

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE PORTANT SUR LES GÈNES *ENPP1* ET *ABCC6*

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

____/____/_____
J J M M M A A A A

- 1. Introduction :** vous êtes invité(e) à participer à une étude de recherche car votre médecin souhaite vous faire passer un test afin de détecter d'éventuels changements, également appelés mutations ou variantes, affectant le gène *ENPP1* et/ou le gène *ABCC6*. Les changements affectant le gène *ENPP1* peuvent provoquer une déficience en ectonucléotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 (*ENPP1*), une maladie que l'on appelle calcification artérielle généralisée infantile de type 1 (GACI) chez le nourrisson et/ou rachitisme hypophosphatémique autosomique récessif de type 2 (ARHR2) chez l'enfant et l'adulte. Les changements affectant le gène *ABCC6* peuvent provoquer une déficience en membre 6 de la sous-famille C des transporteurs ABC (*ABCC6*), une maladie que l'on appelle GACI de type 2 chez le nourrisson. C'est à vous de décider si vous souhaitez ou non passer le test génétique ; en d'autres termes, ce test est entièrement volontaire.

Ce test génétique examinera vos informations génétiques au niveau du gène *ENPP1* et/ou du gène *ABCC6* afin de détecter d'éventuels changements susceptibles d'expliquer votre maladie, celle de votre enfant ou celle de votre fœtus. Ce test peut également déterminer si vous êtes porteur/porteuse d'un changement affectant l'un de ces gènes. Les personnes porteuses ne sont généralement pas atteintes de la maladie concernée.

Notre corps est composé de nombreuses cellules. Presque toutes ces cellules contiennent des informations génétiques appelées acide désoxyribonucléique, ou ADN, qui disent à notre corps comment il doit fonctionner. Chacun d'entre nous porte des changements ou des variations qui affectent nos informations génétiques, et ces changements peuvent parfois entraîner des dysfonctionnements de notre corps. À l'heure actuelle, certains changements génétiques pouvant provoquer des maladies sont connus, mais on ne sait pas tout à leur sujet.

Dans le cadre de ce document, « vous » peut se rapporter à vous, votre enfant ou votre fœtus, en fonction de la situation.

- 2. Objectif d'un test génétique :** ce test génétique est réalisé afin d'examiner vos informations génétiques, ou ADN, à l'aide de méthodes de laboratoire destinées à déterminer si la maladie (affection ou syndrome) génétique dont vous êtes atteint(e) ou dont votre fœtus ou un membre de votre famille est atteint est due à des changements affectant votre ADN. En ce qui concerne ce test, votre prestataire de santé vous a expliqué qu'il est recommandé dans le cadre de la GACI ou de l'ARHR2 de réaliser un test génétique portant sur le gène *ENPP1* et/ou le gène *ABCC6*.

La GACI se caractérise par un nombre important de calcifications (dépôts de calcium) ainsi qu'un rétrécissement des artères dans tout le corps, y compris celles du cœur. Une tension artérielle élevée et une insuffisance cardiaque sont fréquemment observées chez les fœtus et nourrissons atteints de GACI. Des calcifications peuvent également apparaître dans d'autres parties du corps, comme les articulations et les reins. La GACI est fréquemment mortelle avant la naissance ou au

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE PORTANT SUR LES GÈNES *ENPP1* ET *ABCC6*

cours des six premiers mois après la naissance. Le décès est généralement causé par une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les six premiers mois de vie sont considérés comme une période critique pour les patients atteints de GACI ; environ la moitié des nourrissons atteints de cette affection ne survivent pas au-delà de cette période. Le taux de décès diminue toutefois considérablement chez les patients qui survivent au-delà de 6 mois.

Les individus qui survivent à la période critique de la GACI et présentent des changements affectant le gène *ENPP1* peuvent par la suite développer un ARHR2. Chez les individus atteints de cette maladie, les os ne se développent pas de la manière attendue, et ils peuvent présenter des jambes arquées et d'autres problèmes liés à la croissance osseuse, notamment une petite taille. Des douleurs dans les os et les articulations peuvent également être présentes. Cependant, les individus atteints d'ARHR2 n'ont pas tous présenté en tant que nourrissons les symptômes de GACI décrits précédemment.

Les individus qui survivent à la période critique de la GACI et présentent des changements affectant le gène *ABCC6* peuvent par la suite développer un pseudoxanthome élastique (PXE). Le PXE se caractérise par l'accumulation de calcium et d'autres minéraux (minéralisation) dans les fibres élastiques, qui font partie du tissu conjonctif (le tissu qui lie les autres types de tissus). Ce test génétique n'est cependant pas conçu pour les patients atteints de PXE.

La GACI et l'ARHR2 sont des maladies génétiques rares, on ignore donc combien de personnes exactement sont atteintes de ces maladies. On estime toutefois que le risque pour la population générale de développer une GACI est d'environ 1 sur 400 000. Cela signifie qu'une personne sur 400 000 sera atteinte de GACI. On ignore quel est le taux de survenue de l'ARHR2 dans la population générale. Les chercheurs essaient actuellement de comprendre quel est le nombre de personnes atteintes de ces maladies et à quelle fréquence elles surviennent.

Le promoteur de cette recherche de recherche est Inozyme Pharma. Inozyme est une société de biotechnologie qui développe actuellement un traitement potentiel pour la déficience en ectonucléotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 (*ENPP1*) et la déficience en membre 6 de la sous-famille C des transporteurs ABC (*ABCC6*). Elle a engagé PreventionGenetics, LLC, un laboratoire génétique, pour réaliser le test génétique. PreventionGenetics ne discute pas du processus de test ni des résultats du test avec les patients. PreventionGenetics peut discuter des résultats avec le prestataire de santé ayant prescrit le test.

Cette recherche a pour objectif d'identifier les prestataires de santé dont les patients présentent une déficience en *ENPP1* ou *ABCC6* et de leur fournir des informations susceptibles d'aider leurs patients.

3. **Procédures de recherche** : si vous acceptez de participer, Inozyme obtiendra les résultats du test génétique du laboratoire réalisant le test. Le laboratoire veillera à ce qu'Inozyme ne reçoive aucune information susceptible de vous identifier, comme votre nom, vos coordonnées ou votre date de

Formulaire de consentement éclairé

Version du 14 mai 2018

Page 2 sur 9

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

_____/_____/_____
J J M M M A A A A

VEUILLEZ ENVOYER TOUTES LES PAGES DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AU
LABORATOIRE AVEC L'ÉCHANTILLON

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE PORTANT SUR LES GÈNES *ENPP1* ET *ABCC6*

naissance. Lorsque les identifiants sont retirés des informations et remplacés par un code unique, les informations sont appelées des « *Données désidentifiées* » (De-identified Data) aux États-Unis. Ces informations sont appelées « *Données pseudonymisées* » (Pseudonymized Data) en Union européenne, car il existe toujours un moyen d'établir un lien entre vous et vos résultats. En Union européenne, les données pseudonymisées sont protégées de la même manière que toutes les autres données personnelles. En outre, dans le contexte de la recherche, les informations concernant votre prestataire de santé seront communiquées à Inozyme.

Si votre test est positif, Inozyme indiquera à votre médecin quels sont les études portant sur l'histoire naturelle de la maladie, les registres et les essais cliniques à votre disposition. Votre médecin décidera ensuite s'il convient de vous fournir ces informations. Si vous participez, Inozyme prendra également en charge les frais liés à la réalisation du test, à l'expédition de l'échantillon et à l'analyse génétique. Inozyme n'assurera pas le paiement de la consultation visant à parler de ce test avec votre prestataire de santé ou tout autre professionnel de santé. Inozyme ne prendra pas non plus en charge les procédures visant à recueillir un échantillon pour le test. Veuillez vous adresser à votre médecin si vous avez des questions concernant les frais liés à toute partie de ce test.

Votre participation durera tant qu'Inozyme continuera de fournir des informations concernant les études de recherche potentielles à votre médecin.

4. Les risques associés à cette recherche sont une violation de l'obligation de confidentialité.
5. Les bénéfices associés à cette étude sont que vous pourriez découvrir des études de recherche qui vous intéressent.
6. **Accès aux résultats du test** : les individus ou agences suivants auront accès aux résultats de votre test génétique :
 - i. vous ou votre tuteur légal ;
 - ii. toute personne que vous ou votre tuteur légal aurez spécifiquement autorisée ;
 - iii. votre prestataire de santé prescrivant le test ou tout agent autorisé ou employé du prestataire de santé, s'il/elle est autorisé(e) à obtenir les résultats, vous prodiguer des soins, un traitement ou des conseils, et qu'il est nécessaire qu'il/elle ait connaissance de ces informations pour vous prodiguer des soins, un traitement ou des conseils ou pour les améliorer ;
 - iv. l'hôpital ou le prestataire de santé à des fins d'assurance qualité ;
 - v. les agences de santé fédérales, étatiques ou nationales, si elles y sont autorisées ; et
 - vi. le laboratoire réalisant le test, PreventionGenetics, LLC.
 - vii. Inozyme recevra chaque mois de la part du laboratoire un courrier électronique contenant vos résultats.
7. **Confidentialité** : toutes les mesures raisonnables seront prises pour préserver la confidentialité de vos résultats. PreventionGenetics et Inozyme ont pris des mesures pour assurer leur conformité vis-

Formulaire de consentement éclairé

Version du 14 mai 2018

Page 3 sur 9

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

____/____/_____
J J M M M A A A A

VEUILLEZ ENVOYER TOUTES LES PAGES DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AU
LABORATOIRE AVEC L'ÉCHANTILLON

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE
PORTANT SUR LES GÈNES ENPP1 ET ABCC6**

à-vis de la Loi sur la responsabilité et la portabilité des assurances santé (Health Information Portability and Accountability Act, HIPAA) aux États-Unis et du Règlement général sur la protection des données (RGPD) en Union européenne (UE)

8. **Retrait de votre consentement** : votre participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de retirer votre consentement autorisant Inozyme à obtenir les résultats de votre test génétique. Si vous souhaitez retirer votre consentement, veuillez en informer votre prestataire de santé. Cependant, une fois que les résultats du test génétique auront été communiqués à Inozyme, aucun lien n'existera entre vos résultats et votre nom, et il sera donc impossible d'honorer votre demande de retrait de votre consentement. Vous ne subirez aucune pénalité et ne perdrez aucun bénéfice si vous ne souhaitez pas participer ou si vous souhaitez retirer votre consentement. Plus précisément, votre décision de ne pas participer à ce programme ou de retirer votre consentement n'affectera pas votre capacité à passer le test génétique. Vous ne recevrez cependant pas de test génétique gratuitement si vous décidez de ne pas signer ce formulaire de consentement. Le fait de ne pas participer à ce programme ou de retirer votre consentement n'affectera pas votre capacité à passer un test génétique en général ; il ne sera toutefois pas réalisé gratuitement dans le cadre de ce programme.

9. **Questions** : si vous avez des questions, des préoccupations ou des plaintes, ou si vous estimez que cette recherche vous a causé un préjudice ou vous a rendu(e) malade, veuillez vous adresser au prestataire de santé ayant prescrit le test génétique. Cette recherche est supervisée par un Comité de protection des personnes (« CPP »). Un CPP est un groupe de personnes chargées de réaliser un examen indépendant des études de recherche. Vous pouvez consulter les membres du CPP au (800) 232-9570 ou à l'adresse info@neirb.com si :

- vous avez des questions, des préoccupations ou des plaintes auxquelles l'équipe de recherche n'a pas répondu ;
- vous n'obtenez pas de réponses de la part de l'équipe de recherche ;
- vous ne parvenez pas à joindre l'équipe de recherche ;
- vous voulez consulter quelqu'un d'autre au sujet de la recherche ;
- vous avez des questions sur vos droits en tant que sujet de recherche.

10. **Consentement** : je consens par les présentes à participer au test décrit ci-dessus. En signant ce formulaire de consentement, je reconnais que :

- J'ai reçu, lu et compris l'explication écrite qui précède concernant cette recherche et qu'elle m'a été expliquée oralement par mon prestataire de santé.
- Je comprends que je peux annuler mon consentement à tout moment, sans que cela n'affecte mes soins médicaux et sans avoir à me justifier. Si je décide de retirer mon consentement, je comprends que je dois en informer le prestataire de santé ayant prescrit le test.
- Je comprends que le laboratoire ne fournira que mes résultats (et non pas mon nom ni aucune autre information susceptible de m'identifier) ainsi que le nom et les coordonnées de mon

Formulaire de consentement éclairé

Version du 14 mai 2018

Page 4 sur 9

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

_____/_____/_____
J J M M M A A A A

VEUILLEZ ENVOYER TOUTES LES PAGES DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AU
LABORATOIRE AVEC L'ÉCHANTILLON

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE PORTANT SUR LES GÈNES *ENPP1* ET *ABCC6*

prestataire de santé à Inozyme, afin de permettre à Inozyme de contacter le prestataire de santé ayant prescrit le test afin de lui communiquer des informations susceptibles de m'intéresser, notamment, mais sans s'y limiter, concernant des études portant sur l'histoire naturelle de la maladie, des registres et des essais cliniques. Je comprends cependant que mon prestataire de santé n'est pas obligé(e) de me fournir ces informations, et que je ne suis pas obligé(e) de participer à l'une ou plusieurs de ces options.

Pour les individus situés en Union européenne (UE) uniquement

- 1) Le promoteur de cette étude, Inozyme Pharma Inc., 700 Technology Square, Cambridge, MA 02139, États-Unis, est le « *contrôleur* » de mes données personnelles dans la mesure où elles sont recueillies et utilisées aux fins de cette recherche. En tant que contrôleur de mes données personnelles, le promoteur sera légalement responsable du devenir de mes données.
- 2) Des mesures seront prises pour préserver la confidentialité de mes données personnelles et pour éviter qu'elles soient en réalité divulguées au promoteur. Pour ce faire, mes données personnelles seront codées ou « *pseudonymisées* », et aucune information identifiable me concernant ne sera divulguée au promoteur.
- 3) Mes données pseudonymisées seront :
 - utilisées uniquement aux fins de réalisation de la recherche telle que décrite dans ce formulaire de consentement. **Pour ce faire, le promoteur se fonde sur mon consentement explicite à l'utilisation de mes données ;**
 - communiquées aux destinataires des données décrits à la section 6 de ce formulaire de consentement. Certains de ces destinataires des données se situent dans des pays autres que mon pays de résidence, tels que les États-Unis, dans lesquels les lois applicables pourraient fournir un différent niveau de confidentialité et de protection des données que celui fourni par les lois de mon pays de résidence. **Je consens par les présentes à ces transferts de données ;** et
 - conservées pendant une durée maximale de 2 ans après l'arrêt du programme de test génétique ou l'arrêt de tous les programmes de développement ciblant les déficiences en *ENPP1* ou *ABCC6*, la date ultérieure prévalant, afin de rendre possible d'établir le lien entre mes données et mon identité à l'avenir.
- 4) Je peux exercer certains droits concernant la protection des données. En particulier, j'ai :
 - le droit de retirer mon consentement au recueil, à l'utilisation et à la divulgation de mes données. Dans ce cas, aucune nouvelle donnée me concernant ne sera recueillie aux fins de la recherche. Les données déjà recueillies continueront cependant d'être utilisées afin de garantir l'intégrité de la recherche ;

Formulaire de consentement éclairé

Version du 14 mai 2018

Page 5 sur 9

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

____/____/____
J J M M M A A A A

VEUILLEZ ENVOYER TOUTES LES PAGES DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AU
LABORATOIRE AVEC L'ÉCHANTILLON

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE
PORTANT SUR LES GÈNES ENPP1 ET ABCC6**

- le droit d'accéder, de rectifier et de supprimer mes données personnelles, dans la mesure des limites prévues par la loi. Si je souhaite retirer mon consentement ou exercer mes droits, je peux contacter mon médecin/prestataire de santé, qui peut transmettre ma demande au promoteur si nécessaire ; et
- le droit de présenter une plainte auprès de l'autorité responsable de la confidentialité et de la protection des données dans mon pays de résidence si j'ai des préoccupations concernant le recueil et l'utilisation de mes données personnelles. Une liste de ces autorités pour chaque pays membre de l'Union européenne est disponible ici : http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/structure/data-protection-authorities/index_en.htm

EN COCHANT CETTE CASE, JE CONFIRME QUE JE COMPRENDS LES INFORMATIONS CI-DESSUS ET JE DONNE MON CONSENTEMENT AU RECUEIL ET À LA COMMUNICATION DE MES DONNÉES TEL QUE DÉCRIT DANS CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT, Y COMPRIS AUX TRANSFERTS DE MES DONNÉES VERS LES ÉTATS-UNIS.

11. Signatures

PATIENT(E)/PARENT/TUTEUR LÉGAL

Signature du/de la patient(e) ou parent ou tuteur
légal

Date

Nom en majuscules du/de la patient(e) ou parent
ou tuteur légal

S'il s'agit du tuteur légal, indiquer le lien avec le/la patient(e) : _____

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE
PORTANT SUR LES GÈNES ENPP1 ET ABCC6**

SIGNATURE DU MÉDECIN/PRESTATAIRE DE SANTÉ

En signant ce formulaire, je soussigné(e), _____ (nom du prestataire de santé ayant prescrit le test) reconnais que :

1. j'ai expliqué l'objectif du test génétique dans le cadre d'un test individuel, d'un test de dépistage du statut de porteur ou d'un test prénatal, de manière appropriée pour le cas de figure concerné. J'ai également expliqué les risques, les bénéfices et les limites des tests génétiques ainsi que les implications des résultats au/à la patient(e) ou parent ou tuteur légal. Je lui ai donné la possibilité de poser des questions, et j'ai répondu à toutes ses questions. Je lui ai fourni un exemplaire de ce document ;
2. je consens au recueil et à l'utilisation de mes coordonnées (y compris mon nom et mes données géographiques) par PreventionGenetics et par Inozyme, afin qu'Inozyme puisse me fournir des informations concernant ses programmes, notamment, mais sans s'y limiter, des études portant sur l'histoire naturelle de la maladie, des registres et des essais cliniques liés à la GACI et à l'ARHR2 que je pourrai choisir de communiquer ou non à mon/ma patient(e). Je ne fournirai aucune information identifiable concernant le/la patient(e) à Inozyme, et ne suis nullement obligé(e) de fournir les informations communiquées par Inozyme au/à la patient(e).

Si je suis un médecin/prestataire de santé situé en UE : je comprends que PreventionGenetics et Inozyme se situent aux États-Unis, où les lois applicables pourraient fournir un différent niveau de confidentialité et de protection des données que les lois de mon pays de résidence. **Je consens par les présentes à ces transferts de données.** Je peux retirer mon consentement en contactant PreventionGenetics et Inozyme ;

3. j'assume la responsabilité du caractère approprié du test requis. Je confirme que les critères d'éligibilité ont été remplis pour le cas de figure concerné ci-dessous :

Formulaire de consentement éclairé

Version du 14 mai 2018

Page 7 sur 9

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

____/____/____
J J M M M A A A A

VEUILLEZ ENVOYER TOUTES LES PAGES DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AU
LABORATOIRE AVEC L'ÉCHANTILLON

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE
PORTANT SUR LES GÈNES *ENPP1* ET *ABCC6***

- a. Un échantillon recueilli auprès d'un individu qui remplit tous les critères d'éligibilité appropriés pour la GACI ou l'ARHR2 indiqués ci-dessous :

Pour les individus chez qui on suspecte une GACI :	Pour les individus chez qui on suspecte un ARHR2 :
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Si un résultat est disponible pour le taux de pyrophosphate inorganique (PPi) plasmatique ou urinaire, ce résultat est inférieur à 50 % du taux normal. <input type="checkbox"/> L'individu présente des symptômes graves ou mettant en jeu le pronostic vital (tels qu'indiqués à la dernière ligne de la liste ci-dessous) au cours de ses 6 premiers mois de vie, et s'il/si elle est actuellement âgé(e) de plus de 6 mois, il/elle a présenté un pic de symptômes graves ou mettant en jeu le pronostic vital au cours de ses 6 premiers mois de vie. <input type="checkbox"/> L'individu présente ou a présenté des calcifications artérielles au cours de ses 6 premiers mois de vie, pour lesquelles une cause éventuelle de syndrome transfuseur-transfusé ou d'anémie drépanocytaire a été exclue. <input type="checkbox"/> L'individu présente ou a présenté une hypertension, des difficultés respiratoires, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde (IM) ou un retard de croissance staturo-pondérale (RCSP) au cours de ses 6 premiers mois de vie. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Si un résultat est disponible pour le taux de pyrophosphate inorganique (PPi) plasmatique ou urinaire, ce résultat est inférieur à 50 % du taux normal. <input type="checkbox"/> L'individu a reçu un diagnostic clinique de rachitisme, actuel ou passé. <input type="checkbox"/> Les causes de rachitisme autres que les mutations affectant le gène <i>ENPP1</i> ont été exclues, notamment, mais sans s'y limiter, la carence en vitamine D et les mutations génétiques affectant d'autres gènes connus pour provoquer le rachitisme, notamment les gènes <i>FGF23</i>, <i>PXE</i> et <i>DMP1</i>.

- b. Pour le dépistage du statut de porteur, l'une des conditions suivantes doit être remplie :

- L'individu a précédemment eu un enfant ou une grossesse avec un diagnostic clinique de GACI ou d'ARHR2 pour lequel aucun test génétique n'a été réalisé.

Formulaire de consentement éclairé

Version du 14 mai 2018

Page 8 sur 9

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

_____/_____/_____
J J M M M A A A A

VEUILLEZ ENVOYER TOUTES LES PAGES DE CE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ AU
LABORATOIRE AVEC L'ÉCHANTILLON

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE
PORTANT SUR LES GÈNES *ENPP1* ET *ABCC6***

OU

- On suspecte une GACI dans le cadre d'une grossesse en cours.
- c. Pour un test prénatal, appelez le responsable médical d'Inozyme ou son mandataire afin de discuter des informations indiquant une suspicion de GACI. Inozyme déterminera alors si un test génétique dans le cadre de ce programme gratuit est approprié et approuvé.

Signature du médecin/prestataire de santé ayant prescrit le test

Date

Nom en majuscules du médecin/prestataire de santé ayant prescrit le test

Nom du/de la patient(e) : _____ Date de naissance du/de la patient(e) :

____/____/_____
J J M M M A A A A