

## **E1 / E2 : Informations aux personnes pour la participation à la recherche scientifique médicale**

### **Un premier essai de Guanabenz dans Vanishing White Matter**

*Titre officiel : Une étude visant à explorer l'innocuité, la tolérance, le profil pharmacocinétique et l'efficacité potentielle du guanabenz chez les patients atteints de leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (VWM).*

#### **Introduction**

Cher Monsieur, Chère Madame,

Vous êtes invité à participer à une étude médico-scientifique. La participation est volontaire. La participation nécessite votre consentement écrit. Vous avez reçu cette lettre parce que vous avez un enfant, ou que vous êtes le tuteur légal d'un enfant, atteint d'une maladie appelée « leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche » (en abrégé « VWM »). Dans les deux cas, il sera référé à l'enfant comme «votre enfant».

Avant de décider si vous souhaitez participer à cette étude, vous recevrez une explication sur son contenu. Veuillez lire attentivement ces informations et demander à l'investigateur des explications si vous avez des questions. Vous pouvez également demander des informations complémentaires à l'expert indépendant mentionné à la fin de ce document. Vous pouvez également en discuter avec votre partenaire, vos amis ou votre famille. Des informations supplémentaires sur la participation à une étude peuvent être trouvées dans la brochure générale sur la recherche médicale ci-jointe (**Annexe A**).

#### **1. Informations générales**

Cette étude est menée par les centres médicaux de l'université d'Amsterdam (Amsterdam UMC), sur le site VU University Medical Center (VUmc), Pays-Bas. Le site Academic Medical Center (AMC) est un centre participant, et l'étude peut également y être réalisée. Pour cette étude, 20-30 jeunes enfants atteints de VWM de différents pays du nord-ouest de l'Europe (à une distance raisonnable d'Amsterdam, où des visites de contrôle auront lieu) sont nécessaires. Environ 3 enfants des Pays-Bas devraient y participer. Le Comité Central de Recherche sur des Sujets Humains (CCMO) a approuvé cette étude. Des informations générales sur l'évaluation de la recherche se trouvent dans la brochure générale sur la recherche médicale (**Annexe A**).

#### **2. Objectif de l'étude**

Le but de cette étude est d'étudier dans quelle mesure le médicament guanabenz est sûr et efficace pour le traitement de la VWM chez les jeunes enfants. L'étude évaluera également la pharmacocinétique du guanabenz (ce que le corps fait du médicament) lorsqu'il est administré à de jeunes enfants. Le guanabenz ne peut pas encore être prescrit pour la VWM par des médecins en dehors du champ de cette étude. L'effet du guanabenz sera étudié dans cette étude en comparant l'évolution de la maladie de patients traités avec du guanabenz avec des patients non traités dans le passé. Dans le cadre de cette étude, du sang et du liquide céphalo-rachidien (le liquide qui entoure le cerveau et la moelle

épinière) seront également collectés pour permettre une recherche de biomarqueurs des fluides corporels qui permettent de suivre l'évolution de la maladie.

### **3. Contexte de l'étude**

La VWM est un trouble cérébral grave qui affecte principalement les jeunes enfants. La maladie débute principalement avant l'âge de 6 ans. Les enfants perdent leur fonction motrice, deviennent dépendants du fauteuil roulant et décèdent souvent après quelques années. Aucun traitement n'est actuellement disponible.

À Amsterdam UMC, nous travaillons au développement d'un traitement. Le guanabenz est un médicament ancien et bien connu, utilisé depuis des décennies pour le traitement de l'hypertension artérielle. Il a été approuvé par la FDA, l'agence américaine des médicaments. Sur la base du fonctionnement du guanabenz, nous avons envisagé que cela pourrait être bénéfique dans VWM. Nous avons des souris de laboratoire atteintes de VWM et les avons donc traitées avec du guanabenz. Les résultats indiquent que le traitement à long terme à haute dose de guanabenz améliore la VWM chez ces souris et conduit à la fois à une amélioration importante de la fonction motrice et à une amélioration de la pathologie cérébrale. Parce que nous avons montré précédemment que le mécanisme de la maladie de la VWM et le mode d'action du guanabenz sont les mêmes chez les souris et les patients, nous nous attendons à ce qu'un traitement à long terme avec des doses élevées de guanabenz puisse également être bénéfique chez les patients atteints de VWM. Cependant, les souris sont différentes des humains et l'effet du guanabenz chez les humains atteints de VWM doit encore être étudié.

Étant donné que le guanabenz est utilisé depuis des années par les adultes pour le traitement de l'hypertension artérielle et qu'il s'est avéré sans danger pour cette population de patients, et que la recherche indique également que l'utilisation du guanabenz chez les adolescents souffrant d'hypertension artérielle est sûre, nous voulons traiter les enfants atteints de VWM avec du guanabenz.

La dose de guanabenz pour traiter l'hypertension artérielle est inférieure à la dose que nous avons utilisée pour traiter la VWM chez la souris. En termes d'effets secondaires, nous ne savons pas si les enfants tolèrent la dose de guanabenz nécessaire pour impacter leur maladie. Nous visons la dose la plus élevée individuellement tolérée pour chaque enfant de l'étude. L'effet secondaire le plus important de guanabenz est la somnolence. Pour éviter la somnolence diurne, guanabenz sera administré une fois par jour le soir, avant le coucher. Sur la base de la littérature et des résultats de nos études sur la souris, nous nous attendons à ce que 1 milligramme par kilogramme par jour soit la dose la plus faible qui pourrait avoir un effet bénéfique chez les enfants atteints de VWM, mais une dose d'au moins 2 milligrammes par kilogramme par jour est préférable. Pour cette étude, la dose maximale est de 10 milligrammes par kilogramme par jour. Cette dose plus élevée n'a pas été utilisée chez l'homme auparavant, mais un traitement à long terme (2 ans) avec cette dose plus élevée n'a pas entraîné de toxicité chez les rongeurs. Comme il s'agit de la première étude avec guanabenz chez de jeunes enfants et qu'une dose plus élevée sera utilisée, la sécurité de guanabenz sera étroitement surveillée tout au long de l'étude. La titration de la dose initiale à la dose maximale tolérée aura lieu sous surveillance intensive au VUmc ou à l'AMC à Amsterdam, aux Pays-Bas. En outre, toutes les visites de suivi

trimestrielles se feront au VUmc ou à l'AMC à Amsterdam ou par consultation vidéo comme décrit sous «Visites et tests» au chapitre 4 ci-dessous.

À l'heure actuelle, aucun biomarqueur issu d'un fluide corporel n'est disponible pour le VWM pour surveiller la maladie. Un biomarqueur issu d'un fluide corporel est une substance qui peut être mesurée dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien et indique une amélioration ou une aggravation de la maladie. De tels biomarqueurs faciliteraient grandement la surveillance de la maladie et les futurs essais thérapeutiques. Par conséquent, dans le cadre de cette étude, du sang et du liquide céphalo-rachidien seront collectés pour permettre une recherche de biomarqueurs de fluides corporels appropriés pour la VWM.

#### **4. En quoi consiste la participation**

La participation de votre enfant durera de 1 à 4 ans, en fonction de la rapidité avec laquelle le nombre prévu de 20-30 patients peut être enrôlé dans l'étude.

##### **Eligibilité**

Nous évaluerons d'abord si votre enfant peut participer. L'investigateur fera un examen physique. L'investigateur vous posera également des questions sur les antécédents médicaux de votre enfant. Les critères de sélection de l'étude seront évalués pour déterminer si votre enfant peut participer à l'étude. Un résumé des critères de sélection de l'étude est fourni à l'**Annexe B**.

##### **Traitement**

Nous traiterons votre enfant avec du guanabenz pendant 1 à 4 ans. Afin d'éviter les effets secondaires, nous commencerons par une dose faible (0,5 milligramme par kilogramme de poids corporel) et augmenterons la dose lentement jusqu'à ce que la dose maximale tolérée soit atteinte. Tant qu'il y aura des effets secondaires importants, vous et votre enfant resterez dans la maison Ronald McDonald à côté du VUmc ou de l'AMC à Amsterdam, afin que nous puissions voir votre enfant fréquemment et vérifier la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Lorsque la dose maximale tolérée aura été atteinte et qu'il n'y aura pas d'effets secondaires, vous et votre enfant pouvez rentrer chez vous.

##### **Visites et tests**

La première visite de l'étude durera environ 3 à 5 semaines. Vous et votre enfant resterez dans la maison Ronald McDonald à côté du VUmc ou de l'AMC à Amsterdam. Les événements suivants auront lieu:

- procédures de dépistage
- IRM initial du cerveau sous anesthésie légère
- du sang sera prélevé à plusieurs reprises sur la ligne de perfusion de l'anesthésique pour déterminer comment l'organisme traite le guanabenz («pharmacocinétique»)
- du sang sera prélevé pendant l'anesthésie pour des tests de sécurité de routine en laboratoire
- du sang et du liquide céphalo-rachidien (par ponction lombaire) seront obtenus pendant l'anesthésie pour des études de biomarqueurs

## Modèle DCRF d'informations aux personnes - Mai 2018

### Informations des personnes

- remplir des questionnaires sur la qualité de vie et le handicap, et évaluer les performances motrices et cognitives
- titration de la dose de guanabenz sous surveillance intensive

Cette étude exige que votre enfant se rende au VUmc ou l'AMC d'Amsterdam tous les 3 mois. Une visite prendra 2 à 3 heures. Les événements suivants auront lieu:

- examen physique et neurologique
- mesures de la température corporelle, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque
- test de marche de 10 pas
- collecte de sang par piqûre au doigt pour des taches de sang sur papier filtre. Ceci permet de vérifier si le guanabenz est bien absorbé dans la circulation sanguine. Lors de la première visite de suivi à 3 mois, le sang sera prélevé dans une veine sans anesthésie pour vérifier les effets secondaires.

Si voyager à Amsterdam est trop risqué ou impossible en raison de la pandémie de COVID-19, les visites de contrôle trimestrielles peuvent être remplacées par des consultations vidéo, qui permettent l'évaluation de l'état physique et neurologique général de votre enfant et le test de marche de 10 pas. Nous vous demanderons ensuite de faire appel à votre médecin généraliste ou pédiatre local pour mesurer la température corporelle, la pression artérielle et la fréquence cardiaque. La tache de sang peut être obtenue par vous-même à la maison ou par votre médecin généraliste ou pédiatre local. Si vous effectuez vous-même la collecte de sang, nous vous fournirons des instructions, également sur papier. Nous vous demanderons de nous envoyer la tache de sang dans une enveloppe de retour. Seule la première visite de contrôle trimestrielle ne peut être remplacée par une consultation vidéo, en raison du prélèvement sanguin dans une veine pour les tests de laboratoire de routine lors de cette visite.

Une fois par an, votre enfant sera soumis à un examen approfondi. Une visite prendra 3 jours. Vous et votre enfant resterez dans la maison Ronald McDonald à côté du VUmc ou de l'AMC à Amsterdam. Les événements suivants auront lieu:

- examen physique et neurologique
- mesures de la température corporelle, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque
- Test de marche de 10 pas
- remplir des questionnaires sur la qualité de vie et le handicap, et évaluer les performances motrices et cognitives
- IRM du cerveau sous anesthésie légère
- du sang sera prélevé à plusieurs reprises sur la ligne de perfusion de l'anesthésique pour déterminer comment l'organisme traite le guanabenz («pharmacocinétique»)
- du sang sera prélevé pendant l'anesthésie pour vérifier les effets secondaires
- du sang et du liquide céphalo-rachidien (par ponction lombaire) seront prélevés pendant l'anesthésie pour les études de biomarqueurs

Ces visites annuelles ne peuvent être remplacées par des consultations vidéo et doivent être effectuées à Amsterdam.

Il vous sera demandé de tenir un journal du patient tout au long de l'étude, dans lequel vous devrez documenter des informations sur la capacité de votre enfant à se lever et à marcher, la survenue d'effets secondaires, la survenue de maladies et l'utilisation d'autres médicaments pendant l'étude.

L'annexe C décrit les procédures qui auront lieu lors de chaque visite. L'annexe D fournit des informations sur l'IRM sous anesthésie.

### **Autre que les soins standard**

Habituellement, votre enfant peut être amené à consulter son médecin pour un suivi de la VWM tous les 6 ou 12 mois. Les visites liées à l'étude remplaceront en partie ces visites régulières et en partie sont complémentaires. Au VUmc et à l'AMC, remplir des questionnaires sur la qualité de vie et le handicap et une IRM annuelle du cerveau sous anesthésie font partie des soins standards de la VWM. Les piqûres au doigt tous les 3 mois et le prélèvement sanguin lors de la première visite de suivi sont complémentaires. De plus, la collecte annuelle de sang et de liquide céphalo-rachidien (ce dernier par ponction lombaire) lors de l'anesthésie pour l'IRM et l'évaluation des performances motrices et cognitives sont complémentaires. Tenir un journal est également en plus.

## **5. Ce que l'on attend de vous**

Afin de mener l'étude correctement et pour la sécurité de votre enfant, il est important que vous suiviez les instructions de l'étude. Les instructions de l'étude exigent que vous:

- donniez à votre enfant guanabenz une fois par jour pendant toute l'étude le soir au coucher (les seules exceptions sont les jours précédents l'IRM et les jours des IRM pendant les visites de l'étude à Amsterdam; vous suivrez les instructions du personnel de l'étude).
- n'arrêtez pas brusquement le guanabenz, car des effets indésirables pourraient survenir, qui seraient absents si votre enfant arrête le guanabenz lentement.
- ne participez pas avec votre enfant à une autre étude médico-scientifique.
- prenez rendez-vous pour des visites ou des consultations vidéo.
- apportez avec vous à Amsterdam toutes les boîtes vides et non utilisées de guanabenz.
- envoyez toutes les boîtes vides et non utilisées de guanabenz, ainsi que la tache de sang, à Amsterdam, si la visite est remplacée par une consultation vidéo.
- demandez à votre enfant de porter avec lui la carte du participant à l'étude (Annexe E). Cette carte indique que votre enfant participe à cette étude. Il indique également qui contacter en cas d'urgence. Vous devrez montrer cette carte si vous consultez un médecin.
- ayez pris des dispositions adéquates pour les soins médicaux locaux de votre enfant à domicile. Nous informerons tous les médecins de votre enfant concernés (médecin généraliste, pédiatre, neurologue ou autre) de la participation de votre enfant à l'étude. Nous sommes disponibles pour une consultation à tout moment par l'intermédiaire du neurologue pédiatrique sur appel à l'UMC d'Amsterdam.

Il est important que vous contactiez l'investigateur:

- avant que votre enfant ne commence à utiliser d'autres médicaments. Même s'il s'agit de remèdes homéopathiques ou naturels, de vitamines et / ou de médicaments en vente libre.
- si votre enfant est hospitalisé ou y est soigné.
- si votre enfant développe soudainement des problèmes de santé.
- si vous ne souhaitez plus participer à l'étude.
- si vos coordonnées changent.

## **6. Effets secondaires possibles et autres inconforts**

### **Médicament d'étude**

L'utilisation de guanabenz est associée à plusieurs incertitudes. Les preuves que le guanabenz a un effet améliorant sur le VWM proviennent d'études chez des souris VWM, qui peuvent ne pas être reproduites chez des patients humains. Il est probable qu'une dose plus élevée de guanabenz soit nécessaire pour influencer sur la VWM et il n'est pas certain que cette dose soit tolérée par les enfants atteints de VWM. Parce que les effets secondaires de guanabenz s'estompent, nous commençons avec une faible dose et l'augmentons lentement.

Il est important de réaliser que les effets secondaires de guanabenz se manifesteront probablement tôt, alors que les effets bénéfiques possibles peuvent prendre des mois avant qu'ils ne deviennent apparents ou consistent uniquement en une absence de déclin supplémentaire, entravant la décision de poursuivre ou d'arrêter la participation à l'étude.

Il est essentiel que vous sachiez quels peuvent être les effets secondaires de guanabenz. Les effets indésirables suivants étaient fréquents chez les adolescents traités par guanabenz pour l'hypertension artérielle (chez 1 adolescent sur 10 ou plus):

- somnolence
- mal de tête
- bouche sèche

Le guanabenz est un antihypertenseur et une baisse de la pression artérielle peut provoquer une sensation de faiblesse ou des étourdissements. Celles-ci ont parfois été observées chez les adultes, mais pas chez les enfants.

Le guanabenz peut également avoir des effets secondaires encore inconnus.

Nous nous attendons à ce que tous les effets secondaires soient plus fréquents dans l'étude actuelle que ceux observés dans le traitement de l'hypertension artérielle, car la dose de guanabenz utilisée est plus élevée. Vous devez contacter immédiatement l'investigateur si votre enfant développe des effets indésirables gênants ou en cas de suspicion ou de doute sur les effets indésirables du guanabenz.

Assurez-vous que votre enfant n'arrête pas brusquement le guanabenz; il peut y avoir des effets secondaires qui seraient absents si votre enfant l'arrêtait lentement (p. ex., hypertension). Si le traitement par guanabenz doit être arrêté, cela se fera en 4 étapes pendant 2 semaines sous contrôle

deux fois par jour de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Dans le cas d'une élévation significative de la pression artérielle, la diminution du guanabenz sera ralentie.

### **Procédures**

Le prélèvement de sang peut être douloureux ou provoquer des ecchymoses. Nous prélèverons environ 45 millilitres de sang de votre enfant au cours de la première année de l'étude et environ 21 millilitres chaque année consécutive. Si nécessaire, 21 millilitres supplémentaires peuvent être pris lors de la dernière visite. Ces montants ne posent aucun problème chez les enfants.

Le prélèvement de sang sur la ligne de perfusion intraveineuse et de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire pendant l'anesthésie ne provoque ni douleur ni anxiété. Certains enfants éprouvent des maux de tête et des nausées dans les jours qui suivent la ponction lombaire, qui seront traités par le repos au lit et si nécessaire des médicaments antidouleur et anti-nauséeux.

L'IRM ne provoque pas d'effets secondaires.

L'anesthésie comporte un petit risque, comme des problèmes respiratoires et une réaction allergique au médicament anesthésique. Pour minimiser le risque, nous viserons à utiliser une anesthésie légère, afin que votre enfant respire spontanément avec un masque, mais sans intubation.

Nous utilisons le propofol (et non le sévoflurane) comme anesthésique, car le sévoflurane active la réponse au stress cellulaire, tandis que le propofol inhibe la réponse au stress cellulaire. Dans le VWM, le défaut de base est au niveau de la réponse au stress cellulaire et les situations activant la réponse au stress cellulaire peuvent provoquer une aggravation de la VWM. Ainsi, le propofol est plus sûr chez les patients atteints de VWM

L'anesthésique (Propofol) peut provoquer des effets secondaires.

- Les effets indésirables suivants surviennent fréquemment (1 personne sur 10 ou plus) pendant l'anesthésie:
  - o une sensation de douleur au site de perfusion (pendant l'injection, avant de s'endormir)
  - o pression artérielle basse
  - o modifications du schéma respiratoire
  - o rythme cardiaque lent
- Les effets indésirables suivants surviennent fréquemment (1 personne sur 10 ou plus) après l'anesthésie (au réveil ou par la suite):
  - o mal au cœur (nausées), vomissements
  - o mal de tête

Ces effets secondaires seront surveillés et traités au besoin.

## **7. Avantages et inconvénients possibles**

Il est important que vous pesiez correctement les avantages et les inconvénients possibles avant de vous décider à participer. La participation peut avoir des conséquences sur la qualité de vie pour vous et votre enfant. Nous listons des éléments qui sont intéressants à considérer pour vous.

Premièrement, aucun traitement n'est actuellement disponible pour la maladie elle-même. La VWM est une maladie grave, entraînant un handicap progressif et éventuellement le décès. Un avantage important de l'étude est qu'il s'agit d'une première contribution à la compréhension du développement de la thérapie pour cette maladie.

Dans le chapitre 3 ci-dessus, nous expliquons que le guanabenz peut améliorer la VWM et rendre votre enfant moins gravement handicapé avec le traitement au guanabenz qu'il ne l'aurait été sans, mais nous soulignons également que nous ne le savons pas avec certitude. Les preuves disponibles d'un effet bénéfique du guanabenz proviennent d'études chez la souris et les souris sont différentes des humains.

L'effet du guanabenz chez les patients atteints de VWM doit encore être déterminé. C'est le sujet de la présente étude.

La gravité de la VWM est associée à des risques considérables, et ces risques ne disparaissent pas simplement avec le traitement par guanabenz. Avec le guanabenz également, la maladie de votre enfant peut s'aggraver à tout moment au cours de l'étude. Les détériorations et le décès font partie de la VWM. Nous ne savons pas si le guanabenz peut empêcher cela. En cas de détérioration, nous aimerions vous en informer immédiatement. Nous vous demandons donc de suivre les précautions standards qui permettent d'éviter des détériorations rapides (voir Annexe F).

Les inconvénients de la participation à l'étude peuvent être:

- les effets secondaires possibles du guanabenz
- l'inconfort possible des évaluations de l'étude
- les inconforts possibles pour voyager à Amsterdam

La participation à l'étude signifie également:

- du temps supplémentaire
- des instructions à suivre

Tous ces aspects ont été décrits ci-dessus aux points 4, 5 et 6.

## **8. Résistance de votre enfant**

Votre enfant peut résister (refuser de coopérer) pendant l'étude. L'investigateur devra alors arrêter l'étude immédiatement. Il est difficile de décrire ce qu'est exactement cette résistance. Avant le début de l'étude, on vous expliquera ce qui est considéré comme une résistance; cela sera documenté dans les dossiers médicaux / de recherche. L'investigateur suivra le Code de conduite sur la résistance des mineurs.

## **9. Si vous ne souhaitez pas participer ou si vous souhaitez arrêter de participer à l'étude**

C'est à vous de décider de participer ou non à l'étude. La participation est volontaire. Si vous ne souhaitez pas participer, votre enfant sera traité selon l'habitude du VWM.

Si vous participez à l'étude, vous pouvez toujours changer d'avis et décider d'arrêter, à tout moment pendant l'étude. Votre enfant sera alors traité selon l'habitude du VWM. Vous n'êtes pas obligé de dire pourquoi vous vous arrêtez, mais vous devez en informer immédiatement l'investigateur. Les données collectées jusque-là seront toujours utilisées pour l'étude. Si vous le souhaitez, les fluides corporels collectés peuvent être détruits.

S'il y a de nouvelles informations sur l'étude qui sont importantes pour vous, l'investigateur vous en informera. Il vous sera alors demandé si vous souhaitez continuer votre participation.

## **10. Fin de l'étude**

Votre participation à l'étude s'arrête lorsque :

- vous avez effectué toutes les visites conformément à l'annexe C.
- vous choisissez d'arrêter.
- la fin de l'étude globale est atteinte.
- l'investigateur estime qu'il vaut mieux que votre enfant s'arrête.
- VUmc (le promoteur de l'étude), le gouvernement ou le CCMO décide d'arrêter l'étude.

L'étude est terminée une fois que tous les participants ont terminé l'étude.

Le médicament que votre enfant a utilisé pendant l'étude sera disponible une fois l'étude terminée. L'investigateur discutera avec vous des options de soins médicaux supplémentaires.

Après le traitement des données, l'investigateur vous informera des résultats les plus importants de l'étude. Cela se produira environ 1 à 3 ans après la participation de votre enfant.

## **11. Utilisation et stockage des données et des fluides corporels de votre enfant**

Les données personnelles et les liquides organiques de votre enfant (sang et liquide céphalo-rachidien) seront collectés, utilisés et stockés pour cette étude. Cela concerne des données telles que le nom, l'adresse, la date de naissance de votre enfant et des données sur la santé de votre enfant. La collecte, l'utilisation et le stockage des données et des fluides corporels de votre enfant sont nécessaires pour répondre aux questions posées dans cette étude et publier les résultats. Nous vous demandons votre autorisation pour l'utilisation et le stockage des données et des fluides corporels de votre enfant.

Les données personnelles de vous et de votre enfant, telles que le nom, l'adresse et les coordonnées, seront fournies à la maison Ronald McDonald. Nous demandons votre permission pour cela.

### **Confidentialité des données et des fluides corporels de votre enfant**

Pour protéger la vie privée de votre enfant, ses données et ses fluides corporels recevront un code. Le nom de votre enfant et les autres informations permettant d'identifier directement votre enfant seront omis. Les données ne peuvent être retracées jusqu'à votre enfant qu'avec la clé de cryptage. La clé de cryptage reste stockée en toute sécurité dans l'institut de recherche local. Les données et les fluides corporels ne contiendront que le code, pas le nom de votre enfant ou d'autres données avec lesquelles il peut être identifié. Les données ne peuvent pas être retracées jusqu'à votre enfant dans les rapports et les publications sur l'étude.

### **Accès aux données de votre enfant pour vérification**

Certaines personnes peuvent accéder à toutes les données de votre enfant sur le lieu de la recherche. Y compris les données sans code. Cela est nécessaire pour vérifier si l'étude est menée de manière correcte et fiable. Les personnes qui ont accès aux données de votre enfant pour examen sont ; le comité qui surveille la sécurité de l'étude, un moniteur travaillant pour le promoteur de l'étude (VUmc) ou qui a été embauché par le promoteur, et les autorités de contrôle nationales et internationales, par exemple, l'Inspection de la santé et de la jeunesse. Ils garderont les données de votre enfant confidentielles. Nous vous demandons de consentir à cet accès.

### **Période de conservation des données et des fluides corporels de votre enfant**

Les données de votre enfant collectées au cours de l'étude doivent être conservées pendant une période minimale de 25 ans au VUmc.

Les fluides corporels de votre enfant seront conservés pendant toute la durée de l'étude afin de pouvoir effectuer les analyses en lien avec cette étude.

### **Stockage et utilisation des données et des fluides corporels pour d'autres recherches**

VWM est une maladie très rare ; les données et le matériel sur les patients sont rares. Les données de votre enfant et les échantillons de fluides corporels peuvent également être importants pour la poursuite de la recherche scientifique par nous ou par d'autres dans le domaine de la VWM ou d'autres leucodystrophies. Nous vous demandons donc la permission de partager les fluides corporels de votre enfant avec d'autres chercheurs ou des «organismes de recherche clinique» (CRO) pour des études sur la VWM ou d'autres leucodystrophies. Nous pouvons demander à une CRO de gérer, sous notre contrôle, les échantillons de fluides corporels et ainsi nous assurer que les études d'autres chercheurs ou entreprises sur le sujet de la VWM ou d'autres leucodystrophies sont coordonnées et exécutées. De cette manière, la recherche peut être facilitée et accélérée, tout en gardant le contrôle sur les échantillons de fluides corporels qui nous sont confiés. À cette fin, nous souhaitons conserver les données et les fluides corporels de votre enfant pendant 50 ans. Vous pouvez indiquer sur le formulaire de consentement si vous êtes d'accord ou non avec cela. Si vous n'êtes pas d'accord avec cela, vous pouvez toujours participer à l'étude en cours.

### **Informations sur des découvertes inattendues**

Au cours de cette étude, quelque chose peut être trouvé par hasard qui n'est pas important pour l'étude, mais qui peut être important pour vous. Si cela est important pour la santé de votre enfant, vous en serez informé par l'investigateur. Vous pourrez ensuite discuter avec votre médecin ou un spécialiste de ce qui doit être fait. Vous y consentez également.

### **Retrait du consentement**

Vous pouvez retirer votre consentement à l'utilisation des données personnelles de votre enfant à tout moment. Cela s'applique à cette étude. Les données de l'étude collectées jusqu'au moment où vous retirez votre consentement seront toujours utilisées dans l'étude. Les fluides corporels de votre enfant seront détruits une fois votre consentement retiré. Si des mesures ont déjà été effectuées avec ces fluides corporels, ces données seront toujours utilisées.

### **Plus d'informations sur vos droits sur le traitement des données**

Pour des informations générales sur les droits de votre enfant lors du traitement de ses données personnelles, vous pouvez consulter le site Web de l'autorité néerlandaise de protection des données ou le site Web de VUmc (<https://www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm>).

Si vous avez des questions sur les droits de votre enfant, veuillez contacter la personne responsable du traitement des données personnelles de votre enfant. Pour cette étude, c'est VUmc. Voir l'**Annexe G** pour les coordonnées.

Si vous avez des questions ou des réclamations concernant le traitement des données personnelles de votre enfant, nous vous conseillons de contacter d'abord le site de recherche. Vous pouvez également contacter le délégué à la protection des données de VUmc (voir l'**Annexe G** pour les coordonnées) ou l'autorité néerlandaise de protection des données.

### **Enregistrement de l'étude**

Des informations sur cette étude sont incluses dans une liste d'études médico-scientifiques, à savoir: [www.trialregister.nl/](http://www.trialregister.nl/). Il ne contient aucune information pouvant être attribuée à votre enfant. Après l'étude, le site Web peut afficher un résumé des résultats de cette étude. Vous pouvez trouver cette étude sous le numéro NTR7482.

## **12. Assurance des sujets d'étude**

Une assurance a été souscrite pour toutes les personnes participant à cette étude. Cette assurance couvre les dommages causés par l'étude. L'assurance ne couvre pas tous les dommages. L'**Annexe H** contient plus d'informations sur l'assurance et les exclusions. Il vous indique également à qui les problèmes doivent être signalés.

Il est important de rappeler que la VWM en elle-même peut entraîner une détérioration et le décès, indépendamment de l'étude. Si votre enfant subit une détérioration liée à la VWM, les dépenses doivent être couvertes par l'assurance maladie ordinaire de votre enfant. Avant de participer à l'essai, nous avons besoin de preuves que l'assurance maladie pour la maladie de votre enfant est adéquate. Ce que vous pouvez faire pour éviter autant que possible de telles détériorations est décrit dans l'**Annexe F**.

## **13. Le médecin généraliste et / ou le spécialiste traitant et / ou le pharmacien de mon enfant seront-ils informés si mon enfant participe ?**

Nous enverrons toujours au médecin généraliste de votre enfant, au spécialiste traitant et au pharmacien une lettre ou un e-mail pour leur faire savoir que votre enfant participe à l'étude. Ceci est pour la propre sécurité de votre enfant. Si vous n'acceptez pas cela, votre enfant ne peut pas participer à cette étude. Si nécessaire, nous pouvons contacter le médecin généraliste et / ou le spécialiste traitant de votre enfant, par exemple au sujet des antécédents médicaux de votre enfant ou des médicaments qu'il utilise.

## **14. Aucune compensation pour participation**

Le guanabenz, les tests supplémentaires, et les visites additionnelles pour l'étude, sont gratuits pour vous. Vous ne serez pas payé pour la participation de votre enfant à cette étude.

Vous serez entièrement remboursé de vos frais de déplacement supplémentaires, de votre assurance voyage, et de votre séjour à la maison Ronald McDonald.

## **15. Des questions ?**

Si vous avez des questions, veuillez contacter l'équipe de l'étude. Si vous souhaitez des conseils indépendants sur la participation à cette étude, vous pouvez contacter le Dr M. Finken. Le Dr Finken est informé de l'étude mais n'y participe pas.

Si vous avez des plaintes concernant l'étude, vous pouvez en discuter avec l'investigateur ou le spécialiste traitant. Si vous préférez ne pas le faire, vous pouvez contacter le comité des plaintes de VUmc. Tous les détails pertinents se trouvent dans l'**Annexe G**, Coordonnées.

## **16. Signature du formulaire de consentement**

Lorsque vous aurez eu suffisamment de temps pour réfléchir, il vous sera demandé de décider de la participation de votre enfant à cette étude. Si vous donnez la permission, nous vous demanderons de le confirmer par écrit sur le formulaire de consentement joint (**Annexe I**). Par votre autorisation écrite, vous indiquez que vous avez compris les informations et consentez à la participation de votre enfant à l'étude. L'investigateur et vous-même recevrez une copie signée du formulaire de consentement.

Merci pour votre attention.

## **17. Annexes à ces informations**

- A. Brochure de recherche scientifique médicale. Informations générales pour les sujets de l'étude (mars 2017) \*
- B. Critères de sélection de l'étude
- C. Aperçu / description des procédures de l'étude
- D. Informations sur l'IRM sous anesthésie
- E. Carte du patient
- F. Directives pour éviter une détérioration rapide de la VWM
- G. Coordonnées
- H. Informations sur les assurances
- I. Formulaire de consentement éclairé du parent ou du tuteur

\* A distribuer séparément avec cette lettre d'information.

## **Annexe B. Critères de sélection de l'étude**

Pour être éligible à participer à l'étude, votre enfant doit répondre à tous les critères suivants :

1. Avoir une VWM génétiquement prouvée.
2. Des anomalies de l'IRM cérébrale correspondants à la VWM.
3. Au moment de l'entrée dans l'étude, avoir une durée maximale de maladie de 8 ans.
4. Avoir eu des symptômes cliniques de la maladie VWM avant l'âge de 6 ans.
5. Etre capable de se lever et de marcher au moins 10 pas avec ou sans le soutien d'une main.
6. Vivre à une distance raisonnable d'Amsterdam, aux Pays-Bas.

Si au moins l'un des critères suivants est rempli, votre enfant ne peut pas participer à l'étude :

1. Votre enfant ne présente aucun symptôme clinique.
2. Votre enfant souffre d'une autre maladie génétique.
3. Votre enfant souffre d'une autre maladie grave (par. ex., maladie cardiaque, hépatique ou rénale).
4. Votre enfant participe à une autre étude médico-scientifique.
5. Vous et votre enfant ne pouvez pas ou ne voulez pas venir à Amsterdam, aux Pays-Bas, comme l'exige l'étude.
6. Il est impossible de subir une IRM en raison d'implants contenant du métal, tels qu'un implant de cochlée, un neurostimulateur ou un stimulateur cardiaque.
7. Vous êtes dans une situation familiale où le suivi du traitement de l'étude ou des procédures de suivi ne peut être garanti.
8. Votre enfant a une allergie ou une hypersensibilité connue au traitement de l'étude.

### Annexe C. Aperçu / description des procédures d'étude

| Numéro de la Visite<br>(Mois)  | Visites programmées au VUmc ou au AMC à Amsterdam |          |          |          |           |                           |           |           |           |                              |            |            |            |                              |            |            |            | Dernière<br>visite de<br>l'étude** |       |
|--|---|----------|----------|----------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------------|-------|
|  | Première année de l'étude                         |          |          |          |           | Deuxième année de l'étude |           |           |           | Troisième année de l'étude * |            |            |            | Quatrième année de l'étude * |            |            |            |                                    |       |
|  | 1<br>(0)  | 2<br>(3) | 3<br>(6) | 4<br>(9) | 5<br>(12) | 6<br>(15)                 | 7<br>(18) | 8<br>(21) | 9<br>(24) | 10<br>(27)                   | 11<br>(30) | 12<br>(33) | 13<br>(36) | 14<br>(39)                   | 15<br>(42) | 16<br>(45) | 17<br>(48) |                                    |       |
| La visite peut être remplacée par une consultation vidéo.                                    | non   | non      | oui      | oui      | non       | oui                       | oui       | oui       | non       | oui                          | oui        | oui        | non        | oui                          | oui        | oui        | non        | non                                |       |
| Procédures de dépistage  | ●   |          |          |          |           |                           |           |           |           |                              |            |            |            |                              |            |            |            |                                    |       |
| Atteindre la dose de l'étude   | ●   |          |          |          |           |                           |           |           |           |                              |            |            |            |                              |            |            |            |                                    |       |
| Examen physique / neurologique, incl. taille et poids corporel                               |   | ●        | ●        | ●        | ●         | ●                         | ●         | ●         | ●         | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                                  |       |
| Capacité à marcher (test de marche de 10 pas)  |   | ●        | ●        | ●        | ●         | ●                         | ●         | ●         | ●         | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                                  |       |
| Imagerie cérébrale (IRM)   | ●   |          |          |          | ●         |                           |           |           | ●         |                              |            |            | ●          |                              |            |            | ●          | ● ***                              |       |
| Questionnaires et tests moteurs et cognitifs   | ●   |          |          |          | ●         |                           |           |           | ●         |                              |            |            | ●          |                              |            |            | ●          | ● ***                              |       |
| Examen du journal du patient et instructions   | ●   | ●        | ●        | ●        | ●         | ●                         | ●         | ●         | ●         | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                                  |       |
| Prélèvement de sang :  |   |          |          |          |           |                           |           |           |           |                              |            |            |            |                              |            |            |            |                                    |       |
| - A partir d'une veine ****  | ●   | ●        |          |          | ●         |                           |           |           | ●         |                              |            |            | ●          |                              |            |            | ●          | ● ***                              |       |
| - Par piqûre au doigt  | ●   | ●        | ●        | ●        | ●         | ●                         | ●         | ●         | ●         | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                                  | ● *** |
| Mesures de la température corporelle, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque | ●   | ●        | ●        | ●        | ●         | ●                         | ●         | ●         | ●         | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                            | ●          | ●          | ●          | ●                                  |       |
| Biomarqueurs (échantillon de sang et de liquide céphalo-rachidien)                           | ●   |          |          |          | ●         |                           |           |           | ●         |                              |            |            | ●          |                              |            |            | ●          | ● ***                              |       |

\* On ne sait pas à l'heure actuelle à quelle vitesse le nombre prévu de 20-30 patients peut être inclus dans l'étude et on ne sait donc pas combien d'années l'étude prendra.

\*\* La dernière visite d'étude a lieu à la fin de l'étude.

\*\*\* Cette évaluation n'aura lieu que si l'IRM précédente a été réalisée il y a au moins 6 mois.

\*\*\*\* Tous les prélèvements sanguins d'une veine, sauf lors de la visite 2, auront lieu via la ligne de perfusion de l'anesthésique IRM.

## **Annexe D. Informations sur l'IRM sous anesthésie**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), ou tomographie à spin nucléaire, est une méthode permettant de voir ce qui se passe à l'intérieur du corps. Le radiologue peut utiliser l'IRM pour visualiser ce qui se passe dans le corps sans intervention chirurgicale et sans l'utilisation de rayons X. L'IRM fournit des informations qui ne peuvent être obtenues d'aucune autre manière. La méthode est indolore et il n'y a pas d'effets secondaires.

### **Comment fonctionne l'IRM?**

L'IRM utilise des champs magnétiques et des ondes radio. Lors de l'examen, votre enfant est placé dans un champ magnétique. Les atomes d'hydrogène du corps sont alignés dans ce champ et répondent donc aux signaux radio du système IRM. Les atomes d'hydrogène deviennent eux-mêmes de petits émetteurs dont les signaux peuvent à nouveau être collectés, arrangés et convertis en une image des parties examinées du corps via un ordinateur.

### **Préparation**

L'investigateur vous dira où et à quelle heure vous et votre enfant devrez-vous présenter. Votre enfant devra être à jeun. Une instruction à ce sujet sera donnée par l'anesthésiste qui aura vu votre enfant. Après l'examen IRM, votre enfant sera conduit en salle de réveil. Dès que votre enfant sera bien réveillé et que toutes les autres évaluations de la visite de l'étude seront terminées, vous et votre enfant pourrez rentrer à la maison.

### **Régime**

En général, votre enfant n'a pas besoin de suivre un régime alimentaire ou des directives spéciales pour une IRM. Une exception à ceci est pour une IRM sous anesthésie, pour laquelle votre enfant doit être à jeun.

### **Règlementations**

Comme la réalisation d'une IRM est perturbée par des objets métalliques, ceux-ci peuvent ne pas entrer dans la zone d'imagerie. Il est interdit de porter des vêtements avec des boutons métalliques, des boucles et / ou des bouton-pression. Le maquillage des yeux doit être enlevé, car il contient également des métaux.

Les objets suivants ne peuvent pas entrer dans l'espace magnétique:

- bijoux
- montres
- prothèses auditives
- pièces de monnaie (petite monnaie)
- cartes de crédit (contiennent un code magnétique)
- autres objets métalliques

### **L'examen IRM**

L'examen IRM se déroule dans une pièce protégée des ondes radio extérieures. Votre enfant est allongé sur une table d'examen qui est poussée dans l'aimant de l'appareil pendant l'examen. L'examen IRM n'est pas douloureux. Le son fort et monotone provient de la commutation des bobines radio. Ce sont des sons normaux dans un examen IRM. L'examen dure environ une heure.

### **Suivi**

Après l'IRM, votre enfant est emmené en salle de réveil et autorisé à se réveiller. Vous pouvez rester dans la salle de réveil avec votre enfant. Après autorisation de l'investigateur et lorsque toutes les autres évaluations de la visite de l'étude sont terminées, votre enfant peut rentrer chez lui.

### **Questions**

Si vous avez des questions, veuillez contacter l'investigateur ou la clinique pédiatrique ambulatoire.

Service ambulatoire de pédiatrie

Réception L

téléphone +31 (0) 20 444 0872, pour les questions sur les soins infirmiers entre 9h00-10h00 et 15h00-16h00

téléphone +31 (0)20 566 7508, +31 (0) 20 444 1130, or +31 (0)20 566 9111 pour les autres questions

## Annexe E. Carte du patient

**Nom du Patient:**

**Date de naissance:**

Ce patient participe à une étude sur le traitement de la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (VWM), un trouble rare de la substance blanche du cerveau.

Protocol ID: VWM1

Médicament de l'étude : Guanabenz

Les médicaments suivants doivent être évités pendant cette étude : médicaments antihypertenseurs

En cas d'urgence, veuillez contacter les investigateurs :

- Dr. Renate Verbeek, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [treatVWM@amsterdamumc.nl](mailto:treatVWM@amsterdamumc.nl)
- Dr.s. Marije Voermans, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [m.m.voermans@amsterdamumc.nl](mailto:m.m.voermans@amsterdamumc.nl)
- Prof. Marjo S. van der Knaap, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl](mailto:ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl)
- Dr. Nicole I. Wolf, Tel.: +31 (0)20 5669111 / 5667508, [n.wolf@amsterdamumc.nl](mailto:n.wolf@amsterdamumc.nl)
- Neurologue pédiatrique en service: +31 (0)20 5669111

## **Annexe F. Directives pour éviter une détérioration rapide de la VWM**

Les détériorations rapides ont un impact négatif sur l'évolution de la maladie dans la VWM. Le facteur de déclenchement le plus important est l'infection fébrile (infections associées à une température corporelle élevée ou à de la fièvre). Les exemples sont le rhume, la pneumonie, la grippe et l'infection de la vessie. Un traumatisme crânien mineur, comme un choc à la tête et une chute, peut également provoquer une détérioration rapide.

Il est important d'éviter autant que possible les détériorations rapides.

1. Les infections doivent être évitées autant que possible.
  - a. Tout contact étroit avec d'autres enfants malades doit être évité. Cette mesure doit être appliquée avec modération car les patients atteints de VWM doivent aller à l'école autant que possible et ne pas devenir socialement isolés.
  - b. Votre enfant doit recevoir toutes les vaccinations, y compris la vaccination contre la grippe. À partir du moment de la vaccination et jusqu'à plusieurs jours après, votre enfant doit recevoir des antipyrétiques pour éviter la fièvre. Les antipyrétiques sont des médicaments utilisés pour abaisser la température corporelle en cas de fièvre. Des exemples sont le paracétamol et l'ibuprofène.
  - c. Certains patients atteints de MVW ont de fréquentes infections des voies respiratoires en hiver. Si votre enfant a ce problème, il est préférable de lui administrer des antibiotiques d'entretien à faible dose de l'automne au printemps. Les patients fragiles doivent utiliser les antibiotiques d'entretien toute l'année.
2. Les infections doivent être traitées avec des antibiotiques. Contactez votre médecin généraliste ou l'investigateur immédiatement lorsque votre enfant développe une infection (par exemple, rhume, pneumonie, grippe, infection de la vessie).
3. Il est préférable de maintenir la température corporelle de votre enfant en dessous de 38 ou 38,5 degrés Celsius. Des antipyrétiques (par exemple, le paracétamol et l'ibuprofène) doivent être utilisés pour prévenir ou traiter la fièvre. En cas de doute, contactez votre médecin généraliste ou l'investigateur.
4. Les traumatismes mineurs des activités quotidiennes sont difficilement évitables. Il est préférable de porter un casque lors des activités de plein air et des sports. Les sports de contact doivent être évités.
5. Les interventions chirurgicales majeures sont des facteurs de stress majeurs pour le corps et doivent être évitées.

## **Annexe G. détails des contacts**

|  |   |
|--|---|
| Investigateur Principal :                  | Prof. Dr. M.S. van der Knaap, neurologue pédiatrique ;<br>Amsterdam UMC<br>Tel : +31 (0)20 4441130 ou +31 (0)20 5667508<br>Email : ms.vanderknaap@amsterdamumc.nl                                 |
| Investigateur Coordinateur :               | Dr. N.I. Wolf, neurologue pédiatrique ; Amsterdam UMC<br>Tel : +31 (0)20 4441130 ou +31 (0)20 5667508<br>Email : n.wolf@amsterdamumc.nl   |
| Investigateur réalisant l'essai clinique : | Dr. R.J. Verbeek, neuropédiatre; Amsterdam UMC<br>Tel : +31 (0)20 4441130 ou +31 (0)20 5667508<br>Email : r.verbeek1@amsterdamumc.nl  |
| Coordinateur de l'essai clinique :         | Drs. M.M.C. Voermans, Amsterdam UMC<br>Tel : +31 (0)20 5667508<br>Email : m.m.voermans@amsterdamumc.nl  |
| Expert Independent :                       | Dr. M. Finken, endocrinologue pédiatrique ; VUmc<br>Tel : +31 (0)20 4441130<br>Email : m.finken@amsterdamumc.nl   |
| Neuropédiatre de garde à<br>Amsterdam UMC  | Tel : +31 (0)20 5669111   |
| Comité de surveillance :                   | Servicecentrum Patiënt & Zorgverlener; VUmc<br>Tel : +31 (0)20 4440700 / 4443555<br>Email : zorgsupport@vumc.nl   |
| Délégué à la protection des données :      | Dr. M. Paardekooper; VUmc<br>Tel : +31 (0)20 4441717<br>Email : michel.paardekooper@amsterdamumc.nl<br><a href="http://www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm">www.vumc.nl/privacy-en-cookies.htm</a> |

## Annexe H : information sur l'assurance du VUmc

Une assurance a été souscrite par le sponsor VUmc pour toutes les personnes participant à cette étude. L'assurance couvre les dommages dus à la participation à l'étude. Cela s'applique aux dommages se manifestant au cours de l'étude ou dans les 4 ans suivant la fin de la participation de votre enfant à l'étude. Vous devez informer la compagnie d'assurance du dommage dans les 4 ans.

L'assurance ne couvre pas tous les dommages. Les dommages qui ne sont pas couverts sont énumérés brièvement à la fin de ce texte.

Ceci est défini dans le décret sur l'assurance obligatoire de la recherche médicale (sujets humains). Ce décret est répertorié sur le site Internet du Comité central de recherche sur des sujets humains [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl) (voir «Bibliothèque» puis «Législation et règlements»).

En cas de dommage, veuillez contacter directement la compagnie d'assurance.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Compagnie d'assurance :        | Centramed  |
| Nom :                          | Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A.                 |
| Adresse :                      | Maria Montessorilaan 9, 2719 DB Zoetermeer,<br>The Netherlands |
| Téléphone :                    | +31 (0)70 301 70 70  |
| E-mail :                       | info@centramed.nl  |
| Numéro de police d'assurance : | 624.529.204  |

L'assurance offre une couverture allant jusqu'à 650 000 € par sujet d'étude et 5 000 000 € pour l'ensemble de l'étude et 7 500 000 € par an pour toutes les études du même sponsor.

La police d'assurance ne couvre pas les dommages suivants:

- les dommages résultant d'un risque dont vous avez été informé dans les informations écrites. Cela ne s'applique pas si le risque se présente sous une forme plus sévère que prévu, ou si le risque était très improbable;
- atteinte à la santé de votre enfant qui se serait également produite s'il n'avait pas participé à l'étude;
- les dommages résultant de l'absence de suivi, ou du suivi partiel, des directives ou des instructions;
- dommages aux descendants résultant d'un effet négatif de l'étude sur vous ou vos descendants;
- les dommages résultant d'une méthode de traitement existante pour la recherche de méthodes de traitement existantes.

## Annexe I. Formulaire de consentement éclairé du parent ou du tuteur

### Un premier essai de guanabenz dans Vanishing White Matter

On m'a demandé de consentir à ce que mon enfant participe à cette étude médico-scientifique:

Nom de la personne participant (enfant) :

Date de naissance \_\_ / \_\_ / \_\_

- J'ai lu les informations aux personnes pour les parents / tuteurs. J'ai également pu poser des questions. On a répondu à mes questions d'une façon qui me satisfait. J'ai eu suffisamment de temps pour décider si je veux que mon enfant participe.
- Je sais que la participation est volontaire. Je sais que je peux décider à tout moment qu'après tout je ne veux pas que mon enfant participe, ou que je retire mon enfant de l'étude. Je n'ai pas besoin de donner une raison à cela.
- J'autorise le médecin généraliste et / ou le spécialiste traitant de mon enfant à être informé de la participation de mon enfant à cette étude et à être informé des éventuels effets et effets secondaires.
- J'autorise la demande d'informations auprès du médecin généraliste et / ou du spécialiste traitant de mon enfant.
- J'autorise la collecte et l'utilisation des données de mon enfant et des fluides corporels (sang et liquide céphalo-rachidien) pour répondre aux questions de recherche posées par cette étude.
- Je sais que certaines personnes peuvent avoir accès à toutes les données de mon enfant pour vérifier l'étude. Ces personnes sont répertoriées dans la fiche d'information. Je consens à leur inspection.
- J'accepte que le médecin généraliste et / ou le spécialiste traitant de mon enfant soient informés des découvertes fortuites qui (peuvent) présenter un intérêt pour la santé de mon enfant.
- Je  consens  
 ne consens pas à conserver les données personnelles de mon enfant plus longtemps (50 ans) et à les utiliser pour des recherches futures dans le domaine de la maladie de mon enfant ou d'autres maladies similaires.
- Je  consens  
 ne consens pas à conserver les fluides corporels de mon enfant pendant 50 ans et à les utiliser pour de futures recherches dans la maladie de mon enfant ou d'autres maladies similaires.
- Je  consens  
 ne consens pas au partage des données personnelles et des fluides corporels de mon enfant avec d'autres chercheurs ou des «organismes de recherche clinique» (ORC) pour des recherches sur la maladie de mon enfant ou d'autres maladies similaires.
- Je  consens  
 ne consens pas à être recontacté après cette étude pour une étude de suivi.

J'accepte la participation de mon enfant à cette étude.

Nom du parent/ tuteur

Signature:

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_

Nom du parent/ tuteur

Signature:

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_

-----  
Je déclare avoir pleinement informé les personnes susmentionnées sur l'étude concernée.

Si des informations deviennent disponibles pendant l'étude, qui pourraient affecter le consentement du parent ou du tuteur, je les en informerai en temps utile.

Nom de l'investigateur (ou de son représentant) :

Signature:

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_

-----  
Des informations complémentaires ont été données par:

Nom :

Profession :

Signature:

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_

-----  
*Le parent ou tuteur recevra la fiche d'information complète, accompagnée d'une copie signée du formulaire de consentement.*