



Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

| Agence autonome de l'Inserm |

COHORTE ANRS CO22 HEPATHER: Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française

Visite de mise en place

N° ID RCB : 2011-A01438-33



Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales
| Agence autonome de l'Inserm |



Institut national
de la santé et de la recherche médicale





Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

| Agence autonome de l'Inserm |

COHORTE ANRS CO22 HEPATHER: Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C: une cohorte nationale française

Promoteur

Inserm-ANRS

Investigateur coordonnateur

Pr. Stanislas Pol

Co-investigateur coordonnateur

Dr. Hélène Fontaine

Responsable scientifique et méthodologiste

Pr. Fabrice CARRAT

Centre de méthodologie et de gestion

Céline DORIVAL—MOULY, Chef de Projet

Caroline MONTAUDOUIN-ROY, Attachée de recherche clinique

Mounia NAIT BACHIR, Attachée de recherche clinique

Marion PIROT, Attachée de recherche clinique

CONCEPT DE L'ETUDE

- Étude observationnelle multicentrique avec recueil prospectif de données et constitution de collections biologiques des malades ayant ou ayant eu une hépatite B et/ou C
- Plateforme de recherche pour répondre aux questions clés (progression de la maladie et des complications) et pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des traitements antiviraux dans la vie réelle
- Partenariat public/privé

POPULATION ETUDIEE

Effectif prévu: 25 000 patients

- 15 000 infectés récents ou anciens par le VHC (dont un maximum de 25% avec réponse virologique soutenue à l'inclusion).
- 10 000 infectés par le VHB (dont un maximum de 50 % de porteurs inactifs à l'inclusion).

CALENDRIER DE L'ETUDE

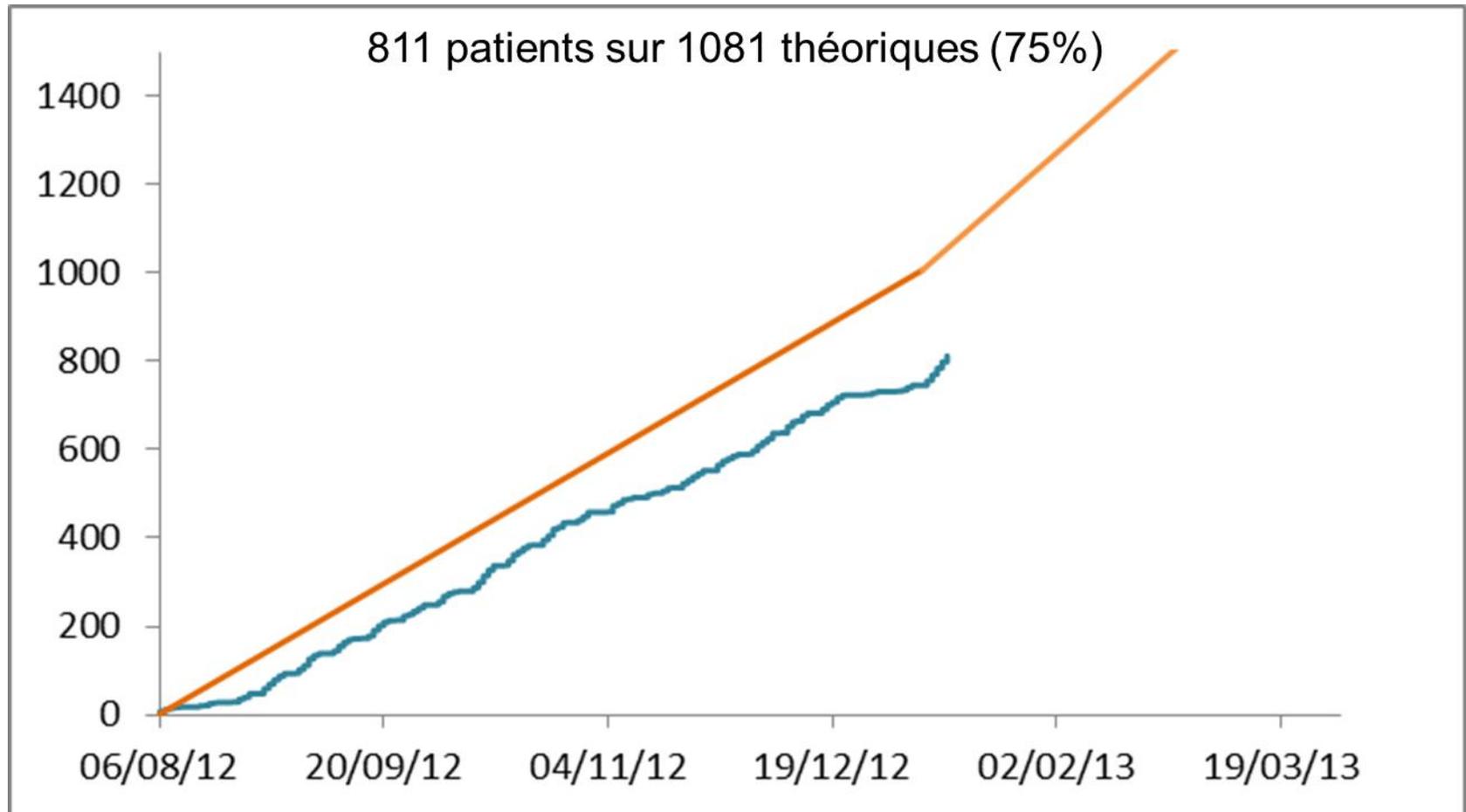
- Durée totale de l'essai : 10 ans
- Durée totale des inclusions : 24 mois
- Durée des inclusions par centre : 12 mois
- Suivi par patient : 8 ans
- Début des inclusions : 6 août 2012
- Fin de l'étude : août 2022

ETAT D'AVANCEMENT

- 6 centres ouverts
 - Centres pilotes: 1^{er} patient le 06 août 2012
 - 0302, Cochin
 - 0320, Nancy
 - Première vague d'ouverture:
 - 0304, Bordeaux, 1^{er} patient le 07 janvier 2013
 - 0031, Toulouse
 - 0321, Montpellier
 - 0071, Lyon
- 7 centres prévus entre janvier et mars 2013
- 23 centres prévus entre avril et juillet 2013
- 811 inclusions au 14 janvier 2013

ETAT D'AVANCEMENT: COURBE D'INCLUSION

Au 14 janvier 2013



OBJECTIF PRINCIPAL DE LA COHORTE

Mesurer les bénéfices et risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hépatites B et C et en identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux.

OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA COHORTE

Axes Thérapeutiques et Virologie

✓ Thérapeutiques

- ✓ Analyse des effets thérapeutiques à long terme en fonction de l'efficacité virologique, de la tolérance et de leur impact sur l'évolution des hépatites B et C chroniques.
- ✓ Analyse des facteurs prédictifs de la réponse virologique, de la progression ou de régression de la fibrose.
- ✓ Analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, interactions médicamenteuses.
- ✓ Réalisation d'études ancillaires thérapeutiques et d'essais cliniques.

✓ Virologie

- ✓ Comprendre les mécanismes moléculaires de l'efficacité et de l'échec des traitements anti-viraux.
- ✓ Analyser la dynamique des populations virales pendant la période de clairance virale et les échecs de traitement.
- ✓ Caractériser les facteurs du virus et ceux de l'hôte associés à la résistance virologique.
- ✓ Émettre des recommandations thérapeutiques afin d'améliorer la prévention de la survenue de résistance, l'obtention d'une réponse virologique soutenue et le contrôle définitif de l'infection.
- ✓ Élaborer des essais thérapeutiques en fonction des premières données virologiques obtenues pour améliorer l'efficacité anti-virale des traitements.

OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA COHORTE

Axes Anatomo-pathologie et physiologie ET Santé publique

✓ Anatomo-pathologie et physiopathologie

- ✓ Identifier de nouvelles cibles physiopathologiques associées à la sévérité des lésions d'hépatite chronique, et en évaluer pronostic et évolution.
- ✓ Identifier et valider de nouveaux marqueurs non invasifs pour le diagnostic, la sévérité, le pronostic et la réponse thérapeutique.
- ✓ Valider de nouvelles combinaisons thérapeutiques basées sur les résultats des recherches physiopathologiques.

✓ Santé publique

- ✓ Identifier des corrélations psychosociales et comportementales à l'accès aux soins, à la progression de la maladie et à l'épidémiologie de la charge virale B et C.
- ✓ Évaluer le coût-efficacité des traitements anti-viraux B et C et la qualité de vie des patients.
- ✓ Étudier les déterminants individuels et structurels de l'addiction et les facteurs de risque comportementaux des patients infectés par le VHB et/ou le VHC et consommateurs de drogues.

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

**Seuls les patients qui présentent
au moins l'un des critères
d'inclusion et aucun critère de
non-inclusion pourront être inclus
dans l'essai**

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Critères d'inclusion

Patient présentant au moins un des critères suivants:

Patients hépatite B

- ✓ Patients ayant une **hépatite B chronique** définie par un Ag HBs positif depuis au moins 6 mois, dont **moins de 50 % de porteurs inactifs**
- ✓ Patients ayant une **hépatite B aiguë** définie par l'apparition récente de l'Ag HBs (<6 mois)
- ✓ Patients dont l'**hépatite B est associée ou non à une hépatite D** aiguë ou chronique

Patients hépatite C

- ✓ Patients ayant une **hépatite C chronique** définie par la présence d'anticorps anti-VHC et d'une virémie positive depuis au moins 6 mois
- ✓ Patients ayant une **hépatite C aiguë** définie par l'apparition récente d'une virémie C (depuis moins de 6 mois) chez des patients ayant des facteurs de risque (avec ou sans anticorps anti-VHC)
- ✓ Patients dont l'**hépatite C est guérie** ce qui est défini par : une éradication à long terme (soit spontanée, soit après un traitement), des anticorps anti-VHC détectables et une virémie négative à 2 reprises à au moins 6 mois d'intervalle (moins de 25 % des patients inclus pour une hépatite C)

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Critères de non inclusion

- ✓ Co-infection VIH

- ✓ Population dite vulnérable :
 - Mineurs
 - Personnes sous tutelle ou curatelle
 - Personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative

- ✓ Traitement contre l'hépatite C en cours ou arrêtés depuis moins de 3 mois (amendement à déposer)

- ✓ Espérance de vie de moins de 1 an (amendement à déposer)

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Note d'information

LETTRÉ D'INFORMATION AU PATIENT

ETUDE ANRS CO22 HEPATHER Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes atteint(e) par le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou de l'hépatite C (VHC). A ce titre, votre médecin vous propose de participer à une cohorte nationale dont l'objectif est d'améliorer la connaissance, la prise en charge et le traitement des patients atteints par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Pour cela, des données cliniques et biologiques seront régulièrement recueillies au cours de votre suivi durant les huit prochaines années; des prélèvements sanguins seront également effectués en vue d'examen virologiques et génétiques et conservés en vue d'évaluations ultérieures en fonction de l'évolution des connaissances.

Le médecin responsable de cette étude est :

Le Docteur : (nom de l'investigateur)

Téléphone :

Dénotmé « votre médecin » dans le reste du texte.

Afin de vous permettre de prendre une décision concernant votre décision de participer ou non à cette recherche, il est important que vous preniez connaissance de sa nature et de ses objectifs.

Merci de prendre le temps de lire attentivement les informations suivantes et d'en discuter avec vos amis, proches, membres de votre famille, membres d'association ou votre médecin. N'hésitez pas à poser des questions si certains points ne sont pas clairs ou si vous souhaitez des informations supplémentaires.

Cette étude est soumise **aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique ainsi qu'aux articles R. 1121-1 et suivants du dit Code.**

Nature et objectifs de l'étude

Comme indiqué précédemment, l'objectif principal de cette cohorte est d'améliorer les modalités de prise en charge thérapeutiques des hépatites B et C et d'identifier les déterminants individuels, y compris génétiques, virologiques, environnementaux et sociaux.

Le but de cette cohorte est donc de créer une large base de données comprenant les caractéristiques cliniques, biologiques, génétiques et épidémiologiques permettant entre autres :

- * D'analyser les effets des traitements à court, moyen et long terme tant sur le plan de leur efficacité, de leur tolérance, et de leur impact sur l'évolution de la maladie ;
- * D'identifier de nouveaux facteurs prédictifs de la réponse au traitement et de nouvelles méthodes non invasives pour le diagnostic, la sévérité, le pronostic et la réponse thérapeutique ;
- * De caractériser les mécanismes moléculaires de l'efficacité et de l'échec des traitements anti-viraux ;
- * De caractériser les facteurs associés à la résistance virologique ;
- * De valider de nouvelles combinaisons thérapeutiques ;
- * D'identifier des corrélations psychosociales et comportementales à l'accès aux soins, à la progression de la maladie et à l'épidémiologie de la charge virale B et C ;
- * D'évaluer le rapport coût-efficacité / coût-utilité des traitements anti-viraux B et C et la qualité de vie des patients traités ou non.

Votre participation à cette étude n'est pas obligatoire, elle est entièrement libre et volontaire, mais elle sera très utile pour améliorer la connaissance de l'infection par le VHB ou C et sa prise en charge.

Votre participation à cette étude n'aura aucune conséquence sur la prise en charge médicale que vous êtes en droit d'attendre. La fréquence des consultations et les examens pratiqués à l'occasion de ces consultations seront les mêmes que vous participez ou non à l'étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, votre médecin réalisera, lors de chacune de vos consultations, un bilan clinique et les examens habituellement pratiqués dans le suivi habituel de votre

Consentement à signer en trois exemplaires originaux : l'un pour l'investigateur qui sera conservé pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur

À compléter



- ✓ Description de la recherche : but, durée, déroulement de l'essai...
- ✓ Risques éventuels liés à la recherche et bénéfiques
- ✓ Confidentialité des données individuelles
- ✓ Participation et retrait du consentement
- ✓ Accès aux résultats de l'essai en fin d'étude via l'investigateur

Le devoir d'information du patient est une OBLIGATION légale et déontologique qui s'impose au médecin

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Consentement

Etude ANRS CO22 HEPATHER



CONSENTEMENT DU PATIENT

ETUDE ANRS CO22 HEPATHER

Options thérapeutiques au cours des hépatites B et C : une cohorte nationale française

De M (Nom et Prénom du patient)

Le Docteur m'a proposé de participer à

la cohorte citée en titre, qui a reçu un avis favorable du Comité de Protection des personnes (CPP Ile de France III) et une autorisation de l'Autorité Compétente. Le promoteur de cet essai, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale – Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Inserm-ANRS) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice, auprès de la société HDI Gerling sous le numéro n°90682 conformément aux dispositions du Code de la santé publique.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser ou que je peux accepter de participer à tout ou partie de l'étude. Cela ne changera pas nos relations pour mon éventuel suivi médical. J'ai reçu et bien compris les informations contenues dans ce document. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions nécessaires à mon information.

J'accepte librement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la « notice d'information au patient » de ce document.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans préjudice ou perte de bénéfice. J'en informerai alors le médecin-investigateur.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche complémentaire comportant éventuellement des données génétiques, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé.

J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et libertés (art.39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin.

J'ai bien noté que les données me concernant pourront m'être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix et que j'ai le droit d'être informé(e) des résultats globaux de la recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la notice d'information.

Ces données qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES.

Je pourrai, à tout moment, demander toute information complémentaire à mon médecin.

J'accepte que soient réalisés sur mes échantillons sanguins :

- des dosages biologiques ;
- des études de polymorphismes génétiques ;

OUI NON
 OUI NON

Un nouveau consentement pour les études génétiques ultérieures me sera alors demandé.

J'accepte que les échantillons soient conservés pendant 20 années pour des études ultérieures sur les hépatites virales, en fonction de l'avancement des connaissances.

OUI NON

Signature du patient Date de la signature : ____/____/____

Je, soussigné, ai entièrement expliqué à ce patient les informations utiles concernant cette étude et lui ai remis un exemplaire de ce formulaire de consentement daté et signé.

Signature de l'investigateur Date de la signature : ____/____/____

Consentement à signer en trois exemplaires originaux : l'un pour l'investigateur qui sera conservé pendant 15 ans, un exemplaire pour le patient et le troisième pour le promoteur



À COMPLÉTER PAR LE PATIENT

À compléter par l'investigateur

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Note d'information et consentement

À la visite d'inclusion au plus tard, le consentement doit être complété, daté et signé par le patient ainsi que daté et signé par l'investigateur

- ✓ Investigateur déclaré sur la liste de délégation des tâches et ayant un n° RPPS
- ✓ 1 exemplaire est remis au patient, les 2 autres exemplaires sont à ranger dans le classeur « Information et consentement (signés) »
- ✓ Si le patient ne souhaite pas conserver son exemplaire, le garder et le notifier dans son dossier médical
- ✓ Notifier dans le dossier médical du patient la date de signature du consentement pour la cohorte ANRS CO22 HEPATHER
- ✓ Signature du consentement éclairé avant toute investigation auprès du patient (prélèvements...) concernant la cohorte ANRS CO22 HEPATHER

Le recueil du consentement est OBLIGATOIRE pour toute recherche biomédicale, et ce avant toute investigation clinique

CALENDRIER DES VISITES DE SUIVI

		Visite d'inclusion	Nombre de visite de suivi par an
Hépatite B	Porteur inactif	✓	1
	Cirrotique	✓	1
	Sous thérapie HBV	✓	1
Hépatite C	Ni cirrotique ni sous thérapie	✓	1
	Cirrotique	✓	1
	Sous thérapie HCV	✓	2: une visite annuelle et une visite 6 mois après le début du traitement

PHARMACOVIGILANCE

Évènement indésirable

- ✓ Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au médicament expérimental sur lequel porte cette recherche

Évènements indésirables survenant durant l'étude à déclarer dans l'e-CRF:

- ✓ **Patients SANS TRAITEMENT pour leur hépatite :**

Uniquement les EIs de grades 3 et 4 (selon les grades ANRS)

- ✓ **Patients SOUS TRAITEMENT pour leur hépatite :**

EIs de tout grade durant toute la durée du traitement

**Déclaration des EI(G)s en temps réel
Ne pas attendre la visite de suivi prévue au protocole**

PHARMACOVIGILANCE

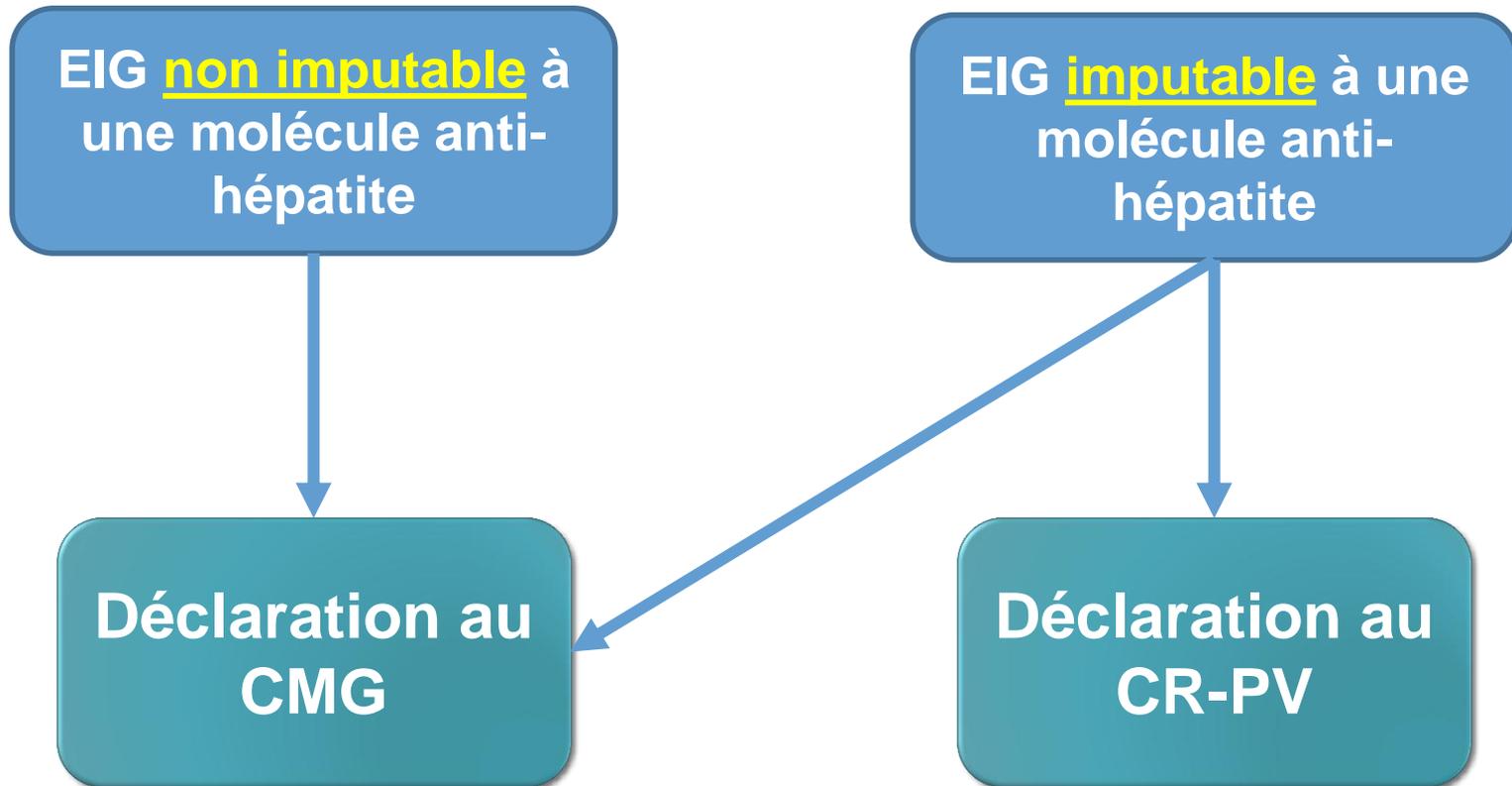
Évènement indésirable GRAVE - Définition

Évènement indésirable qui entraîne l'un des **critères de gravité** suivant:

- ✓ Décès
- ✓ Mise en jeu du pronostic vital
- ✓ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- ✓ Invalidité ou incapacité importante ou durable
- ✓ Anomalie ou malformation congénitale
- ✓ Toute autre manifestation jugée « médicalement significative » c'est-à-dire qui peut mettre en péril le patient et peut nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter l'un des résultats mentionnés ci-dessus

PHARMACOVIGILANCE

Évènement indésirable GRAVE - Déclaration



PHARMACOVIGILANCE

Évènement indésirable GRAVE - Déclaration



Tout EIG imputable aux molécules du traitement antiviral doit également être déclaré au plus vite (dans les 24h) au CR-PV



I

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

ceps
N° 10011'01



**AGENCE
du
MÉDICAMENT**

PHARMACOVIGILANCE

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 25 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament.
Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance
aupès à des motifs d'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout
médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre
régional de pharmacovigilance auprès à été notifié l'effet indésirable, conformément aux
dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité

Nom (2 premières lettres)

Prénoms (première lettre)

Sexe F M

Département de résidence

Date de naissance

ou
Age

Poids

Taille

S'il s'agit d'un nouveau né, les produits ont été pris :

par le nouveau né

lors de l'allaitement

par la mère durant sa grossesse.

Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3

Cachet du Praticien déclarant

du

du Médecin désigné par le patient

Antécédents / Facteurs favorisants :

Produits	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?

Sans information Non Oui

D'après de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?

Sans information Non Oui

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?

Sans information Non Oui

Réapparition de la réaction après réintroduction ?

Sans information Non Oui

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ indiquer son N°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacien qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet	Gravité	Evolution
Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	<input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle
Date de survenue <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet
Durée de l'effet <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital	<input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet
Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles
		<input type="checkbox"/> Décès survenu à la reprise
		<input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet
		<input type="checkbox"/> Inconnue
		<input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli

IDENTIFICATION DU PATIENT

Créer un nouvel identifiant sur le site sécurisé de l'étude à chaque fois qu'un nouveau patient a signé le consentement de l'étude :

<https://triton.u707.jussieu.fr/hepather>

L'identifiant du patient dans l'étude comportera :

- le n° du centre à 4 chiffres,
- le n° d'inclusion dans le centre à 4 chiffres,
- un code aléatoire de 4 lettres.

|_|_|_|_|
N° du centre

/ |_|_|_|_| /
N° d'inclusion par centre

|_|_|_|_|
Code lettres

CRF ELECTRONIQUE

Chaque utilisateur (Investigateurs, MECs, ARCs, TECs, ...) aura un login/mot de passe personnel permettant de se connecter

- ✓ Calendrier des visites
- ✓ État de remplissage et de monitoring de l'e-CRF
- ✓ Saisie du suivi du patient
- ✓ Saisie des résultats biologiques
- ✓ Déclarations EIG et grossesses
- ✓ Documents de l'étude téléchargeables

<https://triton.u707.jussieu.fr/hepather>

VISITE D'INCLUSION

AJOUT D'UN NOUVEAU PATIENT

Centre

Numéro de patient

Code Lettre

Obtenir un nouvel identifiant patient

AJOUT D'UN NOUVEAU PATIENT

Centre

Numéro de patient

Code Lettre

Valider

VISITE D'INCLUSION

CRITERES DE SELECTION

CRITERES D'INCLUSION		
Oui	Non	
<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	1. Hépatite B
		<input type="text"/>
<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	2. Hépatite C
		<input type="text"/>
		patient naïf de traitement: <input type="text"/>
CRITERES DE NON INCLUSION		
Oui	Non	
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Co-infection VIH
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Mineur
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Personne vulnérable (personne sous tutelle ou curatelle ou personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative)

Enregistrer

VISITE D'INCLUSION

CRITERES DE SELECTION

OUI		NON		
<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	1. Hépatite B		
		<input type="text"/>		
<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	2. Hépatite C		
		<input type="text"/>		
		patient naïf de traitement:		<input type="text"/>
CRITERES DE NON INCLUSION				
OUI	NON			
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Co-infection VIH		
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Mineur		
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	Personne vulnérable (personne sous tutelle ou curatelle ou personne privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative)		

Enregistrer

Date de signature du
consentement



Date de la visite d'inclusion



Voir la suite du questionnaire

Données socio-démographiques et environnementales

Antécédents

Données comportementales

Histoire de la maladie

Bilan à l'inclusion

Traitements

Bilan biologique

VISITE D'INCLUSION

Données socio-démographiques et environnementales

Antécédents

Données comportementales

Histoire de la maladie

Questionnaire en face à face avec le patient

Document d'aide à ranger dans le dossier médical du patient une fois daté et signé par le médecin

Bilan à l'inclusion

Traitements

Bilan biologique

Données à recueillir dans le dossier médical du patient



ANRS CO22 HEPATHER
-Visite d'inclusion-

Date de signature du consentement:	--/--/----
Date de la visite d'inclusion	--/--/----

DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES	
Identifiant patient	
N° de sécurité sociale	
Nom du patient	
Prénom du patient	
Sexe	
Date de naissance	--/--/----
Date d'arrivée en France (si pays de naissance hors de France)	--/--/----
Pays de naissance	
Commune de naissance	
Commune de résidence (commune INSEE)	
Pays de naissance de la mère	
Pays de naissance du père	
Origine ethnique	<input type="checkbox"/> France métropolitaine <input type="checkbox"/> DOM-TOM <input type="checkbox"/> Europe du Sud <input type="checkbox"/> Europe de l'Est <input type="checkbox"/> Europe de l'Ouest <input type="checkbox"/> Afrique du Nord <input type="checkbox"/> Afrique noire (ou subsaharienne) <input type="checkbox"/> Asie <input type="checkbox"/> Autre (préciser :) <input type="checkbox"/> Ne peut pas répondre

DONNÉES ENVIRONNEMENTALES	
Dernière catégorie professionnelle du patient	<input type="checkbox"/> Agriculteur exploitant <input type="checkbox"/> Artisan <input type="checkbox"/> Commerçant <input type="checkbox"/> Chef d'entreprise <input type="checkbox"/> Cadre et profession intellectuelle supérieure <input type="checkbox"/> Profession intermédiaire <input type="checkbox"/> Employés <input type="checkbox"/> Ouvrier <input type="checkbox"/> Autre (préciser :)
Le patient occupe-t-il un emploi actuellement ?	<input type="checkbox"/> Oui (y compris arrêt maladie, disponibilité, congé maternité, parental...) <input type="checkbox"/> Non (préciser la situation :) <input type="checkbox"/> Demandeur d'emploi ou à la recherche d'un emploi <input type="checkbox"/> Retraité(e) ou retraité(e) des affaires <input type="checkbox"/> En formation (lycéen, étudiant, stagiaire...) <input type="checkbox"/> Ne travaille pas pour raison de santé (invalidité, maladie chronique...) <input type="checkbox"/> Au foyer, sans profession <input type="checkbox"/> Autre (préciser :)

1 Nom du médecin :
Date, et signature du médecin

Etiquette patient hôpital
NIP

VISITE D'INCLUSION

Bilan biologique



Bilan biologique (à jeun) recueilli à la visite d'inclusion ANRS CO22 HEPATHER

Valeurs à récupérer dans le dossier médical du patient en respectant les **délais** prévus.

Si le patient n'a pas réalisé l'un des dosages, ne pas lui demander de le faire exprès pour HEPATHER (ce n'est pas prévu au protocole) sauf si le médecin décide que le dosage doit être réalisé pour le patient.

Bilan biologique		déla
Hématologie		
Sang	Hémoglobine	- de 3 mois
	Leucocytes	
	Polynucléaires neutrophiles	
	Polynucléaires neutrophiles	
	TP	
	INR	
	Facteur V (si TP>70%)	
Biochimie		
Sang	Créatinémie	- de 3 mois
	Glycémie	
	Insulinémie	
	Bilirubine totale	
	Bilirubine conjuguée	
	Bilirubine libre	
	Cholestérol total	
	HDL-Cholestérol	6 mois
	Triglycérides	
	ASAT	
	ALAT	- de 3 mois
	Phosphatase alcaline	
	Gamma GT	
	Albuminémie	
	Dosage des gamma-globulines	
	AFP	
	Ferritinémie	1 an
TSH		
Vitamine D		
Si hépatite B :	- de 3 mois	
Bilan phospho-calcique		
Urine	Protéinurie	- de 3 mois
	Glycosurie	
	Hématurie	
	Si hépatite B :	
	Bilan phospho-calcique	

Bilan biologique		déla
Sérologie/Virologie hépatique		
Sang	Ag HBs	dernier disponible
	Ac anti-HBs	
	Ac anti-HBc	
	Si hépatite aiguë :	- de 3 mois
	IgM anti-VHA	
	IgM anti-HBc	
	Ac anti-VHC	dernier disponible
	Ac anti-VIH	
	IgGVHA	1 an
	Auto-anticorps (anti-muscle lisse, LKM1, mitochondries, FAN)	2 ans
	Si hépatite C :	dernier disponible
	- Génotype	
	- Charge virale	
	Si hépatite B :	- de 3 mois
	- Ag HBe	
- Ac anti-HBe		
- ADN VHB		
- Ac anti-VHD		
Si hépatite D :	- de 3 mois	
- ARN VHD en qualitatif		
- ARN en quantitative		

VISITE D'INCLUSION - BIOTHÈQUE

Echantillons à la visite d'inclusion (J0) **A JEUN de 12 heures**

	Centre clinique	Laboratoire	Étiquettes cryotubes
70mL de sang	3 tubes secs de 5mL	Sérum (en moyenne 4 cryotubes)	
	1 tube hépariné de 10mL (ou 2 de 5mL)	Plasma hépariné (en moyenne 3 cryotubes)	
	1 tube citraté de 5mL	Plasma citraté (en moyenne 2 cryotubes)	
	1 tube EDTA de 5mL	Sang total (en moyenne 5 cryotubes)	
	1 tube EDTA de 5mL	Plasma EDTA « K2 » (en moyenne 2 cryotubes)	
	3 tubes EDTA de 10mL (ou 6 de 5mL)	Plasma EDTA + cellules (en moyenne 11 cryotubes plasma, et 3 cryotubes cellules)	 
10mL d'urine	Urine (en moyenne 7 cryotubes)		



Préparation d'un maximum d'aliquots de 1mL pour le sang et de 1,5mL pour l'urine



VISITE D'INCLUSION - BIOTHÈQUE

Circuit

Centre clinique

anRS Inserm AFE UPMC

FICHE DE SUIVI DE LA BIOTHÈQUE (J0)

ANRS CO22 HEPATHER

Identifiant patient: CO22 F

Prélèvement sanguin et urinaire: d'usage

Volet 1

Volet 1



Classeur
« Biothèque J0
(1^{ère} partie
complétée) »

anRS Inserm AFE UPMC

FICHE DE SUIVI DE LA BIOTHÈQUE (J0)

ANRS CO22 HEPATHER

Identifiant patient: CO22 F

Prélèvement sanguin et urinaire: d'usage

Volets 2 et 3

Volets 2 et 3

+
prélèvements sanguins
&
échantillon urinaire

Laboratoire de virologie

prélèvements sanguins
&
échantillon urinaire



- ✓ Préparation des échantillons
- ✓ Aliquotage
- ✓ Étiquetage
- ✓ Congélation

Selon le mode opératoire

anRS Inserm AFE UPMC

FICHE DE SUIVI DE LA BIOTHÈQUE (J0)

ANRS CO22 HEPATHER

Identifiant patient: CO22 F

Prélèvement sanguin et urinaire: d'usage

Volets 2 et 3

Volets 2 et 3



Classeur
« Biothèque J0
(document complété) »

VISITE D'INCLUSION - BIOTHÈQUE

Ponction biopsique hépatique

PBH:

- ✓ PBH déjà réalisé par le patient si disponible
- ✓ PBH réalisée en cours d'étude si la santé du patient le nécessite

VISITE D'INCLUSION - BIOTHÈQUE

Laboratoire de virologie

- ✓ Congélation des tubes dans les 6h maximum après le prélèvement
- ✓ Stockage des échantillons dans le respect des conditions décrites dans le mode opératoire (-80°C)
- ✓ Déclaration de tout incident de température, même mineur :
 - au responsable logistique des biothèques (marc.barlot@inserm.fr)
 - au CMG (hepather@u707.jussieu.fr)
- ✓ Remise des relevés/disques de température des congélateurs contenant les prélèvements de l'étude, lors des visites de monitoring

L'INVESTIGATEUR – BONNES PRATIQUES CLINIQUES

- ✓ Bien-être du patient
- ✓ Respect des objectifs de recrutement
- ✓ Être disponible pour les patients
- ✓ Être disponible pour les visites de monitoring (une visite dans la semaine suivant la 1^{ère} inclusion, puis suivant le rythme d'inclusion du centre, lieu calme, dossiers sources...)
- ✓ Remplissage de l'e-CRF selon documents source
- ✓ Suivi du protocole
- ✓ Information et consentement éclairé
- ✓ Archivage après l'étude pendant 15 ans
- ✓ Audit et/ou inspection

VISITE DE SUIVIE ANNUELLE

Recueil

- ✓ Modification par rapport à la visite d'inclusion
- ✓ Pharmacovigilance
- ✓ Mise sous traitement

Bilan

		Bilan
Hépatite B	Porteur inactif	ADN VHB, ALT/AST, GGT, plaquettes, profil lipidique, Ag HBs
	Cirrhotique	ADN VHB, ALT/AST, GGT, plaquettes, profil lipidique, Ag HBs, INR, créatinine, albumine, bilirubine
	Sous thérapie HBV	ADN VHB, Hbe, Ab et Ag HBs et créatinine, clearance
Hépatite C	Non cirrhotique et pas sous thérapie	AST/ALT, GGT, plaquettes, profil lipidique, Ag HBs
	Cirrhotique	AST/ALT, GGT, plaquettes, profil lipidique, Ag HBs, INR, créatinine, albumine, bilirubine
	Sous thérapie	Hématogramme, AST/ALT, GGT, PCR VHC

VISITE SUPPLEMENTAIRE POUR LES PATIENTS VHC MIS SOUS THERAPIE

Recueil

- ✓ Modification par rapport à la visite précédente
- ✓ Pharmacovigilance
- ✓ Traitement
 - ✓ Posologie
 - ✓ Tolérance
 - ✓ Réponse

Bilan

- ✓ Hematogramme
- ✓ AST/ALT
- ✓ GGT
- ✓ PCR VHC

VISITES DE MONITORING

Au centre clinique

- ✓ Penser à imprimer le fichier Excel « registre patient » complété, à chaque visite de monitoring.
- ✓ Vérification de la cohérence des documents sources (dossier médical) avec les données de l'e-CRF.
- ✓ Mettre à disponibilité les classeurs de l'étude (« Centre », « Information et consentements (signés) »).

Laboratoire de virologie

- ✓ Mettre à disponibilité les classeurs de l'étude (« Virologie » et « Biothèque J0 document complété »).
- ✓ Relevés de température.

Programmation des visites sur site

- ✓ Première visite la semaine suivant la première inclusion.
- ✓ Rythme ajusté en fonction des inclusions.

DOSSIER SOURCE

Le dossier source doit être le miroir des données cliniques recueillies dans l'e-CRF et permettre sa reconstitution éventuelle

- ✓ saisie des données au plus près de la date de la visite
- ✓ Indication dans le dossier source de toutes les informations saisies dans l'e-CRF

DEMARRAGE DE L'ETUDE

Après réception du fax d'autorisation de démarrage

Une fois remplies les conditions suivantes :

- ✓ Convention hospitalière signée
- ✓ Lettre d'information au Directeur de l'établissement
- ✓ Accord de confidentialité
- ✓ Engagement de participation
- ✓ Normes biologiques transmises
- ✓ Liste de délégation des tâches complétée

Merci de votre attention

Pour tout renseignement complémentaire, n'hésitez pas à contacter l'équipe projet

CONTACTS

DORIVAL-MOULY Céline	Chef de projet CMG INSERM U707	<u>Tél</u> : 01 44 73 86 68 <u>Port</u> : 06 77 13 15 20 <u>Mail</u> : dorival@u707.jussieu.fr
MONTAUDOUIN-ROY Caroline	Attachée de recherche clinique CMG INSERM U707	<u>Tél</u> : 01 44 73 86 46 <u>Mail</u> : montaudouin@u707.jussieu.fr
NAIT BACHIR Mounia	Attachée de recherche clinique CMG INSERM U707	<u>Tél</u> : 01 44 73 86 46 <u>Mail</u> : nait-bachir@u707.jussieu.fr
PIROT Marion	Attachée de recherche clinique CMG INSERM U707	<u>Tél</u> : 01 44 73 86 46 <u>Mail</u> : pirot@u707.jussieu.fr
CHAMBON Aneta	Secrétaire CMG INSERM U707	<u>Tél</u> : 01 44 73 86 63 <u>Mail</u> : chambon@u707.jussieu.fr
CHAU Frédéric	Data-manager CMG INSERM U707	<u>Tél</u> : 01 44 73 86 47 <u>Mail</u> : fchau@u707.jussieu.fr
CARRAT Fabrice	Méthodologiste et Chef d'équipe CMG INSERM U707	<u>Mail</u> : carrat@u707.jussieu.fr
https://triton.u707.jussieu.fr/hepather		<u>Fax</u> : 01 78 76 54 94 <u>Mail</u> : hepather@u707.jussieu.fr