(s) sera(ont) conservée(s) au laboratoire de l'hôpital Bichat dans le centre de ressources biologique (CRB), agrémenté pour la recherche biomédicale pendant une durée totale de 20 ans.

Ce matériel ne pourra être utilisé que pour l'étude des maladies rares hépatiques, il ne pourra pas être utilisé à d'autres fins. Il sera conservé

Au-delà des 20 ans prévus dans le cadre de l'étude EN-VIE 2, les prélèvements seront conservés jusqu'à épuisement dans le cadre d'analyses complémentaires sur les maladies rares du foie en vue de l'amélioration des connaissances scientifiques en lien avec les Centres de Références des Maladies Rares du foie et du réseau ERN RARE-LIVER, sous réserve que le patient de n'y soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

Type de prélèvement	Quantité	Lieu de conservation (nom et structure)	Responsable de la collection (nom et structure)	Finalité de la collection	Durée de la conservation	Devenir (destruction, ...)
ADN	3 tubes citrates (3,2% de tri sodium citrate), de 5 ml et un tube EDTA de 5ml, centrifugés 15 minutes à 2.500 xg, le plasma et les globules blancs seront séparés et conservés à	Laboratoire de l'hôpital participant jusqu'au passage de des TEC EN-Vie2 de l'équipe Filfoie et/ou de	Investigateur En-Vie2 Centre coordinateur	La Collection servira à des examens ultérieurs dans l'hypothèse probable où de	Jusqu'à épuisement	conservation

	-80°C dans des aliquots d'1 CC. Ces aliquots seront étiquetés avec le numéro EN-Vie du patient et gardés au laboratoire de l'hôpital participant jusqu'au passage des TEC EN-Vie2 de l'équipe Filfoie et/ou de l'entreprise chargée de l'enlèvement des tubes.	l'entreprise chargée de l'enlèvement des tubes  les tubes seront acheminés et conservés au CRB de l'Hôpital Bichat.		nouvelles techniques deviendraient disponibles pour mettre en évidence un facteur de risque de thrombose hépatique ou un facteur modifiant son évolution		
Plasma			Investigateur En-Vie2 Centre coordinateur		Jusqu'à épuisement	conservation
Sérum	2 tubes gel de 5 ml centrifugés 15 minutes à 2.500 xg pour obtenir le sérum.		Investigateur En-Vie2 Centre coordinateur		Jusqu'à épuisement	conservation
Selles						
Urine	1 tube d'urine sera également obtenu et centrifugé pendant 15 minutes à 2500 xg, à 18 ° C		Investigateur En-Vie2 Centre coordinateur		Jusqu'à épuisement	conservation
Biopsie Hépatique (optionnelle)		Service Anatomopathologie Hôpital Beaujon	Investigateur En-Vie2 Centre coordinateur		Jusqu'à épuisement	conservation

#### 5.3.4. Durée de participation des personnes et durée de la recherche

Début de la Recherche : 01/10/2010

Début du suivi des patients : Mois 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36... M120, >M120

Date du diagnostic : semaine 1, 2,3 et 4

Intervalles pour visites (prélèvements) : NA

Fin du suivi : 01/10/2040

## 6. RISQUES ET VIGILANCE

Les recherches non interventionnelles impliquant la personne humaine ne présentent aucun risque pour les patients.

Les effets indésirables constatés chez les patients participants à la recherche sont notifiés par les investigateurs selon les plans locaux de vigilance mis en place dans le cadre des activités de soin.

## 7. GESTION DES DONNEES

### 7.1. Modalités de recueil des données

- Toutes les données recueillies au niveau national seront pseudonymes et accumulées dans une base de données électronique nationale et entrées dans la base de données Européenne EN-Vie2/ERN rare liver et sauvegardées. Les données sont pseudonymes, un code d'accès est donné à chaque investigateur. 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.

### **Base de données :**

- Les données seront recueillies sur une base de données européenne, gérée par le Coordinateur du Réseau Européen de Référence
- La base de données 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 données de suivi comprend :**

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

## **7.2. Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source**

## **7.3. Circuit des données**

Les données concernant les patients seront recueillies de la date du diagnostic jusqu'au 01/10/2040, 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 pseudonymement par un médecin investigateur du Centre de Référence. Ces données seront recueillies sur une base de données européenne à Paris. Chaque pays adressera les données pseudonymes par Internet grâce à un logiciel sécurisé.

## **7.4. Droits d'accès aux données et documents sources**

### **7.4.1. Accès aux données**

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, en cas d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur



#### 7.4.2. Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

#### 7.4.3. Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

### 7.5. **Traitement des données et conservation des documents et des données**

#### 7.5.1. Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

Toutes les données recueillies au niveau national seront pseudonymes et accumulées dans une base de données électronique Européenne EN-Vie2/ERN rare liver et sauvegardées. Les données sont sous la responsabilité intégrale du Coordinateur National.

Les données recueillies pourront être envoyées hors UE (Centre Suisse) offrant un niveau de protection des données adéquat au regard de celui instauré en Europe.

L'analyse statistique sera faite par L'URC de l'Hôpital Bichat.

Le responsable de la base Européenne dans son hébergement et sa gestion est situé à Hambourg dans le cadre de la coordination Européenne de l'ERN-RARE-VADIG. En aucun cas ce responsable n'aura accès aux données dans la base de données Européennes

#### 7.5.2. Saisie des données

La saisie des données rendues non identifiantes sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet.

### 7.6. **Propriété des données**

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

## 8. **ASPECTS STATISTIQUES**

## **8.1. Justification statistique de la taille de l'échantillon**

On estime que le réseau européen permettra de recenser environ 100 patients atteints de thrombose porte, dont la survie à 3 ans est d'environ 80%. Cela veut dire que pour mettre en évidence un facteur de risque de décès présent chez 20% des patients, et qui entraîne une baisse de la survie de 30% (correspondant à un risque relatif de 3,1), la puissance estimée est de 83%

## **8.2. Description des méthodes statistiques**

### **PLAN D'ANALYSE**

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

8.2.1.

9.2.1. Statistique descriptive

### **9.2.1.1. Au diagnostic**

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

### **9.2.1.2. 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 (hémorragie digestive et de thrombose) et secondaires 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.

8.2.2.

9.2.2. Statistique analytique

### **9.2.2.1. 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 X<sup>2</sup> pour les variables qualitatives, test de Wilcoxon ou analyse de variance pour les variables quantitatives.

### **9.2.2.2. 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 100 patients atteints de thrombose porte, dont la survie à 3 ans est d'environ 80%. Cela veut dire que pour mettre en évidence un facteur de risque de décès présent chez 20% des patients, et qui entraîne une baisse de la survie de 30% (correspondant à un risque relatif de 3,1), la puissance estimée est de 83%.

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.

### **8.3. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides**

#### **Données manquantes :**

Afin de récupérer des données manquantes ou inconnues à une certaine date, les médecins traitants seront contactés par les TEC EN-Vie2 de l'équipe Filfoie.

## **9. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE**

### **9.1. Qualification des intervenants**

L'investigateur coordonnateur, la personne qualifiée ou le responsable scientifique s'assure que les intervenants de la recherche sont qualifiés pour les tâches qui leur incombent.

## **10. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

### **10.1. Rôle du promoteur**

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche et par délégation le Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

### **10.2. Modalités d'information des sujets**

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 une maladie rare du foie 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 pseudonymes 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.

Une copie du document d'information est remise à la personne préalablement à sa participation à la recherche.

L'information donnée au sujet sera notifiée dans son dossier médical.

Le recueil du consentement du sujet sera notifié dans son dossier médical par l'investigateur ou la personne qualifiée qui la recueille.

### **10.3. Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes**

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche répondant à la définition du 3° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### **10.4. Information de l'ANSM**

Le promoteur AP-HP transmettra, pour information à l'ANSM, l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole.

### **10.5. Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés**

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

A/ Si la recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003)

Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 003

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée » (MR-003). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence »

- Données envoyées/gérées dans un pays de l'Union Européenne ou dans un pays « adéquat  
L'ensemble des informations concernant la protection des données du Registre ERN Rare Liver sont décrites dans le document « Data protection concept for the registry of the European Reference Network on Rare Hepatological Diseases(R-LIVER) - DS\_KONZ\_R LIVER\_20170403\_final\_engl - 16.04.2018 ».

### **10.6. Modification de la recherche**

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP

La note d'information et les modalités de recueil de la non-opposition pourront être révisées si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle.

## **10.7. Responsabilités de l'investigateur vis-à-vis du promoteur**

L'investigateur coordonnateur ou la personne qualifiée s'engage à fournir au promoteur les informations relatives aux inclusions des sujets dans la recherche.

## **10.8. Rapport final de la recherche**

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur

## **10.9. Archivage**

Les documents spécifiques d'une recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive):
  - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
  - les avis du CPP
  - les courriers de correspondance,
  - la liste ou registre d'inclusion,
  - les annexes spécifiques à la recherche
  - le rapport final de la recherche.
- Les documents de recueil des données.
  
- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;

## **11. FINANCEMENT**

Recherche sans financement

## **12. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

L'APHP devra obligatoirement être mentionnée dans les affiliations du ou des auteurs des publications qui résulteront de cette recherche et mentionner le promoteur AP-HP (DRCI) et la source de financement si votre projet résulte d'un appel d'offres (par exemple le PHRC national ou régional), et nous en adresser un exemplaire (cf. ci-dessous les modalités d'affiliation et de mention du promoteur et des financeurs).

### **12.1. Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP**

Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance

Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;

L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « AP-HP » en premier dans l'adresse suivi précisément par : AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France

### **12.2. Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit**

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation)"

**Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.**

## **13. BIBLIOGRAPHIE**

1) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases Clinical Practice Guidelines Panel: Ulrich Beuers, Kirsten M. Roger Chapman, Chazouille`res, Pietro Invernizzi, David E.J. Jones, Frank Lammert, Albert Pare`s, Michael Trauner Reviewers: Antonio Benedetti, Peter L.M. Jansen, Hanns-Ulrich Marschall, James Neuberger, Gustav Paumgartner, Raoul Poupon, Jesu´ s Prieto Journal of Hepatology 51 (2009) 237–267

2) Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European; Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline ars Aabakken (ESGE), Tom H. Karlsen (EASL); Panel members: Jörg Albert, Marianna Arvanitakis, Olivier Chazouilleres, Jean- Marc Dumonceau, Martti Färkkilä, Peter Fickert, Gideon M. Hirschfield, Andrea Laghi, Marco Marzoni, Michael Fernandez, Stephen P. Pereira, Jürgen Pohl, Jan-Werner Poley, Cyriel Y. Ponsioen, Christoph Schramm, Fredrik Swahn, Andrea Tringali, Cesare Hassan Journal of Hepatology 2017 vol. 66 j1265–1281

3) EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver, Juan Carlos Garcia-Pagán; Panel members: Elisabetta Buscarini, Harry L.A. Janssen, Frank W.G. Leebeek, Aurelie Plessier, Laura Rubbia-Brandt; Marco Senzolo, Jeffrey N.L. Schouten, Armando Tripodi. EASL governing board member: Dominique C. Valla. Journal of Hepatology 2015

4) Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): An international observational study. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, Plessier A, Franchi-Abella S, Guerin F, Mukund A, Eapen CE, Goel A, Shyamkumar NK, Coenen S, De Gottardi A, Majumdar A, Onali S, Shukla A, Carrilho Flair J, Nacif L, Primignani M, Tosetti G, La Mura V, Nevens F, Witters P, Tripathi D, Tellez L, Martínez J, Álvarez-Navascués C, Fraile M,

Procopet B, Piscaglia F, de Koning B, Llop E, Romero Cristobal M, Tjwa E, Monescillo-Francia A, Senzolo M, Perez-LaFuente M, Segarra A, Sarin Shiv K, Hernández-Gea V, Patch D, Laleman W, Hartog H, Valla D, Genescà J, García-Pagán Joan C; REHEVASC VALDIG an EASL consortium Abernethy group#. Hepatology. 2019 Jun 18

5) Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, Vilgrain V, Hernandez-Gea V, Nery F, Plessier A, Berzigotti A, Bioulac-Sage P, Primignani M, Semela D, Elkrief L, Bedossa P, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG group. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019 May

6) Abdominal Surgery in Patients With Idiopathic Noncirrhotic Portal Hypertension: A Multicenter Retrospective Study. Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, Moga L, Tellez L, Praktijnjo M, Procopet B, Farcau O, De Lédinghen V, Yuldashev R, Tabchouri N, Barbier L, Dumortier J, Menahem B, Magaz M, Hernández-Gea V, Albillos A, Trebicka J, Spahr L, De Gottardi A, Plessier A, Valla D, Rubbia-Brandt L, Toso C, Bureau C, Garcia-Pagan JC, Rautou PE; for VALDIG, an EASL consortium. Hepatology. 2019 Mar 29.

7) The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France. Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, Morello R, Chagneau-Derode C, Gorla O, Dumortier J, Cervoni JP, Dharancy S, Ganne-Carrié N, Bureau C, Carbonell N, Abergel A, Nousbaum JB, Anty R, Barraud H, Ripault MP, De Ledinghen V, Minello A, Oberti F, Radenne S, Bendersky N, Farges O, Archambeaud I, Guillygomarc'h A, Ecochard M, Ozenne V, Hilleret MN, Nguyen-Khac E, Dauvois B, Perarnau JM, Lefilliatre P, Raabe JJ, Doffoel M, Becquart JP, Saillard E, Valla D, Dao T, Plessier A; French Network for Vascular Disorders of the Liver. Dig Liver Dis. 2018 Sep

## 14. LISTE DES ADDENDA

### 14.1. Liste des Investigateurs

N°	Centres	Spécialité	Investigateur Principal	Co-Investigateur
1	Beaujon	hépatologie	Dr Aurélie Plessier	
2	CHU de LYON	Hépatologie	Pr Jérôme Dumortier	
3	Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices civils de Lyon	Hépatologie, Gastroentérologie	Dr Noemie Laverdure	
4	CHU de DIJON	Hépatogastroentérologie	Dr Anne Minello	
5	CHU de RENNES	Maladies du foie	Dr Pauline Houssel	Dr Laure Bridoux-Henno
6	CHU Rennes	Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent	Dr Alain Dabadie	
7	CHR d'ORLEANS	Maladies du foie	Dr Xavier Causse	Dr Damien Labarriere
8	CHU de REIMS hôpital de la source	Gastroentérologie	Dr Alexandra Heurgué-Berlot	

9	CHU de MONTPELLIER	Hépatogastro-entérologie	Pr Georges-Philippe Pageaux
10	CHU de LILLE	Hépatogastro-entérologie	Dr Sébastien Dharancy
11	CHU de CAEN	Hépatogastro-entérologie	Dr Ollivier-Hourmand
12	Hôpital de la Côte de Nacre, CHU Caen	Hépatologie pédiatrique	Dr Claire Dupont
13	CHU de ROUEN	Maladies de l'Appareil Digestif	Dr GORIA
14	Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen	Gastroentérologie pédiatrique	Dr Clémentine Dumant
15	CHU d'ANGERS	Hépatogastro-entérologie	Dr Frédéric Oberti
16	CHU de NANTES	Hépatogastro-entérologie	Dr Isabelle Archambeaud
17	CHU d'AMIENS	Hépatogastro-entérologie	Dr NGUYEN-KHAC
18	CHU de POITIERS	Hépatogastro-entérologie	Pr Christine Sylvain
19	CHU de MARSEILLE	Hépatogastro-entérologie	Pr. Gerolami Santandrea René
20	CHU de NICE	Hépatogastro-entérologie	Dr Rodolphe Anty
21	CHU de TOULOUSE	Hépatogastro-entérologie	Pr BUREAU
22	Hôpital des enfants, CHU Toulouse	Hépatologie Gastroentérologie et nutrition pédiatrique	Dr Pierre Broué
23	CHU de LIMOGES	Hépatogastro-entérologie	Dr DEBETTE GRATIEN
24	CHU de CLERMONT FERRAND	Hépatogastro-entérologie	Pr ABERGEL
25	CHU La cavale blanche BREST 29609 Brest Cedex	Hépatogastro-entérologie	Pr Jean-Baptiste NOUSBAUM
26	CHU de GRENOBLE	Hépatogastro-entérologie	Dr Marie Noelle Hilleret
27	CHU DE BESANCON	Hépatogastro-entérologie	Dr Jean-Paul Cervoni
28	CHU DE TOURS	Hépatogastro-entérologie	Dr Laure ELKRIEF



29	CHU Centre Universitaire Paul Brousse, AP-HP Villejuif	Hépto- Gastroentérologie	Dr Audrey Coilly
30	Hôpital Saint Louis, AP-HP	Hépto- Gastroentérologie	Pr Jean-Jacques Kiladjian
31	Hôpital La Pitié Salpêtrière, AP- HP	Hépto- Gastroentérologie	Pr Dominique Thabut
32	Hôpital Cochin, AP-HP	Hépatologie	Pr Philippe Sogni
33	Hôpital Henri Mondor Creteil	Hépatologie	Dr Vincent Leroy
34	Hôpital Necker – Enfants malades, AP-HP	Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition	Dr Dominique Debray
35	Tahiti (Polynésie Française)	Gastro Entérologie	Dr Bertrand Condat
36	Site constitutif Hôpital Kremlin Bicêtre - Pédiatrie	Hépatologie pédiatrique	Pr Emmanuel Gonzales
37	CHU de STRASBOURG	Hépatologie	Pr François Habersetzer
38	CHU de BORDEAUX	Gastro-Hépto- Entérologie	Pr Victor de Lédighen

## 14.2. Questionnaire ou échelle

### Quality of life

#### The chronic liver disease questionnaire (CLDQ)

Intitulé	Format
The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)	
Ce questionnaire a pour but de savoir comment vous vous êtes senti(e) au cours des 2 dernières semaines. Les questions auxquelles vous allez répondre concernent à la fois les symptômes liés à votre maladie du foie et l'impact que la maladie a eu sur vos activités et votre humeur. Merci de répondre à toutes les questions, en ne choisissant qu'une seule réponse par question.	
1. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous été dérangé(e) par une sensation de gonflement de l'abdomen ?	1 = Tout le temps 2 = La plupart du temps 3 = Une bonne partie du temps

	<p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
2. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti(e) fatigué(e)?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
3. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous ressenti une douleur physique ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
4. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu envie de dormir pendant la journée ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
5. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous ressenti une douleur abdominale ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
6. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois votre essoufflement a-t-il impacté vos activités quotidiennes ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
7. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois n'avez-vous pas pu manger autant que vous le vouliez ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p>

	<p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
8. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous été dérangé(e) par une sensation de baisse de votre force physique ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
9. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous éprouvé des difficultés à soulever ou à porter des objets lourds ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
10. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
11. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous ressenti une baisse d'énergie ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
12. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti malheureux ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
13. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti somnolent ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p>

	<p>4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
14. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti gêné(e) par une restriction de votre alimentation ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
15. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti(e) irritable ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
16. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu des difficultés à dormir la nuit ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
17. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti gêné par une sensation d'inconfort abdominal ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
18. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous inquiété de l'impact de votre maladie du foie sur votre famille ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
19. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu des sautes d'humeur ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps</p>

	<p>4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
20. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois n'avez-vous pas réussi à vous endormir le soir ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
21. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu des crampes musculaires ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
22. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous craint que vos symptômes ne deviennent des problèmes graves ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
23. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu la bouche sèche ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
24. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps  4 = De temps en temps  5 = Par moment  6 = Pratiquement jamais  7 = Jamais</p>
25. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous craint une aggravation de votre état ?	<p>1 = Tout le temps  2 = La plupart du temps  3 = Une bonne partie du temps</p>

	<p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
26. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous éprouvé des difficultés de concentration ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
27. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous été gêné(e) par des démangeaisons ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
28. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois avez-vous eu peur de ne jamais vous sentir mieux ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>
29. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous inquiété de la disponibilité d'un foie dans le cas où une greffe du foie serait nécessaire ?	<p>1 = Tout le temps</p> <p>2 = La plupart du temps</p> <p>3 = Une bonne partie du temps</p> <p>4 = De temps en temps</p> <p>5 = Par moment</p> <p>6 = Pratiquement jamais</p> <p>7 = Jamais</p>

Évaluation de la qualité de vie (Questionnaire SF-36)	
1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est	<p>1 = Excellente</p> <p>2 = Très bonne</p> <p>3 = Bonne</p> <p>4 = Médiocre</p> <p>5 = Mauvaise</p>

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?	1 = Bien meilleur que l'an dernier 2 = Plutôt meilleur 3 = À peu près pareil 4 = Plutôt moins bon 5 = Beaucoup moins bon
3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel	
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules, etc...	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
c. Soulever et porter les courses	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
e. Monter un étage par l'escalier	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
g. Marcher plus d'un kilomètre à pied	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
i. Marcher une centaine de mètres	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1 = Oui, beaucoup limité(e) 2 = Oui, un peu limité(s) 3 = Non, pas du tout limité(e)

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique	
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1 = Oui 2 = Non
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	1 = Oui 2 = Non
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1 = Oui 2 = Non
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1 = Oui 2 = Non
5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))	
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1 = Oui 2 = Non
b. Avez-vous fait moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	1 = Oui 2 = Non
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1 = Oui 2 = Non
6. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?	1 = Pas du tout 2 = Un petit peu 3 = Moyennement 4 = Beaucoup 5 = Énormément
7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?	1 = Nulle 2 = Très faible 3 = Faible 4 = Moyenne 5 = Grande 6 = Très grande
8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?	1 = Pas du tout 2 = Un petit peu 3 = Moyennement 4 = Beaucoup 5 = Énormément
9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines.	



<p>Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où</p>	
<p>a. Vous vous êtes senti(e) dynamique ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent 3 = Souvent 4 = Quelquefois 5 = Rarement 6 = Jamais</p>
<p>b. Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent 3 = Souvent 4 = Quelquefois 5 = Rarement 6 = Jamais</p>
<p>c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent 3 = Souvent 4 = Quelquefois 5 = Rarement 6 = Jamais</p>
<p>d. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent 3 = Souvent 4 = Quelquefois 5 = Rarement 6 = Jamais</p>
<p>e. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent 3 = Souvent 4 = Quelquefois 5 = Rarement 6 = Jamais</p>
<p>f. Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent 3 = Souvent 4 = Quelquefois 5 = Rarement 6 = Jamais</p>
<p>g. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?</p>	<p>1 = En permanence 2 = Très souvent</p>

	<p>3 = Souvent  4 = Quelquefois  5 = Rarement  6 = Jamais</p>
h. Vous vous êtes senti(e) bien dans votre peau ?	<p>1 = En permanence  2 = Très souvent  3 = Souvent  4 = Quelquefois  5 = Rarement  6 = Jamais</p>
i. Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	<p>1 = En permanence  2 = Très souvent  3 = Souvent  4 = Quelquefois  5 = Rarement  6 = Jamais</p>
10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie sociale ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?	<p>1 = En permanence  2 = Une bonne partie du temps  3 = De temps en temps  4 = Rarement  5 = Jamais</p>
11. Indiquez, pour chacune des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont VRAIES ou FAUSSES dans votre cas	
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	<p>1 = Totalement vraie  2 = Plutôt vraie  3 = Je ne sais pas  4 = Plutôt fausse  5 = Totalement fausse</p>
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	<p>1 = Totalement vraie  2 = Plutôt vraie  3 = Je ne sais pas  4 = Plutôt fausse  5 = Totalement fausse</p>
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	<p>1 = Totalement vraie  2 = Plutôt vraie  3 = Je ne sais pas  4 = Plutôt fausse  5 = Totalement fausse</p>
d. Je suis en parfaite santé	<p>1 = Totalement vraie  2 = Plutôt vraie</p>

	3 = Je ne sais pas 4 = Plutôt fausse 5 = Totalement fausse
--	--