

Conventions pour la collecte de données et d'échantillons Swiss HCV Cohort Study (SCCS)

Marielle Rutquist
SCCS Coordinator
Schanzenstrasse 55
CH-4031 Basel
www.clinicaltrialunit.ch
marielle.rutquist@usb.ch

Principal Investigator :
Prof. Francesco Negro
Divisions of
Gastroenterology and
Hepatology and of Clinical
Pathology
University Hospital
rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
1211 Genève 14

5 août 2014

Table des matières

1	Introduction	3
2	Conventions fondamentales	3
2.1	Critères d'inclusion	3
2.2	Le plan des visites	4
2.3	Queries - amélioration de la qualité des données	5
3	Conventions Détaillées	6
3.1	BL General	6
3.2	Genetic consent	6
3.3	Visites de contrôle et relance des patients perdus de vue	7
3.4	Diagnostics	7
3.4.1	Serology	8
3.4.2	Liver Biopsy	8
3.4.3	Blood Chemistry	8
3.5	Traitement	9
3.6	Biobanque	10
3.7	Stop et réactivation	10
3.8	Changement de centre	11
4	Annexe	12
4.1	Virémie HCV - détection de la charge virale (HCV RNA)	12

1 Introduction

Ce document décrit

- QUOI - quelles données doivent être recueillies, quels échantillons doivent être prélevés
- QUAND - quand recueillir les données, quand prélever les échantillons
- COMMENT - comment obtenir les données et les échantillons

Un document à part explique l'usage de l'outil secuTrial : le Manuel de saisie des données.

Pour les questions concernant la gestion des données et les conventions, veuillez contacter le coordinateur SCCS :

Marielle Rutquist
marielle.rutquist@usb.ch
+41 61 328 51 43

Pour les questions d'ordre scientifique, veuillez contacter le Principal Investigator.

2 Conventions fondamentales

2.1 Critères d'inclusion

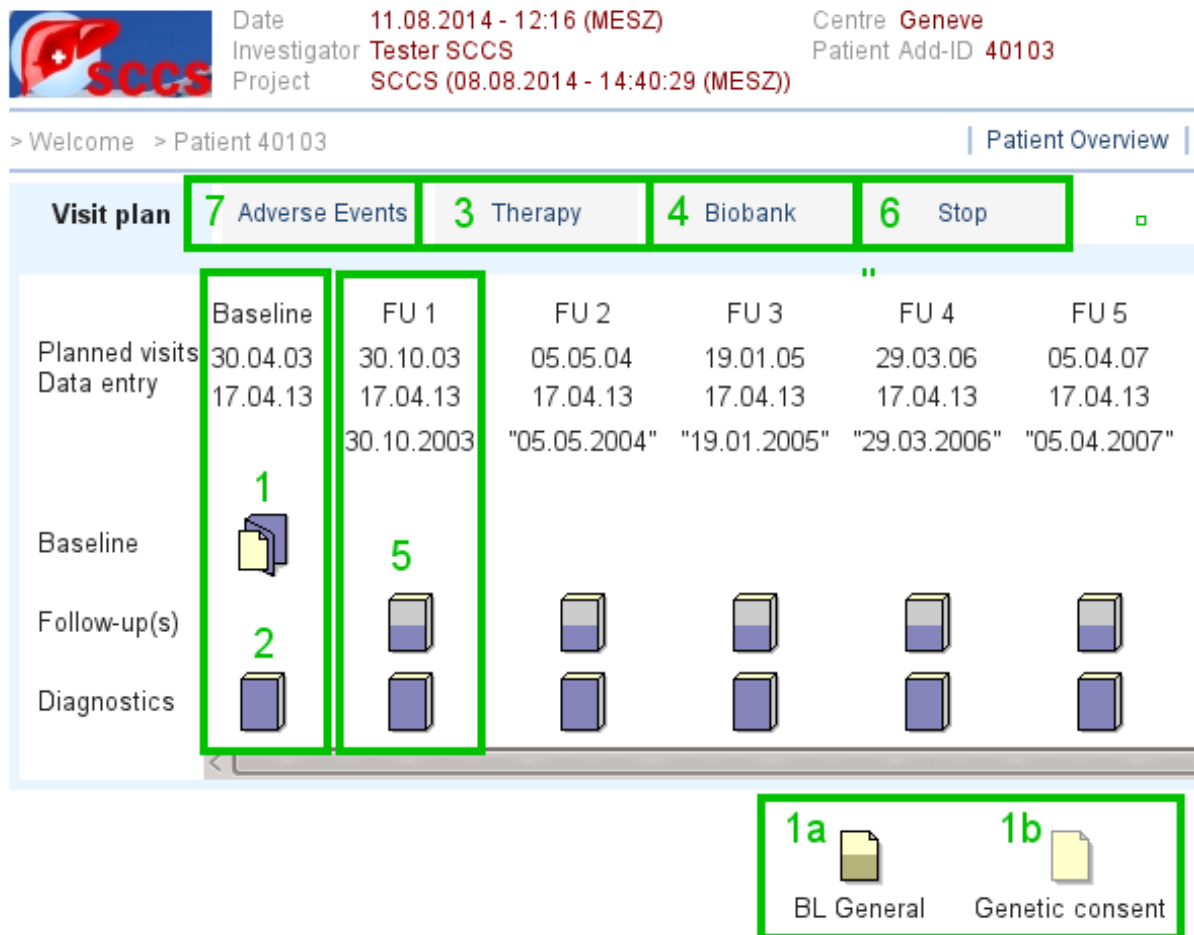
Les critères d'inclusion obligatoires sont

- Le patient a au moins 18 ans.
- Le patient a signé le *Informed Consent*.
- Présence de anti HCV dans le sérum résultant d'un EIA (enzyme immuno assay) de troisième génération.

Si le patient vient d'un autre centre, veuillez lire la partie 3.8 sur la page 11.

2.2 Le plan des visites

La figure ci-dessous montre le plan des visites d'un patient tel qu'on peut le voir dans secuTrial.



- La première visite du patient est appelé *Baseline*. Veuillez remplir les formulaires *Baseline* (1) et *Diagnostics* (2).
- *Baseline* est constitué de deux parties : *BL (= BaseLine) General* (1a) et *Genetic consent* (1b).
- De plus, veuillez remplir les formulaires que vous trouverez dans les onglets *Therapy* (3) et *Biobank* (4).
- Pour la seconde visite et toutes celles qui suivent, veuillez remplir les formulaires *Follow-up*, *Diagnostics* (5), *Biobank* (4) et si nécessaire *Therapy* (3).
- Si un patient quitte la SCCS, veuillez remplir le formulaire dans l'onglet *Stop* (6).

- Les *Adverse Events* peuvent être saisis dans l'onglet correspondant (7).

Tous les formulaires et les procédures sont décrits dans les parties correspondantes de ce document.

2.3 Queries - amélioration de la qualité des données

- Lors des analyses de cohérence des données et lors d'analyses scientifiques on trouve des données inconsistantes voire erronées.
- Uniquement le centre concerné peut corriger ces données. A cet effet, on utilise les *queries* : des questions du *data manager* ou du moniteur concernant des données douteuses. Le centre peut confirmer ou corriger les données en question.
- Vous trouverez une vue d'ensemble des *queries* pour votre centre dans le rapport *Query Overview*. Une description détaillée du processus des queries se trouve dans le *Manuel de saisie des données*.
- *Pour la qualité des données il est important de répondre aux queries rapidement !*

3 Conventions Détaillées

Les conventions sont expliqués pour chaque formulaire.

3.1 BL General

Sex / Gender : *Sex* indique le sexe à la naissance (male / female). S'il y a eu changement, veuillez l'indiquer sous *gender* (masculine / feminine).

Demography, Country of birth : indiquer le pays dans lequel le patient est né.

History of Anti-HCV Tests, First Positive Documented Anti-HCV Test : Donner uniquement un test avec une date précise. Alternativement, une ancienne virémie positive peut être validée comme date de documentation du premier test HCV positif. Premiers tests disponibles depuis 1989! Laisser en blanc sinon. Un test non documenté positif est basé sur l'information du patient qui doit se souvenir de la date ou de l'année où il a appris qu'il était HCV positif.

Risk factors for HCV acquisition : Les dates de facteurs de risques doivent être antérieures à la date du 1er test anti-HCV positif. Si un facteur de risque a existé, mais que l'année est inconnue, indiquer 'unknown' dans la case 'first year'.

Drinking habits : Différentes phases de consommation peuvent être saisies (en cliquant sur *More* vous pouvez rajouter une phase). La base de données ne considère que les catégories *moderate/heavy drinker*, ne pas mettre de quantités. Si la consommation est encore actuelle, laisser le champ *End (year)* vide.

Other anamnestic information : Vérifier la cohérence entre cette partie et le *Risk factor for HCV acquisition*.

Parameters of liver disease progression : La date d'une biopsie mentionnée ici doit être antérieure ou égale à celle du recrutement. Sinon la mentionner au follow-up suivant. Doit être mentionnée ici la dernière biopsie précédant le recrutement.

Previous anti-HCV treatment : Ici doit être indiqué uniquement si le patient a eu un traitement avant le recrutement pour la SCCS. Les traitements qui ont commencés avant le recrutement doivent être saisis dans l'onglet *Therapy* (voire section 3.5).

3.2 Genetic consent

- Veuillez saisir la date de la signature / du refus de signature du *genetic consent*.
- Vous pouvez saisir plusieurs signatures / refus. En cliquant sur *More* vous pouvez rajouter des champs à cet effet.

- Les échantillons de patients qui n'ont pas signés le *genetic consent* ne peuvent pas être utilisés pour des études génétiques.

3.3 Visites de contrôle et relance des patients perdus de vue

- La fréquence conseillée d'une visite cohorte est de tous les 12 mois. Sauf raison médicale, il doit y avoir au minimum 4 mois d'intervalle entre les visites.
- S'il n'y a pas eu de visite pendant 24 mois, veuillez essayer de contacter le patient au moins deux fois.
 - Si vous ne réussissez pas du tout à le joindre, veuillez remplir un formulaire *Study Termination* dans l'onglet *Stop* et saisir la date du dernier follow-up comme date de stop.
 - Si vous le joignez et il ne veut plus participer, veuillez procéder de la même manière en indiquant la date du jour comme date de stop.
 - Si le patient souhaite participer, mais ne souhaite pas faire de visite, veuillez lui poser autant de questions que possible au téléphone et saisir les questions comme s'il s'agissait d'une visite (sauf les valeurs sanguines par ex.)
- A chaque visite, une prise de sang est effectuée. Si un bilan sanguin a été effectué en prévision d'une visite cohorte et que le patient ne se présente pas au rendez-vous : veuillez contacter et convoquer à nouveau le patient, si possible dans les 30 jours.

3.4 Diagnostics

Laboratoires agréés actuellement par la cohorte pour les HCV RNA :

- Klinische Immunologie Universitätsspital Zürich
- Medizinische Mikrobiologie Universitätsspital Basel
- Institut Infektionskrankheiten Universitätsspital Bern
- Laboratoire central virologie, Hopitaux Uni Geneve
- Service immunologie et allergie CHUV Lausanne
- Laboratoire central Clinique La Source Lausanne
- Unilabs Bioanalytique-Riotton Geneve
- Covence Geneve

- Istituto Cantonale di Microbiologia Bellinzona
- Institut für klinische Mikrobiologie Immunologie St.Gallen

Les résultats obtenus après les visites doivent être saisis dans le formulaire *Diagnostics* de la visite la plus récente.

Le formulaire *Diagnostics* est divisé en quatre parties : *Serology*, *Fibroscan*, *Liver Biopsy* et *Blood Chemistry*.

3.4.1 Serology

HCV genotype : Il existe 7 génotypes, numérotés de 1 à 7. Les sous-types sont parfois spécifiés et mentionnés avec des lettres, à saisir également.

HCV RNA : Veuillez saisir tous les résultats disponibles - notamment les valeurs avant, pendant et après un traitement HCV (voire parties 3.5).

HCV RNA : Depuis fin 2005, les laboratoires n'utilisent plus qu'un seul test : le Real Time PCR TaqMan, avec une limite de détection de 15 UI/ml (voir annexe p.12). Pour les tests plus anciens, mettre le nom exact, le type de test (quant/qual) et le seuil de détection donnée par le laboratoire. Pour les résultats négatifs des tests nouveaux veuillez également indiquer le seuil de détection.

HCV genotype : Il existe 7 génotypes, numérotés de 1 à 7. Les sous-types sont parfois spécifiés et mentionnés avec des lettres, à saisir également.

3.4.2 Liver Biopsy

Metavir A Chiffre entier entre 0 et 3.

Metavir F Chiffre entier entre 0 et 4. Veuillez vérifier la cohérence entre les données des champs *Metavir F* et *Fibrosis* comme suit :

- 0 = none
- 1 = portal fibrosis
- 2 = portal fibrosis with rare septa
- 3 = bridging fibrosis
- 4 = probable or definite cirrhosis

3.4.3 Blood Chemistry

- A chaque visite cohorte, ALT est obligatoire.
- Vérifier les unités demandées, et convertir si nécessaire.

3.5 Traitement

- Tous les traitements antiviraux doivent être saisis, aussi les traitements antérieurs à l'entrée dans la cohorte. A cet effet, le formulaire *Therapy* permet de saisir : quel médicament a été pris à quelle dose et pour quelle période. Un changement de dose doit être indiqué par une nouvelle entrée dans le formulaire. Tous les changements de dose doivent être signalés (avec la date).
- Tous les traitements, même de très courte durée, doivent être signalés.
- **Veillez à ne pas oublier la date de fin du traitement, notamment quand celle-ci se situe entre deux visites.** Lorsque vous saisissez un nouveau traitement, veuillez vérifier que les dates de fin de traitement soient bien indiquées pour le(s) traitement(s) précédent(s).
- Pour chaque entrée il y a maintenant la possibilité de saisir la *stop reason*, i.e. la raison pour laquelle la prise du médicament a été arrêté.
- Les valeurs de laboratoires (surtout la virémie) doivent être saisies lors de la première visite, dite *Baseline*, dans le formulaire *Diagnostics* pour autant que les mesures proviennent d'un laboratoire agréé SCCS.
- Les analyses HCV RNA sont indispensables pour l'observation du traitement. Pour chaque traitement la charge virale doit être saisie comme suit : début du traitement, semaine 2, semaine 4, fin du traitement, ainsi que semaine 12 et semaine 24 après la fin du traitement. Ces valeurs doivent être saisies dans le formulaire *Diagnostics* de la dernière visite.
- Les échantillons de plasma liés à la thérapie pour la SCCS doivent être prélevés en même temps que les analyses HCV RNA sont faites : début du traitement, semaine 2, semaine 4, fin du traitement, ainsi que semaine 12 et semaine 24 après la fin du traitement.

Traitements antérieurs :

- Recombinant interferon = IntronA / RoferonA® (non pegylated)
- Consensus alpha interferon = Infergen®
- PEG alpha-interferon 12Kd = PegIntron®
- PEG alpha-interferon 40 Kd = Pegasys®
- Ribavirine = Rebetol, Copegus®

3.6 Biobanque

Prélèvement d'échantillons : Normalement, les échantillons de sang sont prélevés en même temps pour la congélation et pour les analyses. Si possible, la prise de sang ne doit pas être effectuée au-delà de 30 jours après la visite cohorte. Le prélèvement de plasma et de cellules est décrit dans l'annexe, voire p.12.

Dates de prélèvement : Les échantillons de plasma et de *cell pellet* (éventuellement cellules vivantes) sont à prélever en vue de stockage selon les modalités suivantes :

- Cellules : A l'enrôlement et aussi par la suite, le plus de tubes possible.
- Plasma : Les échantillons de plasma sont congelés à chaque visite et à chaque détection de la charge virale.

Emploi prévu : Les prélèvements sont à la disposition des chercheurs pour des études, si ceux-ci ont obtenus l'approbation du comité scientifique. Le procédé pour la commande d'échantillons est décrit dans la SOP correspondante (qui se trouve sur le site web de la SCCS sous *Scientific projects* -> dans l'introduction des *Guidelines for authors*). Des échantillons individuels sont à disposition des médecins, s'ils le jugent nécessaire dans l'intérêt du patient.

Fasting : Veuillez indiquer si le patient était à jeun ou non. Si vous ne le savez pas, veuillez sélectionner *unknown*.

Sample ID : Ceci est souvent le seul moyen de retrouver un échantillon congelé, donc faire très attention à la transcription du numéro du laboratoire.

3.7 Stop et réactivation

La sortie et le cas échéant la réactivation d'un patient dans la SCCS sont saisies dans l'onglet *Stop* dans le formulaire correspondant.

Veuillez être attentif au suivant :

Patient died Dès qu'on apprend le décès d'un patient, il faut le saisir dans le formulaire *Stop*. Si la cause du décès est *HCV-related* ou *Other*, veuillez ajouter la codification selon ICD-10.

- ⇒ Pour la période comprise entre le dernier follow-up et le décès : veuillez compléter, si nécessaire, les formulaires *Therapy* et *Biobank*.
- ⇒ Patient déjà stoppé car 'perdu de vue' : Cliquez sur *More* pour faire une nouvelle entrée *Stop* et veuillez saisir également dans ce cas la date du décès avec toutes les informations à disposition concernant les circonstances du décès (cause, lieu, autopsie). Si la cause du décès est inconnue, indiquer la source d'information (journal, office d'état civil...).

Patient did not respond to written invitations : Si aucun follow-up n'a pu être effectué dans l'intervalle de 24 mois, il faut cocher cette option dans le formulaire *Stop*. N'importe quelle source d'information peut servir pour documenter la *alive date* (ex : conversation par téléphone, rapport, etc). Veuillez lire à ce sujet également la partie 3.3.

Re-entry after stop : Ajouter une nouvelle entrée dans le formulaire *Stop* et indiquer la date de la reactivation. Si le patient avait été stoppé avec la raison *Patient wanted to discontinue'* (refus de continuer la participation à l'étude), un nouveau *informed consent* (général et génétique) doit être signé. Veuillez saisir ici la date de cette signature. Pour le *genetic consent* vous pouvez ajouter une entrée dans le sous-formulaire correspondant de la visite *baseline*.

⇒ *Diagnostics* : Les résultats des analyses HCV RNA de laboratoires reconnus sont à saisir pour la période entre le stop et la réactivation du patient.

⇒ *Therapy* : Les traitements de la période entre le stop et la réactivation sont également à saisir.

3.8 Changement de centre

Lors d'un changement de centre, on n'attribue pas de nouvel identifiant au patient. Les droits d'accès aux données du patient sont transférés au nouveau centre. Le procédé est le suivant :

Changement d'un patient du centre A au centre B :

- Le centre B constate que le patient a déjà été enregistré par le centre A.
- Le centre B prend contact avec le centre A et demande, si toutes les données ont été saisies et si donc le changement de centre peut avoir lieu. Par ailleurs il demande quel est l'identifiant de ce patient.
- Maintenant le centre B écrit un email au coordinateur SCCS, avec copie au centre A, avec la demande de changement de centre et en donnant l'identifiant du patient.

Coordinateur SCCS
Marielle Rutquist
marielle.rutquist@usb.ch
+41 61 328 51 43

4 Annexe

Vous trouverez les documents suivants sur la page web de la SCCS :

- *Blood sample collection in the SCCS cohort*
- *SOP Biosample handling (sous Scientific projects, Guidelines for authors)*

4.1 Virémie HCV - détection de la charge virale (HCV RNA)

Page: 9 of 9 | 110%

Ce test de laboratoire permet de détecter la présence réelle du virus dans le sang du patient. On va en effet chercher des brins d'ARN viral (son matériel génétique), même en infimes quantités.

Test actuel utilisé depuis **fin 2005 / début 2006** (par tous les labos):

Real Time Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan (Roche) – Cobas Amplicor analyser

→ Real Time TaqMan PCR

- Remplace tous les tests précédents, avec une plus grande sensibilité. Plus de différence entre test quantitatif et qualitatif.
- Limite de détection : 15 UI/ml

Resultat	Signification	Transcription dans questionnaire	
		valeur	limite
< 15 IU/ml	Pas de HCV détectable	Non détectable	15
> 15 IU/ml	HCV détecté	valeur	<i>Ne rien écrire</i>

- Les tests effectués **avant** cette période sont soit quantitatifs, soit qualitatifs.
- Bien qu'ils portent des noms similaires, svp spécifier de quel test il s'agit (nom exact, quantitatif vs qualitatif), et prêter attention à la **limite** donnée à chaque fois par le labo.