

	Protocole (Hors loi Jardé)	Code : 20FRM0518
	GANASH	Version : A
	V1.0 du 19/01/2021	Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 1 sur 11

Acronyme de l'étude	GANASH	
Titre de l'étude	Etude de cohorte NASH en Centre Hospitalier Général	
Promoteur/Responsable de traitement	Adresse :	Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 avenue de Verdun, 94010 Créteil
	Téléphone :	01 45 17 50 00
	Contact	
	Nom, prénom :	Mme ESTEVES Vanessa
	Téléphone :	01 57 02 20 30
	Mail :	vanessa.esteves@chicreteil.fr
Responsable scientifique	Nom, prénom :	GARIOUD, Armand
	Service et adresse	Service d'HGE Centre Hospitalier de Villeneuve-St-Georges 40, allée de la Source 94195 Villeneuve-St-Georges cedex
	Téléphone :	01 43 86 21 84
	Mail :	armand.garioud@chiv.fr
Mise en œuvre du traitement	Nom:	Dr Camille JUNG
	Service et adresse	CRC CHI Créteil 40 Avenue de Verdun, 94010 Créteil
	Téléphone :	01 57 02 22 68
	Mail :	camille.jung@chicreteil.fr
Coordination	Structure	Centre de Recherche Clinique (CRC)
	Adresse	40 avenue de Verdun 94000 Créteil
ARC coordinateur	Nom, prénom :	ISSA Amelle
	Téléphone :	01 57 02 26 32
	Mail :	Amelle.issa@chicreteil.fr
Analyses statistiques	Nom, prénom :	Dr Camille JUNG
	Adresse	CRC CHI Créteil 40 Avenue de Verdun, 94010 Créteil
	Téléphone :	01 57 02 22 68
	Mail :	camille.jung@chicreteil.fr
Délégué à la protection des données	Structure	DPO consulting
	Mail :	dpo@chicreteil.fr

	Protocole (Hors loi Jardé)	Code : 20FRM0518
	GANASH	Version : A
	V1.0 du 19/01/2021	Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 2 sur 11

Sommaire

1.	PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE.....	3
2.	ABREVIATIONS	4
3.	RESUME DU PROJET	5
4.	JUSTIFICATION ET CONTEXTE DE LA RECHERCHE.....	7
4.1.	ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES RELATIVES AU DOMAINE CONCERNE	7
4.2.	DESCRIPTION DU OU DES ELEMENTS SUR LESQUELS PORTE LA RECHERCHE	7
4.3.	RESULTATS ATTENDUS ET PERSPECTIVES / HYPOTHESES/ JUSTIFICATION DE L'INTERET PUBLIC....	7
5.	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	7
5.1.	OBJECTIF PRINCIPAL	7
5.2.	OBJECTIFS SECONDAIRES	7
5.3.	TYPE D'ETUDE.....	8
5.4.	CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL.....	8
5.5.	CRITERE(S) D'EVALUATION SECONDAIRE(S)	8
6.	POPULATION ETUDIEE	8
6.1.	CRITERES D'INCLUSION	8
6.2.	CRITERES DE NON INCLUSION	8
7.	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	8
8.	CALENDRIER DE REALISATION DE L'ETUDE ET DE COMMUNICATION DES RESULTATS.....	8
9.	GESTION DES DONNEES.....	9
9.1.	DONNEES RECUEILLIES.....	9
9.2.	SOURCES DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL ET CIRCUIT DES DONNEES	9
9.3.	CONFIDENTIALITE	9
9.4.	ARCHIVAGE	9
10.	TAILLE DE LA POPULATION ETUDIEE ET ASPECTS STATISTIQUES	9
10.1.	TAILLE DE LA POPULATION ETUDIEE	9
10.2.	ANALYSES STATISTIQUES.....	9
11.	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	10
11.1.	OBLIGATIONS LEGALES	10
11.2.	MODALITES D'INFORMATION DE LA POPULATION CONCERNEE	10
11.3.	DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUE ET LIBERTE	10
11.4.	DEMANDE D'AVIS AU COMITE D'ETHIQUE	10
12.	REGLES DE PUBLICATION.....	10
12.1.	COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	10
12.2.	CESSION DES DONNEES.....	10
13.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	11

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 3 sur 11

1. Page de signature du protocole

Acronyme de l'étude	GANASH
Titre de l'étude	Etude de cohorte NASH en Centre Hospitalier Général

Promoteur		
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 avenue de Verdun 94000 CRETEIL	Nom	Mme Catherine VAUCONSANT
	A Créteil, le	
	Signature :	

Investigateur coordonnateur		
Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint-Georges 40 Allée de la Source 94190 Villeneuve-Saint-Georges	Nom	GARIOUD Armand
	A Créteil, le	
	Signature :	

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 4 sur 11

2. Abréviations

NASH	Stéato-hépatite non alcoolique
CHG	Centre Hospitalier Général
ANGH	Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux

	Protocole (Hors loi Jardé)	Code : 20FRM0518
	GANASH	Version : A
	V1.0 du 19/01/2021	Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 5 sur 11

3. Résumé du projet

Titre <i>(le titre de votre étude sera rendu public)</i>		Etude de cohorte NASH en Centre Hospitalier Général (CHG)
Titre court / acronyme <i>(le titre de votre étude sera rendu public)</i>		NASH en CHG
Equipe(s) projet	Nombre d'équipes associées à l'étude, recherche ou évaluation* :	42 investigateurs répartis sur 37 centres hospitaliers généraux différents
	Nom, titre et fonction du responsable de l'équipe coordinatrice :	Camille JUNG Centre de Recherche Clinique Délégation de Recherche Clinique et d'Innovation Centre de Ressources Biologiques
Contexte de l'étude, recherche ou évaluation		A ce jour, il n'existe aucune donnée sur la prise en charge des malades atteints de NASH dans les centres hospitaliers non tertiaires Français. C'est ce qui motive la réalisation de cette recherche.
Objectifs principal et secondaires		Description de la population NASH dans les CHG (clinique, biologie, modes de diagnostic, évaluation de la fibrose, prise en charge) Facteurs prédictifs d'amélioration de la biologie, de la fibrose à 1 an.
Préciser en quelques lignes la justification d'intérêt public de l'étude, la recherche ou l'évaluation		Evaluation descriptive plus fine des patients atteints de la NASH Evaluation de l'efficacité des prises en charge (dont les traitements pharmacologiques) sur la biologie, la fibrose hépatique et la survenue d'événements dont le décès (de causes hépatologiques ou non hépatologiques).
Type d'étude (cohorte rétrospective, cas témoin...)		Cohorte prospective avec données recueillies en rétrospectif et prospectif
Population concernée (critères d'inclusion et de non inclusion)		Patients vus en consultation diagnostiqués et pris en charge pour une stéatohépatite non alcoolique (NASH)
Taille de la population d'étude		<u>Rétro-prospectif :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Objectif du nombre de patients inclus : 1000 • Période d'inclusion : 12 mois pouvant être étendu à 18 mois si objectif des 1000 patients inclus non atteint • Période de diagnostic : possible jusqu'à 12 mois avant l'inclusion. • Durée du suivi après le diagnostic : 12 mois • Durée totale de la recherche : 36 mois voire 42 mois si extension de la période d'inclusion.
Information individuelle des patients prévue		<ul style="list-style-type: none"> • Oui
Si demande de dérogation à l'information des patients, expliquer ci-contre en quelques mots et détailler		Non applicable

	Protocole (Hors loi Jardé)	Code : 20FRM0518
	GANASH	Version : A
	V1.0 du 19/01/2021	Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 6 sur 11

la justification dans le protocole	
Origine des données de santé à caractère personnel (source(s) utilisées)	Dossier médical (papier ou électronique) selon le mode de fonctionnement de chaque centre.
Mode de recueil des données à caractère personnel (papier, électronique...) et lieu d'hébergement de la base de données**	CRF électronique. Les données seront hébergées sur les serveurs OVHcloud en France.
Méthode et critères d'appariement le cas échéant	Non applicable
Circuit des données à caractère personnel et modalité de protection de leur confidentialité***	Les données sont recueillies par les investigateurs des centres participants sur un CRF électronique agréé. Aucune donnée identifiante ne sera recueillie. Seules les données médicales seront recueillies pour les besoins de la recherche.
Principales variables et méthode d'analyse des données	Données cliniques: poids, âge, sexe, antécédents, FDR cardiovasculaires, événements dont décès Données biologiques : bilan hépatique, métabolique, fonction hépatique, tests non invasifs de fibrose hépatique Données morphologiques : échographie, fibroscan, biopsie hépatique si faite Prise en charge : bilans complémentaires annexes Traitements : règles hygiéno-diététiques et leur mise en œuvre (diététicien, nutritionniste etc) , médicaments Analyse descriptive simple et comparative
Calendrier et organisation de l'étude, recherche ou évaluation****	Inclusion pendant 12 mois (1 ^{er} semestre 2021 – 1 ^{er} semestre 2022) avec extension possible à 18 mois (2 ^{ème} semestre 2022). Analyse de suivi à 1 an (1 ^{er} semestre 2022 à 1 ^{er} semestre 2023 voire à 2 ^{ème} semestre 2023 si extension de la période d'inclusion)
Transparence des résultats (Indiquer si une communication des résultats est prévue et, si oui, par quels moyens et dans quel délai)****	Anonymisation des données Passage en comité d'éthique (CHIC) Présentation des résultats en congrès scientifiques nationaux et internationaux. Publication dans une revue scientifique à comité de lecture

* Détailler dans le protocole, pour chaque équipe, le nom et fonction des personnes participant à l'étude

** Joindre le cas échéant en fin de protocole le(s) supports utilisé(s) pour le recueil des données à caractère personnel

*** Attribution d'un code individuel : préciser la structure alphanumérique du code (par exemple : nom du centre numéro d'ordre), utilisation d'une ou plusieurs tables de correspondance (conservation dans les centres investigateurs ou centralisation), localisation de ces tables et durée de conservation..., sécurisation des échanges.

**** Si plusieurs équipes sont associées à l'étude, recherche ou évaluation, précisez le rôle de chacune.

***** S'agissant du SNDS, la publication des résultats est une obligation légale. Indiquer alors si un délai de publication est demandé dans le cas d'un besoin de confidentialité justifié.

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 7 sur 11

4. Justification et contexte de la recherche

4.1. Etat actuel des connaissances relatives au domaine concerné

En France, la cohorte 'Constances' évalue la prévalence de la NASH à 18,2% de la population française dont 2,6% avec une maladie hépatique grave. Ces chiffres sont élevés et il s'agit d'une thématique étroitement liée à l'activité quotidienne en CHG. La NASH est associée au syndrome dysmétabolique et son pronostic est lié au développement de la fibrose hépatique qui évolue vers la cirrhose avec une augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire. Seule la modification des règles hygiéno-diététiques améliore le pronostic global et hépatique de ces patients et l'effet des différentes thérapeutiques médicamenteuses actuelles reste débattu.

A ce jour, il n'existe aucune donnée sur la prise en charge des malades atteints de NASH dans les centres hospitaliers non tertiaires Français. C'est ce qui motive la réalisation de cette recherche.

4.2. Description du ou des éléments sur lesquels porte la recherche

Données cliniques (anamnèse et examen physique), biologiques, morphologiques (échographie)

Données d'évaluation de la fibrose hépatique : marqueurs non invasifs dont fibroscan, biopsie hépatique mais celle-ci n'est pas obligatoire.

Données de prise en charge de la maladie : bilans annexes et dépistage des comorbidités

Données de prise en charge non médicamenteuse et médicamenteuse.

Comparaison entre l'inclusion et à 1 an des différents paramètres pré-cités évalués dans cette cohorte de patients.

4.3. Résultats attendus et perspectives / Hypothèses/ Justification de l'intérêt public

- Vérifier si la prise en charge de la NASH en CHG ne diffère pas des recommandations françaises.
- Vérifier si les caractéristiques de la NASH en CHG ne diffèrent pas des principales cohortes nationales et internationales.
- Identifier d'éventuels facteurs pronostiques à 1 an.

5. Objectifs de la recherche

5.1. Objectif principal

- Déterminer la prise en charge des patients atteints de NASH suivis en CHG.
- Déterminer les caractéristiques cliniques biologiques et morphologiques des patients NASH suivis en CHG.

5.2. Objectifs secondaires

- Comparaison des caractéristiques cliniques des patients NASH suivis en CHG par rapport à d'autres cohortes nationales/internationales
- Comparaison de la prise en charge des patients atteints de NASH en CHG par rapport aux recommandations de bonne pratique françaises.
- Identification des facteurs prédictifs d'amélioration de la fibrose hépatique, de la biologie.
- Identification des facteurs pronostiques (survenue d'événements hépatiques ou non dont le décès) à 1an.

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 8 sur 11

5.3. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétro-prospective multicentrique.

5.4. Critère d'évaluation principal

Analyse simple et descriptive des différents items clinico-biologique et morphologiques renseignés

5.5. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

- Facteurs prédictifs à 1 an d'amélioration clinico-biologique
- Facteurs prédictifs à 1 an d'amélioration de la fibrose hépatique
- Facteurs pronostics à 1 an (mortalité, événements dont événements cardiovasculaires)

6. Population étudiée

6.1. Critères d'inclusion

- Tout patient pour lequel vient d'être débuté le suivi après un diagnostic de NASH.
- Tout patient avec suivi débuté en consultation avec un diagnostic de NASH datant au maximum d'un an avant l'inclusion.

6.2. Critères de non inclusion

Tout autre patient n'ayant pas les critères habituels de NASH.

7. Déroulement de la recherche

Recueil des données clinique et biologique lors du diagnostic de NASH et dans l'année qui suit.

Il sera envoyé à chaque investigateur le matériel nécessaire à la bonne réalisation de cette étude, à savoir les liens électroniques des différents questionnaires (inclusion, suivi à 1an) afin de saisir les données relatives à chaque patient inclus mais aussi les formulaires d'informations/consentement à remettre à chaque patient inclus dans l'étude.

Chaque investigateur inclura après avoir informé et avoir eu l'accord du patient répondant aux critères d'éligibilité. Il répondra aux différents items demandés sur un questionnaire anonymisé en ligne sur site sécurisé.

Les éléments cliniques/biologiques/morphologiques choisis ainsi que la prise en charge décidée par chaque investigateur dans l'année suivant l'inclusion sont laissés à sa libre appréciation. Au bout d'un an de suivi, il sera demandé à chaque investigateur de remplir un nouveau questionnaire électronique de suivi à 1 an dans les mêmes conditions que le questionnaire d'inclusion (anonymisation, sécurité des données).

8. Calendrier de réalisation de l'étude et de communication des résultats

Période totale de collecte des données	1 ^{er} semestre 2020 à 1 ^{er} semestre 2023 voire 2 ^{ème} semestre 2023 si extension de la période d'inclusion.
Date estimée d'analyse des données	Décembre 2023
Date estimée de publication des résultats	Juin 2024

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 9 sur 11

9. Gestion des données

9.1. Données recueillies

Pour chaque sujet inclus, les données suivantes seront colligées :

- Cliniques (interrogatoire, examen physique)
- Biologiques (biologie simple et marqueurs non invasifs de la fibrose si faits)
- Morphologiques (échographie, fibroscan)
- Histologiques (biopsie hépatique si faite)
- Bilans annexes : consultations cardiologique, diabéto, recherche de SAS, dépistages
- Traitements : règles hygiéno-diététiques, recours à diététicien/nutritionniste, médicaments

Le recueil est prospectif et la période de recueil est d'une année.

9.2. Sources des données à caractère personnel et circuit des données

Les données cliniques seront celles notifiées dans le cahier d'observation médicale établi en consultation. Les données biologiques et morphologiques seront celles établies suite à la prescription d'examens faite par chaque investigateur. Celles-ci n'étant pas protocolisées, elles peuvent tout aussi bien être faites en laboratoire de ville, en centre spécialisé ou au sein du centre inclueur.

Les données sont recueillies par voie électronique par chaque investigateur. Les données seront hébergées par l'hébergeur OVHcloud situé en France. L'analyse sera faite par l'équipe du CRC du CHI de Créteil. Aucune donnée ne sera transférée en dehors de l'Europe.

9.3. Confidentialité

Chaque patiente se verra attribuer un numéro d'identification composé du n° de centre et du n° de patient. Si un code individuel est attribué, préciser la structure alphanumérique du code (par exemple : nom du centre, numéro d'ordre), utilisation d'une ou plusieurs tables de correspondance (conservation dans les centres ou centralisation), localisation de ces tables et durée de conservation..., sécurisation des échanges.

9.4. Archivage

Les documents relatifs à la recherche seront archivés pour une durée de 2 ans après la dernière publication.

10. Taille de la population étudiée et aspects statistiques

10.1. Taille de la population étudiée

Il est prévu d'inclure 1000 patients dans cette cohorte.

Si cet objectif n'est pas atteint au terme de la période d'inclusion de 12 mois, celle-ci pourra être étendue à 18 mois.

10.2. Analyses statistiques

Analyse comparative des données descriptives avec les données de la littérature

Analyse comparative des données avec les règles de bonne pratique de prise en charge de la NASH.

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 10 sur 11

Analyse statistique comparative avec test de Kaplan-Meyer et chi2 (suivi à 1an versus inclusion), pour dégager des facteurs prédictifs d'amélioration et pronostiques.

11. Aspects éthiques et légaux

11.1. Obligations légales

Le responsable du traitement des données et les personnes qui dirigent et surveillent la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec les lois en vigueur.

11.2. Modalités d'information de la population concernée

Décrire les modalités d'information, individuelles ou collectives, définies pour cette recherche ou détailler la justification pour déroger à l'information.

11.3. Démarches relatives à la réglementation informatique et liberté

Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 004

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 » (MR-004 modifiée). Le promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence »

11.4. Demande d'avis au Comité d'Ethique

Un avis éthique a été sollicité auprès du Comité d'éthique du CHI de Créteil.

12. Règles de publication

12.1. Communications scientifiques

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable du promoteur.

Les résultats principaux de cette étude seront soumis pour sélection à des congrès nationaux (JFHOD et AFEF) et internationaux (AASLD, EASL).

Les résultats principaux de cette étude seront publiés dans une revue internationale en anglais à comité de lecture

12.2. Cession des données

Le CHI de Créteil est propriétaire des données.

Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

	Protocole (Hors loi Jardé) GANASH V1.0 du 19/01/2021	Code : 20FRM0518
		Version : A
		Application: 03/04/2020 Dernière révision :
		Page 11 sur 11

13. Références bibliographiques

Nabi O, Lacombe K et al. Etudes NASH-CO Résultats de la cohorte 'Constances' – AFEF 2018-2019

Garioud A, Baron A et al. La NASH en CHG: Résultats d'une enquête de pratique nationale
- AFEF 2020

Boursier J. NASH. Recommandations EASL. Post'U JFHOD 2019.