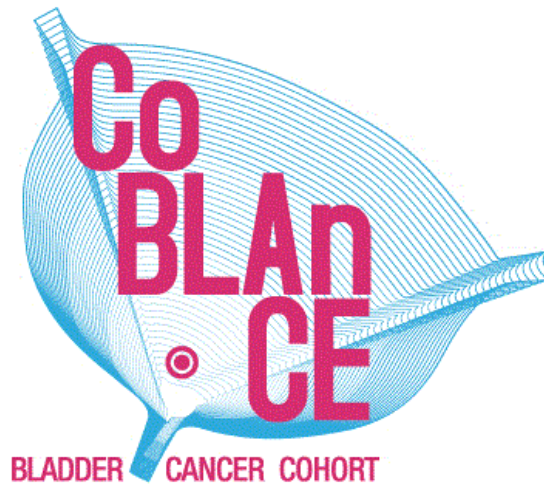


**LIVRET ARC (v4)
pour l' inclusion de patients
dans le programme COBLAnCE**



Carnet de protocoles d'inclusion du programme COBLAnCE

Critères d'inclusion des patients		p1
Circuit de l'information et des prélèvements COBLAnCE lors de l'inclusion et du suivi des patients		p2
Présentation des différents types de prélèvements COBLAnCE réalisés dans les centres de soins et envoyés vers les différents CRB		p3
Tableau récapitulatif des prélèvements livrés dans les 3 CRB provenant des 18 centres de soins de l'étude		p4
Echelonnement des questionnaires et des prélèvements au cours du suivi clinique des patients (texte et schémas)		p5-7
Consignes rédigées, pour les prélèvements et leur ramassage		p8-10
Consignes schématisées, pour les prélèvements et leur ramassage		p11-14
Présentation du kit	-p11	
Envoi des premiers prélèvements vers le CEPH	-p12	
Stockage de l'urine , des tissus et des fiches d'accompagnement dans le centre de soins	-p13	
Envoi des prélèvements stockés vers Mondor et Curie(avec leur fiche)	-p14	
Procédures COBLAnCE		p15-18
Générale rédigée	-p15-17	
Spéciale pour cystectomies le Vendredi	-p18	
Exclusions	-p18	

ANNEXE 1: Matériel nécessaire à la réalisation de l'étude

ANNEXE 2: Protocole de congélation des tissus tumoraux

ANNEXE 3: Risques et précautions liés à la manipulation de l'azote liquide

Etude COBLAnCE et critères d'inclusion des patients

L'étude Coblance vise à constituer, puis étudier, une cohorte de patients atteints d'un premier cancer de la vessie. Elle permettra de mieux connaître les facteurs environnementaux et génétiques qui interviennent dans le processus tumoral et dans l'évolution de la maladie. La cohorte sera formée de 2000 patients qui seront recrutés dans les services d'urologie de 18 centres de soins français. L'inclusion de ces patients durera environ 2 ans.

Les critères d'inclusion sont les suivants:

- **patient admis dans le service d'urologie pour un premier diagnostic de cancer de vessie; que la tumeur soit non invasive du muscle (TVNIM) ou invasive du muscle (TVIM)**
- **patient admis dans le service d'urologie pour une cystectomie sauf si son premier diagnostic de cancer de vessie a été réalisé dans un autre centre de soins depuis plus d'un an**

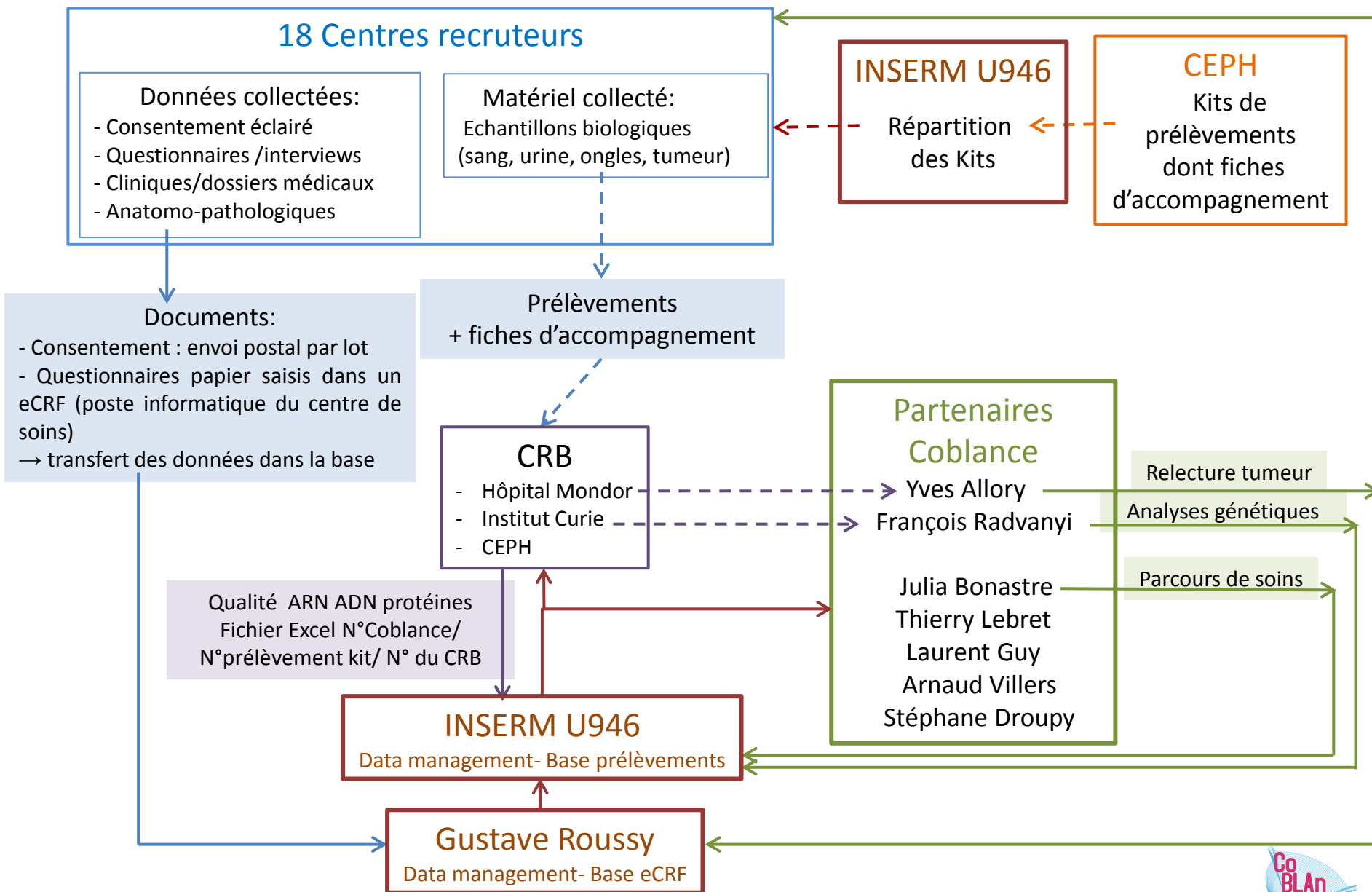
Une fois le diagnostic de cancer établi, chaque patient bénéficiera du suivi médical prévu pour un cancer de vessie, pendant 6 ans.

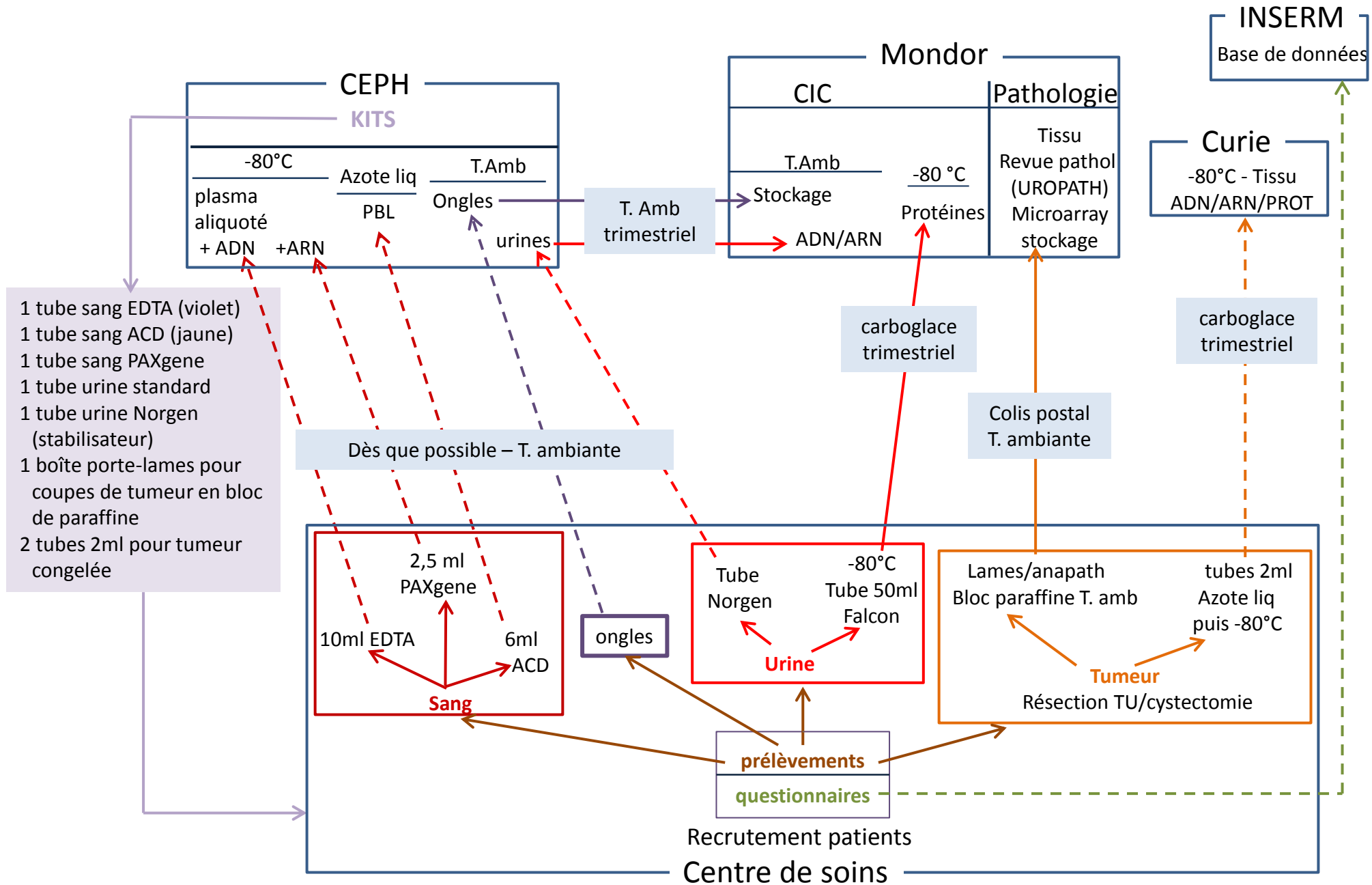
Ce livret vous présente les prélèvements qui seront réalisés et leur destination. Ces prélèvements seront exploités par 3 centres de ressources biologiques (CRB): **le CEPH** (centre d'étude du polymorphisme humain qui fournit les kits) à Paris 10^{ème} pour le sang; **l'hôpital Mondor** à Créteil pour les tissus tumoraux fixés, les ongles et les urines; et **l'Institut Curie** à Paris 5^{ème} pour les tissus congelés. Vous trouverez également l'échelonnement des différents questionnaires. Certains de ces questionnaires se feront en face à face avec le patient, d'autres à partir de dossiers médicaux et d'autres sous forme d'auto-questionnaires envoyés au patient. Le questionnaire épidémiologique permet de connaître assez largement les facteurs environnementaux comme l'alimentation, la consommation de cigarettes d'alcool ou de médicament, les conditions de vie (personnelle et professionnelle) et les événements médicaux qui peuvent influencer le développement du cancer de vessie.

Les questionnaires clinique-économique donnent deux informations majeures, l'une sur la maladie et son évolution au cours du temps, et l'autre sur les coûts engendrés par les soins relatifs au cancer de vessie ce qui permet d'évaluer l'impact de sa prise en charge sur l'économie de santé. Les items cliniques seront étudiés en parallèle des données environnementales (questionnaire épidémiologique) et génétiques (analyse d'ADN, ARN et protéines à partir des prélèvements). Les questionnaires de qualité de vie permettent d'évaluer le ressenti des patients au cours de la maladie. De même les questionnaires de suivi sur le tabagisme et la situation professionnelle (auto-questionnaires) permettent de suivre ces facteurs environnementaux au cours du temps.

Enfin vous avez une description des **procédures et protocoles** requis pour COBLAnCE en fin de livret.

Circuit de l'information (→) et des prélèvements (->) COBLAnCE lors de l'inclusion et du suivi des patients





Présentation des différents types de prélèvements COBLAnCE réalisés dans les centres de soins :
 → prélèvements envoyés vers Mondor --> prélèvements envoyés au CEPH ou à Curie

Tableau récapitulatif des prélèvements et de leur direction vers les différents CRB

Prélèvement	Contenant du Kit	Quantité prélevée	Conservation après recueil	Transport	CRB destinataire	Transformation/ Stockage
ONGLES	Sachet étiqueté		T. ambiante Boite kit	Jour du recueil Retour par boite TNT	CEPH	Analyse de métaux
SANG	1 Tube EDTA	10ml				Lymphocytes pour lignées
	1 Tube ACD	6ml				ADN et aliquots plasma
	1 Tube PAXgene	2.5ml				ARN
URINE	1 Tube Norgen (stabilisateur)	45ml				Protéines
	1 Tube 50ml Falcon standard	0 à 45ml	-80°C ou -20°C	Trimestriel carboglace	Hôpital Mondor	ADN-ARN
TUMEUR	Boite porte lame + sachet contenant étiquette	Coupes de bloc paraffine + Bloc représentatif	T. ambiante	Trimestriel Colis postal	Hôpital Mondor	Relecture lames microarrays
	2 Tubes 1,8ml	Fragments de tumeur (volume minimal d'un petit pois/tube)	Azote liquide puis -80°C	Trimestriel carboglace	Institut Curie	ARN/ ADN/ Protéines

Echelonnement des questionnaires et des prélèvements au cours du suivi clinique des patients

Chaque patient est inclus dans l'étude pour une durée de **6 ans** qui peut être divisée en 4 grandes étapes:

● **L'inclusion** du patient (J0): 1^{er} diagnostic de cancer de vessie – Entretiens avec l'ARC pour des questionnaires (Q.):

- Q. d'épidémiologie: - Entretien ARC/patient : Données sur le niveau socio-culturel, l'alimentation, la consommation de tabac et de médicament, l'historique médical...
- Q. Qualité de vie (QV): - 2 questionnaires invariants : EQ5D5L et QLQ-C30
 - ✍ *Entretien ARC/patient: Informations sur l'autonomie, la douleur, l'état psychologique ... de la personne*
 - 1 questionnaire variant en fonction de l'intervention chirurgicale: BLS24 si le patient a eu une RTUV ou BLM30 si le patient a eu une cystectomie
 - ✍ *Autoquestionnaire après l'entretien précédent laissé au patient puis récupéré dans la chambre lorsqu'il est complété*
- Q. clinique-économique: - Questionnaires « Inclusion avant résultats d'anatomopathologie » et « Diagnostic et traitement initial »
 - ✍ *A partir des dossiers médicaux : Caractéristiques cliniques, chirurgicales, type d'exams ...*

Quelques jours après l'inclusion des patients au moment des résultats d'anatomopathologie:

- Q. clinique-économique: - Questionnaire spécifique du type de tumeur « TVNIM traitement » ou « TVIM traitement »
 - ✍ *A partir des dossiers médicaux: traitements,*

● **Le suivi** du patient **sans récurrence ni progression**: 3, 6,12 mois puis tous les ans après l'intervention chirurgicale sur la vessie

- Q. suivi clinique-économique : 2 types en fonction de la tumeur d'origine (TVNIM ou TVIM) – ✍ *A partir des dossiers médicaux*

Ajouter, à partir du 6^e mois de suivi

- Q. Qualité de vie: 3 Q. EQ5D5L, QLQ-C30 et BLS-24 ou BLM-30 (selon le type de tumeur): ✍ *Auto-Q. (courrier)*
- Q. supplémentaires: 1 Q. « arrêts de travail » et 1 Q. « tabagisme » : ✍ *Auto-Q.(courrier)*

● **La récurrence et/ou progression** de la maladie :

- Pour les TVNIM à l'origine: 1Q. Clinique-économique « suivi TVNIM » + 1Q. « Récurrence en TVNIM » ou « Progression en TVIM »
- Pour les TVIM à l'origine : 1Q. Clinique-économique « suivi TVNIM » + 1 Q. Clinique-économique « Récurrence »

● **Le suivi** du patient après une **récurrence et/ou progression** de la maladie:

- Après Récurrence ou progression avec visites de suivi à 3, 6, 12 mois après la récurrence puis tous les ans

Q. suivi clinique-économique/ 3 AutoQ. Qualité de vie / 2 AutoQ. supplémentaires

- Après progression avec un suivi au cas par cas – Après chaque visite :

Q. suivi clinique-économique + 3 AutoQ. Qualité de vie et 2 AutoQ. Supplémentaires (si la santé du patient le permet)

Schéma de l'échelonnement des questionnaires et des prélèvements au cours du suivi clinique des patients n'ayant ni récurrence ni progression de la maladie

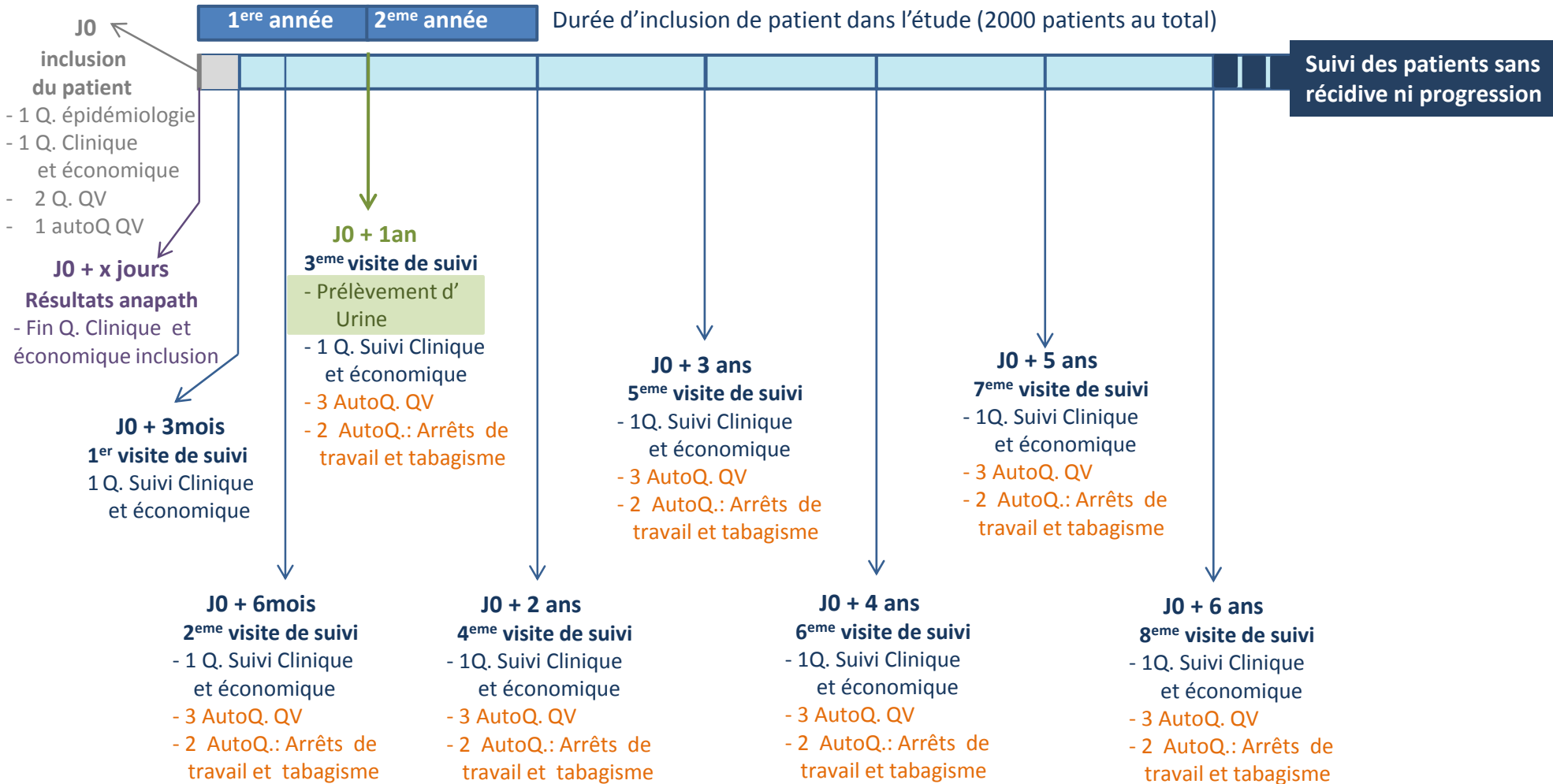
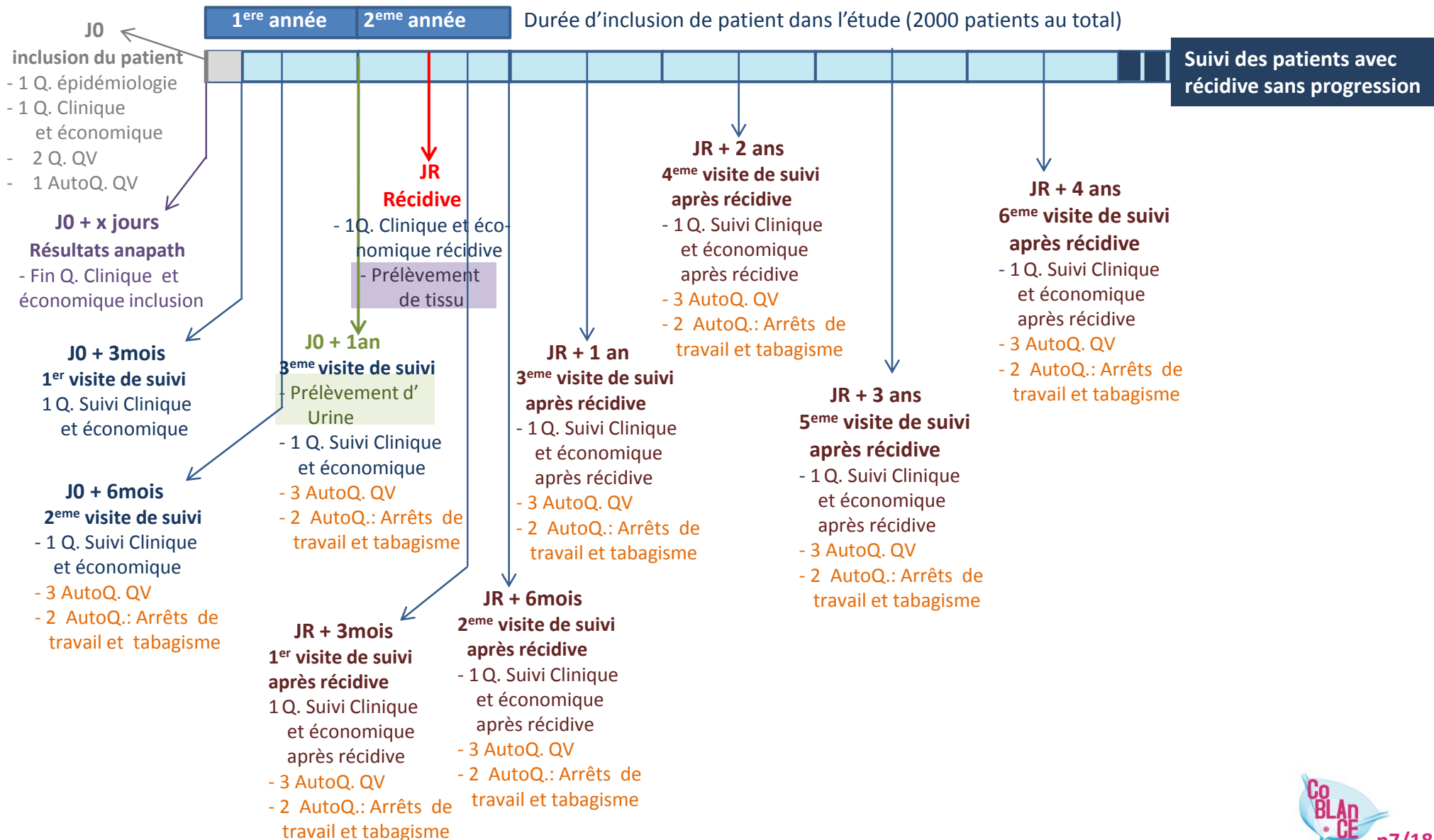


Schéma de l'échelonnement des questionnaires et des prélèvements au cours du suivi clinique des patients ayant une récurrence sans progression de la maladie



Consignes de prélèvement et de ramassage dans le cadre du programme COBLAnCE

Pour toute question concernant la préparation des échantillons et le transfert, contactez l'INSERM à l'adresse email: karine.groussard@inserm.fr ou au 01.53.72.50.09 ou la Fondation Jean Dausset-CEPH à l'adresse email: crb@cephb.fr ou au 01.53.72.50.42

Protocole de prélèvement

- Pour chaque participant un kit de prélèvement vous a été transmis. Chaque kit contient des tubes portant chacun un code à barres spécifique et unique:
 - trois tubes Vacutainer (PAXgene 2.5ml, EDTA 10ml et ACD 6ml),
 - deux tubes de 50ml pour le prélèvement d'urine (Norgen 50ml et Falcon 50ml)
 - trois fiches d'accompagnement de prélèvement relatives aux tubes de sang, au tube d'urine congelée et au tube d'urine Norgen
 - deux étiquettes comportant un numéro de patient et un code à barres :
 - o une agrafée à la fiche d'accompagnement des prélèvements comportant les indications « Sang-EDTA, Sang-ACD, Sang-PAXgene »
 - o une agrafée à la fiche d'accompagnement des prélèvements intitulée « Urine Norgen-Ongles »
 - un petit sachet à zip déjà étiqueté pour les ongles
 - un grand sachet à zip pré-étiqueté contenant :
 - o une boîte porte-lames
 - o un petit sachet à zip contenant une étiquette libre à coller sur le bloc de paraffine dans lequel sont inclus les fragments de vessie fixés
 - o une fiche d'accompagnement de prélèvements « Tissus fixés » portant une étiquette à coller sur une des feuilles d'anatomopathologie du centre de soins recruteur
 - un sachet à zip de taille moyenne non étiqueté renfermant :
 - o un petit sachet à zip contenant deux tubes de 1.8ml pour les prélèvements de tissu qui seront congelés
 - o une fiche d'accompagnement de prélèvements « Tissus congelés »
 - une pochette en plastique souple EXAKT-PAK BIOHAZARD, du papier absorbant et du plastique à bulles
 - une pochette en plastique épais portant l'annotation 95 kPa
 - un grand sachet en plastique souple
 - le bordereau de transport nécessaire à l'envoi à température ambiante.

Attention : Les tubes sont numérotés avec un identifiant CEPH et doivent être associés à un numéro d'inclusion du sujet dans COBLAnCE attribué par l'ARC (5 chiffres, les 2 premiers correspondant au centre et les 3 suivants au numéro du sujet dans le centre) ; ces 2 identifiants sont rapportés sur les fiches d'accompagnement. **En aucun cas ces tubes ne doivent être associés à une autre fiche d'accompagnement provenant d'une autre boîte.**

- **L'étiquette comportant le numéro de patient et un code à barres**, qui est agrafée à la fiche d'accompagnement des prélèvements comprenant les indications « Sang-EDTA, Sang-ACD, Sang-PAXgene », est à **coller dans la fiche patient** manuscrite et non informatisée du participant.

Prélèvement de sang

- Pour chaque participant, **trois tubes** de sang seront prélevés. Les prélèvements devront, dans la mesure du possible, être réalisés du lundi au jeudi jusqu'à 14h30. Les prélèvements sont néanmoins possibles les jeudi après-midi et vendredi.
- Les prélèvements seront réalisés dans les tubes **fourmis** avec :
 - un stabilisateur **PAXgene** pour l'extraction d'ARN.**Attention :** La présence d'un gros volume de stabilisateur implique que le prélèvement soit réalisé avec une **unité de prélèvement à ailettes**.
 - de l'**EDTA** pour permettre l'extraction d'ADN,
 - de l'**ACD** pour permettre l'isolement de lymphocytes en vue d'une immortalisation ultérieure.
- Les tubes de sang seront **remplis complètement** dans l'ordre suivant : **EDTA, ACD, PAXgene**, puis homogénéisés par retournements successifs.
- La **fiche d'accompagnement** comprenant les indications « Sang-EDTA, Sang-ACD, Sang-PAXgene » sera **immédiatement renseignée et signée par le médecin** intégrant le volontaire dans l'étude. Les raisons d'un prélèvement incomplet devront être notifiées sur cette fiche.

Prélèvement d'urine

- Pour chaque participant, **deux tubes d'urine** seront remplis. L'urine sera collectée **la veille** de la résection après l'admission. Le patient aura été informé au préalable d'éviter : les efforts physiques importants, la consommation d'alcool et la consommation de quantités de liquide importantes la veille et le jour de l'admission.
- Les consignes suivantes devront être expliquées au participant :
 - o une toilette du méat devra être réalisée avec un antiseptique doux.
 - o **le premier jet ne devra pas être collecté**
- **Une étiquette comportant le numéro de patient et un code à barres** est agrafée à la fiche d'accompagnement des prélèvements intitulée « Urine Norgen-Ongles ». Cette étiquette est à **coller sur un flacon de 100ml à bouchon rouge**.
- L'urine sera ensuite collectée dans le **flacon 100ml à bouchon rouge** (milieu et fin de miction) jusqu'à **ce que le flacon soit rempli**, si possible. La suite éventuelle de la miction sera éliminée normalement dans les toilettes.
- Le flacon de collection permettra de préparer les 2 tubes de 50ml :
 - o En priorité, le **tube Norgen** sera rempli **jusqu'à 45ml** puis inversé plusieurs fois de façon à **dissoudre complètement** le culot orange
 - o Le tube Norgen sera ensuite laissé à **température ambiante** avec les tubes de sang.
 - o Le **tube Falcon** sec sera rempli **jusqu'à 45ml** avec l'urine restante, en prenant soin de **laisser un peu d'urine dans le flacon** de collection pour le test à la bandelette. Ce tube Falcon sera **immédiatement** transféré dans une boîte à congélation qui sera **placée dans un congélateur à -80°C**.
 - o Une **bandelette test** sera trempée dans l'urine restant dans le **flacon de collection**, les informations suivantes sont recueillies: hématurie, protéinurie, glycosurie, leucocyturie, nitrites.**Attention : la bandelette ne doit pas être trempée dans les tubes de 50ml Norgen et Falcon.**
- Les **fiches d'accompagnement** intitulées « Urine Norgen-Ongles » et « Urine congelée » seront immédiatement renseignées.
- La **fiche d'accompagnement** intitulée « Urine congelée » sera conservée dans un porte-documents en attendant l'envoi des tubes vers Mondor.

Prélèvement des ongles

- La **veille** de la résection, après l'admission, les ongles des **gros orteils** seront soigneusement **coupés** à l'aide du coupe-ongle, et recueillis dans l'entonnoir formé à partir d'une feuille en papier pliée en 4.
- Les ongles seront ensuite **versés** dans le **sachet pré-étiqueté « ONGLE »**.
- **Renseigner la fiche** intitulée « Urine Norgen-Ongles » puis placer cette fiche dans l'emballage du kit avec les tubes de sang, le tube d'urine Norgen et le sachet d'ongles.

Prélèvements de tissu tumoral

- Tissus congelés :
 - Des tissus tumoraux prélevés (résection trans-urétrale ou cystectomie), **non fixés**, seront collectés dans un ou deux tubes de 1.8mL et devront être congelés **immédiatement dans l'azote liquide** (ou le plus rapidement possible si impossibilité de congélation immédiate dans de l'azote liquide). La congélation a lieu en accord avec les chirurgiens et les pathologistes, soit au bloc opératoire, soit au laboratoire de Pathologie.
Lorsque la taille globale des prélèvements tumoraux n'excède pas la **taille d'un petit pois**, tous les fragments seront placés **dans le même cryotube**. Noter sur la fiche intitulée « tissus congelés » le **N° du tube utilisé**. Ce N° correspond aux 3 derniers chiffres du N° inscrit sous le code à barres : **007 ou 008**. Ce numéro vous sera demandé lors des transferts de prélèvements tumoraux congelés.
Les fragments seront congelés **indépendamment les uns des autres** par **immersion directe** dans un récipient contenant de l'azote liquide **AVANT** de mettre les fragments dans les tubes de 1.8mL **refroidis** précédemment dans de l'azote. Placer les tubes dans un petit container contenant de l'azote liquide.
 - Les tubes avec les **tissus congelés au bloc** seront envoyés dans le **service d'anatomopathologie**, en même temps que les tissus fixés. Ils seront alors stockés dans ce service.
Si la congélation n'est pas réalisée au bloc, **les tissus non fixés, à congeler**, seront envoyés dans le **service d'anatomopathologie** en même temps que les tissus fixés. Ils seront placés dans le(s) tube(s) de 1.8ml, **congelés dans l'azote liquide** selon la même procédure que précédemment puis stockés dans ce service.
 - Dans les deux cas, l'étiquette du kit agrafée sur la fiche d'accompagnement des tissus fixés sera collée sur une des **feuilles d'anatomopathologie** comportant le NIP.
 - La **feuille d'accompagnement** de prélèvement de tissu congelé sera immédiatement renseignée.
- Tissus fixés (inclus en bloc de paraffine)
 - **Après diagnostic et validation** du compte rendu, le pathologiste sélectionne les **lames colorées HES** (1/bloc d'inclusion), et éventuellement les lames d'immunohistochimie, réalisées, **jusqu'à 10 lames** (s'il y a 10 ou plus de bloc d'inclusion).
 - Les lames seront placées dans la **boîte porte-lames** pré-étiquetée « TISSU-TL » fournie dans le kit.
 - La boîte avec les lames sera stockée à **température ambiante**.
 - Le pathologiste joindra un **bloc d'inclusion** en paraffine jugé **le plus représentatif** de la lésion. L'étiquette « TISSU-TB » contenue dans le petit sachet à zip du kit sera collée sur le bloc puis ce bloc sera placé dans le sachet qui la contenait à la réception.
 - La **fiche d'accompagnement** des prélèvements fixés (lames et bloc de paraffine) sera immédiatement renseignée.

Conservation des échantillons biologiques

- Les tubes **EDTA (bouchon violet)**, **ACD (bouchon jaune pâle)**, **PAXgene (bouchon marron)** ainsi que le **tube d'urine Norgen** et le sachet étiqueté contenant **les ongles** seront envoyés à **température ambiante à la Fondation Jean Dausset-CEPH** en suivant la procédure décrite ci-après.
- Le tube d'**urine Falcon** (sans stabilisateur) sera **conservé à -80C** en attendant un transfert groupé de tubes congelés vers l'hôpital Henri Mondor.
- Le(s) tube(s) **de tissu congelé** sera(ont) conservé(s) à **-80°C** en attendant un transfert groupé de tubes congelés vers l'Institut Curie.
- Le **sachet contenant le bloc** de paraffine étiqueté sera placé, avec la **boîte de lames et la fiche d'accompagnement** dans le **grand sachet à zip** pré-étiqueté. Le tout sera conservé à **température ambiante** en attendant un transfert groupé vers l'hôpital Henri Mondor.

Procédures d'envoi des échantillons

Envoi des échantillons à température ambiante vers la Fondation Jean Dausset-CEPH

- Les échantillons seront envoyés le jour du prélèvement par transporteur express (TNT) de préférence du lundi au jeudi. La personne en charge du prélèvement contactera **TNT** par téléphone au : **0825 033 033** avant 14h30 pour tout enlèvement le jour même en précisant le numéro de compte de la Fondation Jean Dausset-CEPH (situé en haut à gauche du bordereau d'envoi) et l'adresse physique d'enlèvement (service, étage, pièce, ...). TNT prendra en charge les paquets entre 14h30 et 18h le même jour. Il est conseillé de **vérifier le départ du kit et sa bonne réception le lendemain** de l'envoi sur le site tnt.fr. Dans le cas où TNT ne passe pas dans le créneau horaire prévu, une nouvelle demande d'enlèvement devra être réalisée. Toute anomalie devra être signalée par e-mail aux deux adresses suivantes crb@cephb.fr et karine.groussard@inserm.fr
- Chaque tube sera emballé dans une feuille absorbante puis dans du papier à bulles.
- Les trois tubes de sang, le tube d'urine Norgen et le sachet avec les ongles, seront placés dans une pochette en plastique souple de petite taille type EXAKT-PAK BIOHAZARD qui sera fermée hermétiquement.
- La pochette en plastique contenant les tubes (sang et urine) et les ongles sera placée dans le sachet EXAKT-PAK BIOHAZARD résistant à 95 kPa (Specimen Transport Bag) fermé hermétiquement.
- Le sachet type Specimen Transport Bag sera placé dans l'emballage en carton EXAKT-PAK (Biological Substance Category B).
- **La fiche d'accompagnement** du prélèvement comprenant l'indication Sang-EDTA, Sang-ACD, Sang-PAXgene, sera **complétée** (date d'envoi). Elle sera **placée, avec la fiche « Urine Norgen-Ongles », dans la boîte d'envoi EXAKT-PAK**. Sur le carton seront mentionnées les coordonnées de l'expéditeur (nom, nom du centre, adresse et téléphone).
- Le carton sera mis dans un sachet en plastique transparent de grande taille fermé. Les coordonnées de l'expéditeur et du destinataire (**Fondation Jean Dausset-CEPH**) ainsi que le marquage UN 3373 BIOLOGICAL SUBSTANCE CATEGORY B doivent rester parfaitement visibles.

Sur chaque emballage sera collé le bon de transport TNT pré-imprimé qui mentionne les coordonnées de la Fondation Jean Dausset-CEPH.

Pour l'envoi des autres échantillons, l'INSERM U946 vous contactera pour vérifier le nombre d'échantillons et prévoir avec votre centre la date de leur transfert. **Aucun prélèvement ne doit être envoyé sans l'accord de l'INSERM.**

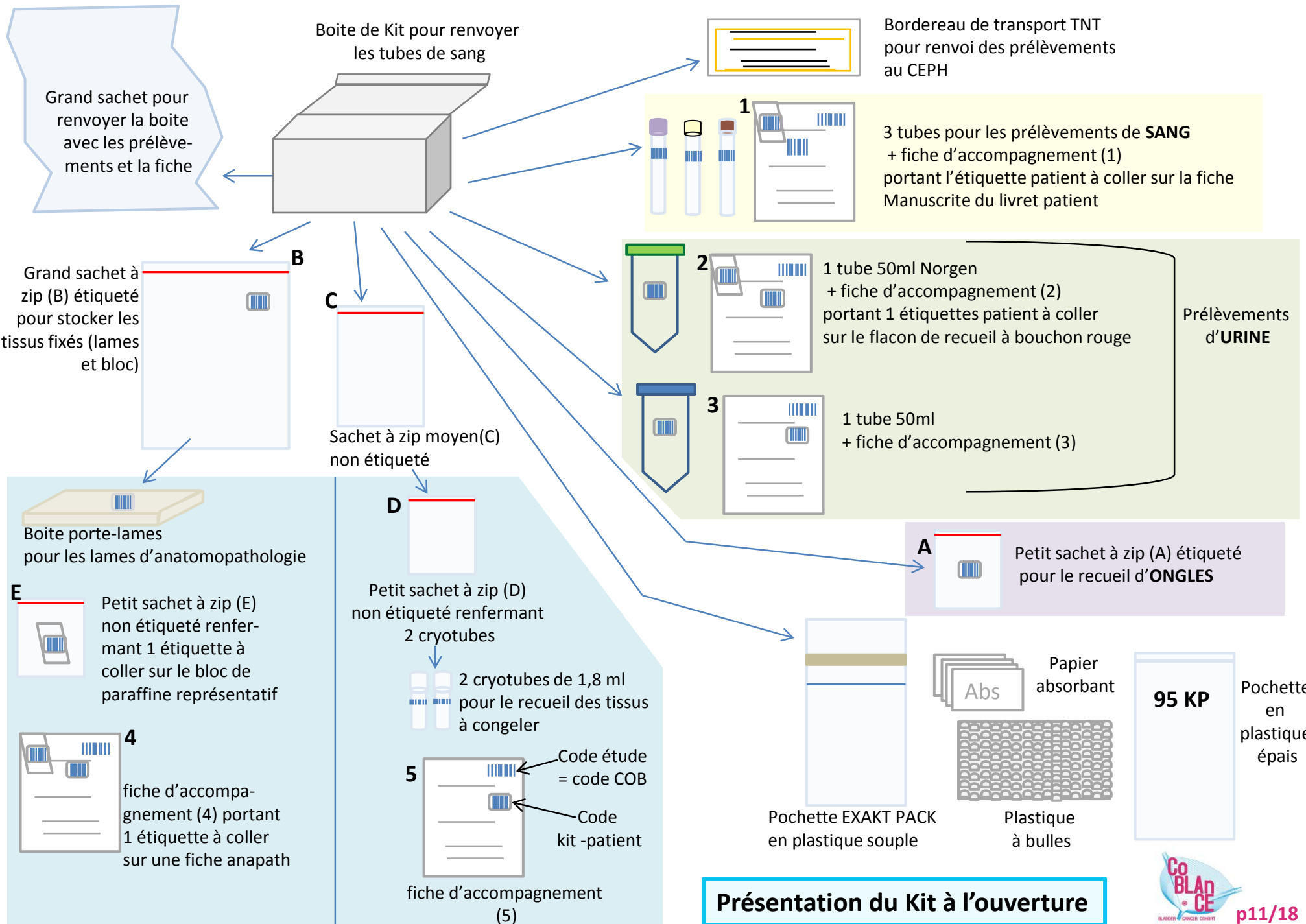
Envoi des échantillons de séries de tubes congelés

- Les prélèvements congelés, tissus et urines, seront transférés le même jour, dans des boîtes différentes. Ce relevé des prélèvements se fera de façon trimestrielle et sera organisé conjointement par l'INSERM et le CEPH.
- L'emballage et de la carboglace seront livrés par le transporteur Cryo express le matin entre 8h et 13h.
Les colis seront préparés par la personne en charge des prélèvements en suivant la procédure décrite dans un document qui vous sera transmis lors de l'organisation du transfert.
- Les fiches d'accompagnement des prélèvements, tissus et urines congelés, seront jointes aux colis.
Attention : Bien remplir chaque fiche d'accompagnement et joindre la fiche correspondant au matériel biologique concerné :
 - Urine congelée à l'attention de l'hôpital Henri Mondor,
 - Tissus congelés à l'attention de l'Institut Curie.
- **Un chauffeur repassera l'après-midi entre 14h et 18h pour reprendre les colis.**
- Les colis seront **livrés à l'hôpital Henri Mondor et à l'Institut Curie** dans les 24 à 48 heures suivant l'envoi.

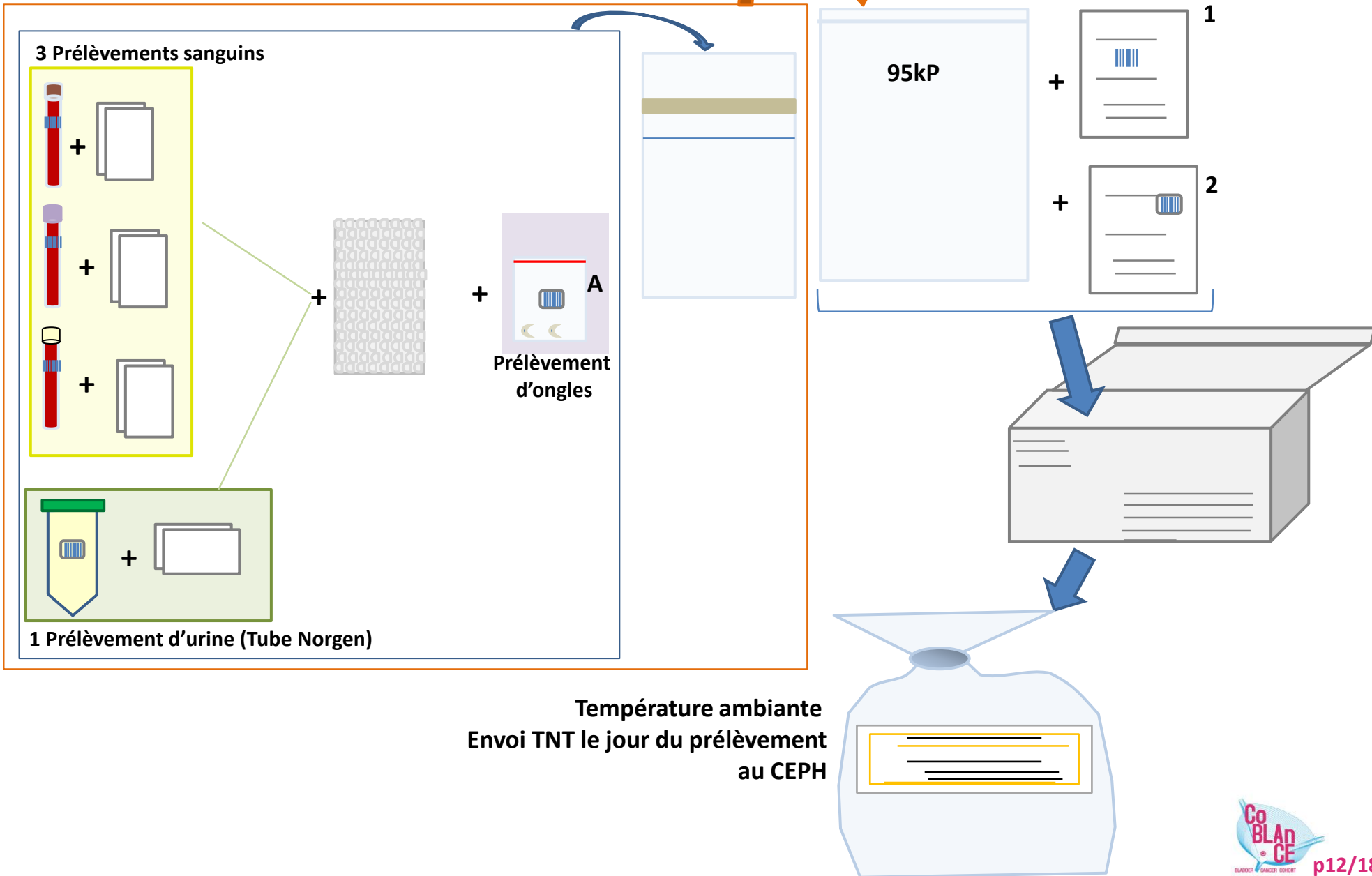
Envoi du tissu fixé

- Lorsque **10 à 20 prélèvements fixés** auront été collectés, ou, à défaut, tous les 6 mois, un transfert sera proposé et organisé par l'INSERM.
- Les différents sachets à zip correspondants à différents patients seront placés dans une boîte en carton qui sera adressée au CEPH grâce à un bordereau TNT qui vous sera fourni par l'U946

*Dans le cas particulier où un tube comportant une étiquette code à barres ne pourrait être utilisé, un autre tube **en plastique** contenant le même anti-coagulant pourra être employé. Il sera dans ce cas étiqueté **manuellement** en indiquant le **numéro de patient** mentionné sur l'étiquette du tube inutilisable ainsi que sur la fiche d'accompagnement.*

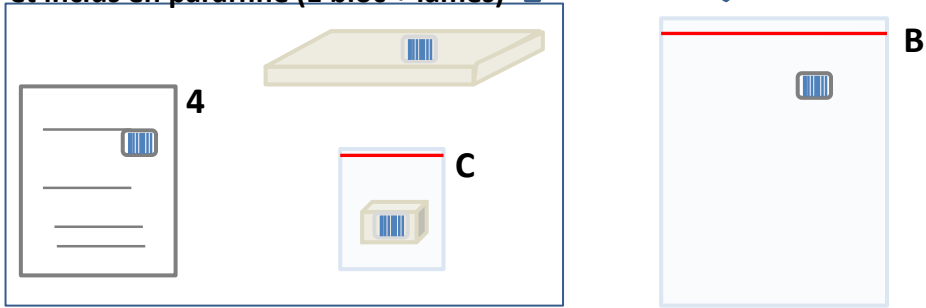


Envoi des premiers prélèvements



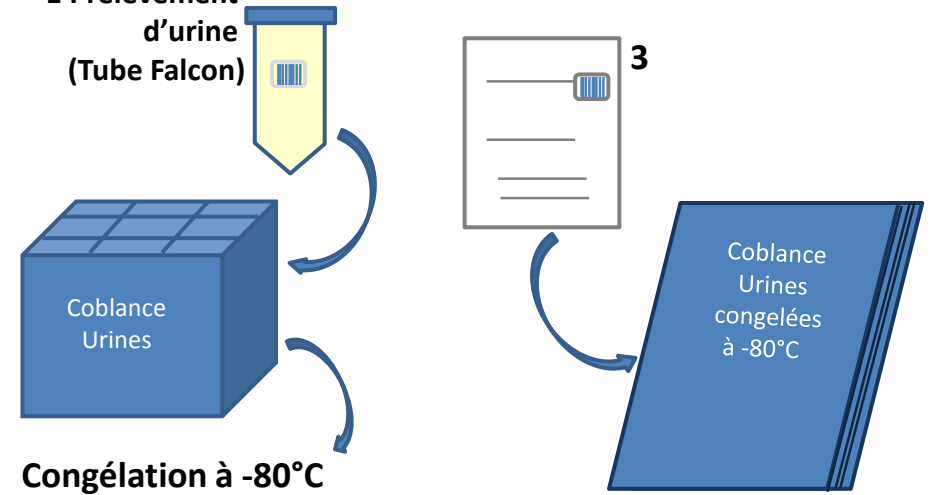
Stockage des autres prélèvements et des fiches d'accompagnement dans le centre de soins

Prélèvements de tissu fixé et inclus en paraffine (1 bloc + lames)

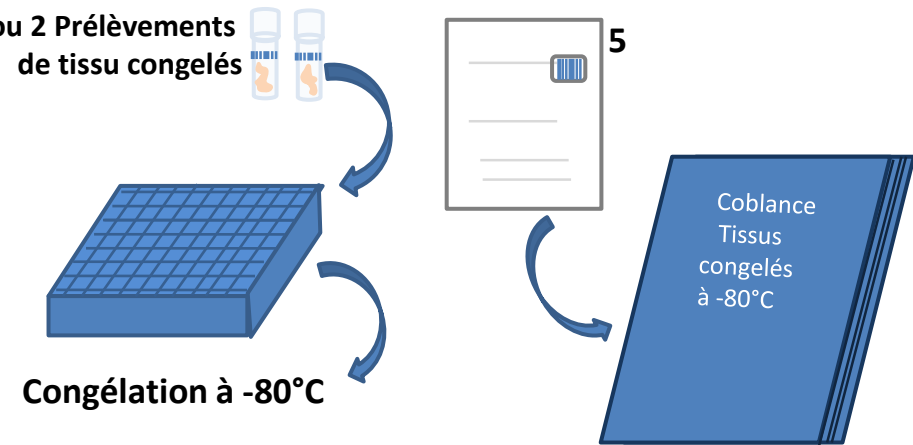


Température ambiante- Envoi à 10-20 prélèvements ou tous les 6 mois à l'hôpital Mondor-Créteil

1 Prélèvement d'urine (Tube Falcon)



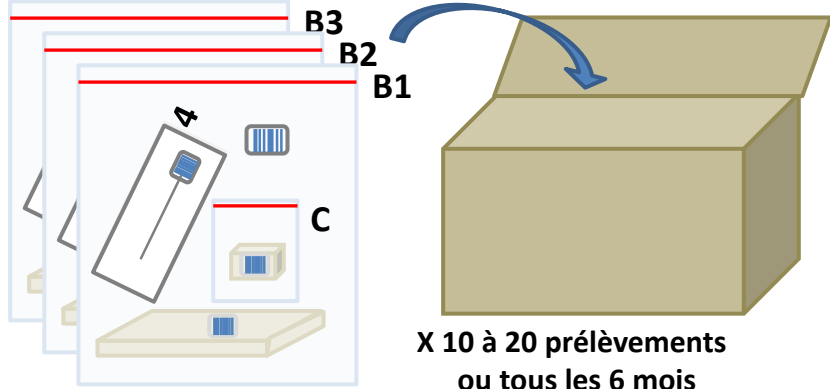
1 ou 2 Prélèvements de tissu congelés



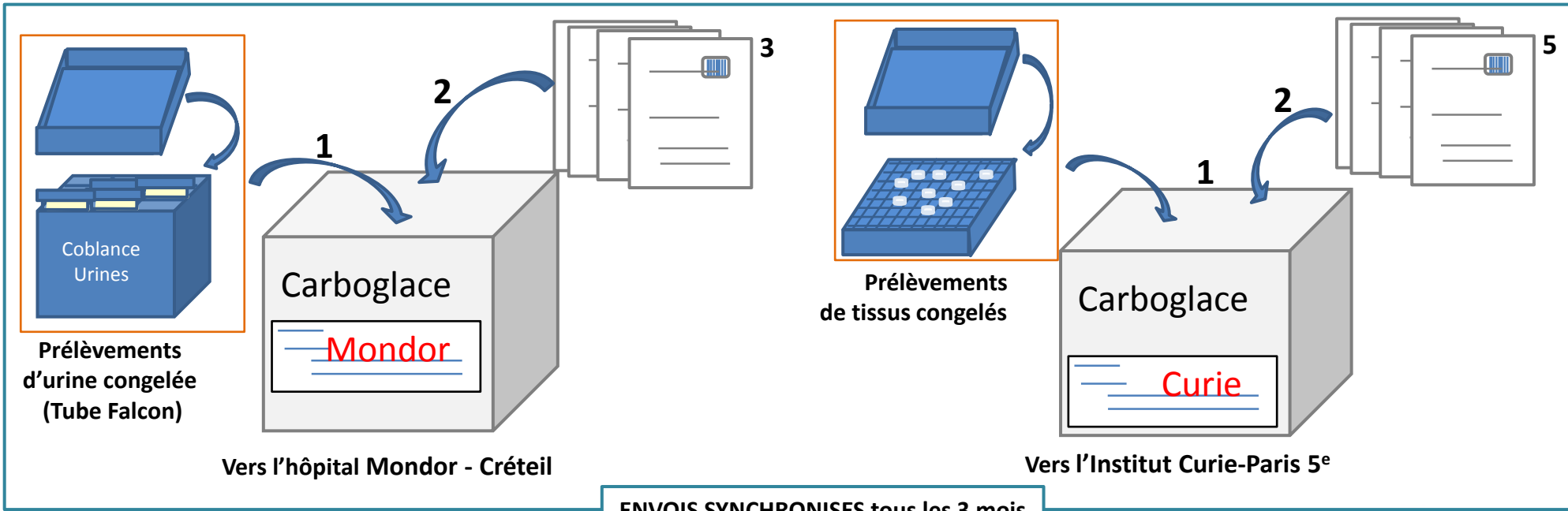
Envoi des prélèvements (avec leur fiche) stockés dans le centre de soins

Les dates d'envoi seront proposées par l'INSERM U946
après vérification du nombre d'échantillons

Prélèvement de tissus fixés
et inclus en paraffine



Envoi à adresser au CEPH
avec un bordereau TNT envoyé par U946



ENVOIS SYNCHRONISES tous les 3 mois

COBLAnCE : Procédure Générale

I- Avant l'inclusion du patient (dans le service d'Urologie)

- **ARC** : Déterminer à partir des dossiers et avec les médecins du service les patients pouvant être inclus
- **UROLOGUE** : - Informer le patient sur l'étude COBLAnCE
 - Faire signer le consentement éclairé du bloc autocopiant
 - Remettre l'exemplaire de consentement jaune au patient
- **ARC** : - Récupérer le bloc autocopiant de consentements
 - Classer l'exemplaire blanc dans un porte-documents spécifique à COBLAnCE dans un lieu sécurisé
 - Grouper les exemplaires roses dans un porte-documents pour les envoyer à l'U946 ultérieurement
 - Prévoir avec le secrétariat d'hospitalisation un accueil des patients ayant signé le consentement, à 14h la veille de l'opération
 - Prévoir une personne pour réaliser les prélèvements le jour d'une éventuelle inclusion

II- Au moment de l'hospitalisation du patient et de l'inclusion

- **La veille** ou le jour de l'intervention : AVANT L'OPERATION
 - Dans le service d'urologie par l'ARC et un(e) préleveur(euse)
 - Attribuer un N°Coblance au patient et le référencer dans la Fiche Patient manuscrite : coller l'étiquette patient du kit CEPH sur la fiche patient manuscrite
 - Coller une seconde étiquette patient du kit CEPH sur un flacon 100ml à bouchon rouge
 - Recueillir les urines dans le flacon de 100ml à bouchon rouge à partir de la moitié ou de la fin de miction
 - Répartir l'urine dans les 2 tubes 50ml du kit en conservant un peu d'urine dans le flacon 100ml
 - Faire le test de la bandelette dans le reste d'urine du flacon
 - **PATIENT/ARC** : Faire le prélèvement d'ongles
 - Remplir la fiche d'accompagnement des prélèvements « Urine Norgen- Ongles» avec la lecture de la bandelette test

- Congeler le tube d'urine falcon à -80°C et remplir la fiche d'accompagnement « Urine congelée »
- **ARC/ SERVICE DE STERILISATION** : mettre le coupe-ongle dans un bain de décontamination puis autoclaver (comme pour les outils chirurgicaux) après chaque patient
- **INFIRMIERE** : Faire les 3 prélèvements sanguins dans l'ordre EDTA, ACD, PaxGen
- Placer les tubes de sang, le tube d'urine Norgen et le sachet contenant les ongles (avec leurs fiches respectives remplies) dans la boîte de transport d'échantillons vers CEPH - T° ambiante
- Appeler TNT pour enlèvement des prélèvements le jour même ou le lendemain dans le service (**0 825 033 033** avant 14h30 pour tout enlèvement le jour même)
- Organiser le recueil et le transfert des prélèvements tumoraux du lendemain (Prévoir la bonbonne d'azote liquide et déposer les tubes 2ml avec leur fiche à remplir) – Prévenir le service de pathologie

➤ Au bloc en cas de résection par l'ARC,

- Prévenir le responsable du bloc ou la personne qui va manipuler les copeaux de résection pour que le protocole de congélation soit bien respecté (ANNEXE 2)

- **Le jour** de l'intervention chirurgicale,

- **ARC** : Scotcher le sachet qui contient les tubes 2ml et leur fiche sur la bonbonne pour que le tout parvienne au bloc où seront congelés des fragments de tissus en suivant le protocole – Remplir la bonbonne d'azote (ANNEXE 1)
- **Si résection** : Déposer la bonbonne au bloc de résection
- **Si cystectomie** : Déposer la bonbonne dans le service d'anapath.
- **ARC** ou **INFIRMIERE** : Coller l'étiquette COBLAnCE sur une fiche d'anapath (cystectomie ou Résection)
- **ARC** : Déposer le grand sachet à zip étiqueté contenant la boîte porte-lames et le petit sachet contenant l'étiquette pour le bloc de paraffine, ainsi que la fiche d'accompagnement « Tissu fixé » en Anapath
- **Si résection** : **ARC** ou **INFIRMIERE** : Congélation de fragments de tumeur prélevés sur la vessie (ANNEXE 2).
ARC : Récupérer le container à azote contenant les tubes avec les tissus congelés et remplir leur fiche – Placer les tubes à -80°C

➤ **Dans le service de pathologie**

- **Si cystectomie** : **Pathologiste** : Congélation de fragments de tumeur prélevés sur la vessie (ANNEXE 2)
- **ARC** : Récupérer les fragments de vessie congelés et remplir leur fiche – Placer les tubes à -80°C.
- **ARC** : Stocker les fiches tissus congelés dans un porte-document dédié à l'étude

Attention les tissus congelés ainsi que leur fiche d'accompagnement seront conservés 3 mois dans le service de pathologie de Mondor en attendant la récupération par le CEPH il faut prévoir un stockage coordonné des fiches et des prélèvements.

➤ **Dans le service d'urologie par l'ARC**

- Vérifier l'enlèvement des prélèvements sanguins par TNT

- **Dans les jours qui suivent** l'intervention pendant l'hospitalisation:

➤ **Dans le service d'urologie par l'ARC :**

- Prendre un livret de questionnaires d'inclusion et un auto-questionnaire BLS24 (RTUV) ou un auto-questionnaire BLM30 (cystectomie). Renseigner le N° COBLANCE sur la feuille d'auto-questionnaire et la date de collecte des données
- Remplir le questionnaire épidémiologique et les 2 questionnaires de qualité de vie du livret en face à face avec le patient (env. 45mn)
- Présenter l'auto-questionnaire (BLM ou BLS) au patient et insister sur l'importance des réponses aux questions sur la sexualité, et préciser que le patient doit se replacer dans le contexte d'avant son hospitalisation. Si le patient un questionnaire BLM30 il ne doit donc pas répondre aux questions 38 à 43 puisqu'avant l'intervention il avait sa vessie- Il doit répondre aux questions 31 à 37.
- Laisser le patient remplir le questionnaire BLS24 ou BLM30 sous la forme d'auto-questionnaire et récupérer la feuille complétée avant le départ du patient

- **Lorsque le diagnostic anapath est donné:**

➤ **Dans le service d'urologie par l'ARC :**

- Faire une copie du compte-rendu d'anapath
- Anonymiser la copie du compte-rendu :
 - enlever les données identifiantes : Nom et prénom du patient ainsi que le jour de naissance
 - Reporter le N° COBLANCE du patient, le type d'intervention : RTUV ou Cystectomie, le type de visite : inclusion ou récurrence, et noter le mois et l'année de naissance du patient
 - Réserver le compte-rendu anonymisé
- Remplir le questionnaire économique-clinique TVNIM ou TVIM à partir des résultats anapath (dossiers médicaux)- faire une copie du compte-rendu d'anapath
- Envoyer les comptes rendus de 5-6 patients en même temps à Karine Groussard à l'aide des enveloppes prioritaires fournies

➤ **Dans le service de pathologie par un technicien d'anapath ou le Pathologiste :**

- Rassembler les lames, le bloc, la fiche dans le grand sachet à zip étiqueté
- Vérifier que tous les prélèvements Cobalance fixés (un bloc et des lames dans une boîte) ont été mis de côté et regroupés
- Vérifier le remplissage de la fiche d'accompagnement des prélèvements fixés et la joindre aux prélèvements
- Vérifier la correspondance entre l'étiquette du sachet zip et celles du bloc, de la boîte de lames et celle de la fiche

III- 3 mois après l'inclusion

- Suivi Visite n°1 des patients :
 - Dans le service d'urologie par l'ARC
 - Repérer les patients inclus il y a 3 mois qui reviennent en 1^{ère} visite de suivi
 - Remplir le questionnaire clinique-économique de suivi avec les dossiers médicaux

Si nombre de prélèvements supérieur ou égal à 20 :

- Prévenir K Groussard pour Fixer une date de transfert avec les CRB
- Réception d'un mail de l'U946 fixant la date de l'enlèvement et contenant un fichier recensant les prélèvements à transférer.
- Préparation des échantillons pour les enlèvements (congelés et température ambiante)
 - ARC** : Prévenir le service de pathologie pour la préparation des échantillons
 - Dans le service d'Urologie et/ou de pathologie ARC
 - Réception de la boîte de **carboglace Curie**
 - Placer la boîte contenant les tubes avec les fragments tumoraux congelés
 - Joindre les fiches d'accompagnement correspondantes après avoir fini de les remplir
 - Réception de la boîte de **carboglace Mondor**
 - Placer la boîte contenant les tubes d'urine congelée
 - Joindre les fiches d'accompagnement correspondantes après avoir fini de les remplir
 - Transmettre les boîtes remplies au transporteur
 - Prévenir de l'envoi par mail aux adresses suivantes odette.mariani@curie.net et christel.cabon@hmn.aphp.fr et karine.groussard@inserm.fr
 - Réception du bon TNT envoyé par Karine Groussard
 - Dans le service de pathologie ARC
 - Rassembler tous les sachets à zip contenant les tissus fixés demandés et finir de compléter les fiches d'accompagnement
 - Faire un colis avec le tout- Coller le bon TNT
 - Prévenir TNT pour l'enlèvement et envoyer un mail pour prévenir de l'envoi à Helene.Blanche@cephb.fr et karine.groussard@inserm.fr

Protocole spécial CYSTECTOMIES programmées le vendredi

Les prélèvements qui devraient être pris par TNT le vendredi ne sont ni livrés ni pris en charge par le CEPH le samedi. Donc un départ des prélèvements le vendredi pose un problème de dégradation des ARN du sang Paxgen. Pour permettre d'inclure des patients dont l'intervention chirurgicale de cystectomie est programmée le vendredi voici la procédure :

- prélèvement d'urine et répartition dans les tubes le jour de l'admission : le jeudi + remplissage des fiches d'accompagnement
 - prélèvement d'ongle le jour de l'admission : le jeudi + remplissage de la fiche d'accompagnement
 - réserver le kit
-
- prélèvement de tissu le lendemain de l'admission : le vendredi + remplissage de la fiche d'accompagnement
-
- prélèvements sanguins le Lundi suivant l'admission + remplissage de la fiche d'accompagnement + envoi TNT le jour même
-
- Questionnaires en face à face après l'intervention pendant l'hospitalisation

Procédure d'exclusion de patient

Suite à la demande de retrait de l'étude par le patient avant la visite de suivi 3 mois

- 1- Indiquer sur la fiche manuscrite patient (comportant Nom, prénom, adresse, N° CoblanCe...) dans les observations de bas de page EXCLUSION - donner le motif – préciser s'il y a eu des questionnaires remplis et lesquels.
- 2- Eventuellement : Appeler Karine Groussard (chef de projet) pour signaler le cas
- 3- Dans tous les cas : envoyer un mail à karine.groussard@inserm.fr en donnant le N° de Patient dans CoblanCe, le motif d'exclusion, et les questionnaires remplis sinon préciser « aucun questionnaires »

NE PAS REUTILISER LE N° COBLAnCE : ce numéro reste utilisé comme si le patient était toujours dans l'étude

Suite à un résultat d'anatomopathologie négatif : pas de cancer de vessie

- 1- Indiquer sur la fiche manuscrite patient (comportant Nom, prénom, adresse, N° CoblanCe...) dans les observations de bas de page EXCLUSION - donner le motif – préciser s'il y a eu des questionnaires remplis et lesquels.
- 2- Eventuellement : Appeler Karine Groussard (chef de projet) pour signaler le cas
- 3- Dans tous les cas : envoyer un mail à karine.groussard@inserm.fr en donnant le N° de Patient dans CoblanCe, le motif d'exclusion, et les questionnaires remplis sinon préciser « aucun questionnaires »

NE PAS REUTILISER LE N° COBLAnCE : ce numéro reste utilisé comme si le patient était toujours dans l'étude

ANNEXE 1: RISQUES ET PRECAUTIONS LIES A LA MANIPULATION DE L'AZOTE LIQUIDE

L'azote liquide est un gaz fortement réfrigéré (-196°C), non inflammable, incolore et inodore.

Les conditions dans lesquelles vous manipulez ce gaz dans le cadre du projet COBLanCE vous exposent principalement au risque de **brûlure** cependant lors du stockage et de la manipulation de plus grand volume d'azote liquide il existe également un risque d'asphyxie.

Risque de Gelures graves

...en cas de contact prolongé (un contact de courte durée crée une caléfaction protégeant momentanément la peau).

Le contact avec une pièce refroidie entraîne l'adhésion et peut causer une gelure profonde et l'arrachement de la peau

Risque d'asphyxie

... par anoxie. L'évaporation de l'azote liquide provoque une baisse de la teneur en oxygène de l'air respiré.

La diminution de la concentration du dioxygène de 21% à 17% est suffisante pour produire une anoxie (nausées, troubles de la coordination, perte de conscience).

Une concentration de dioxygène inférieure à 10% peut induire rapidement le coma puis la mort par anoxie.

Prévention:

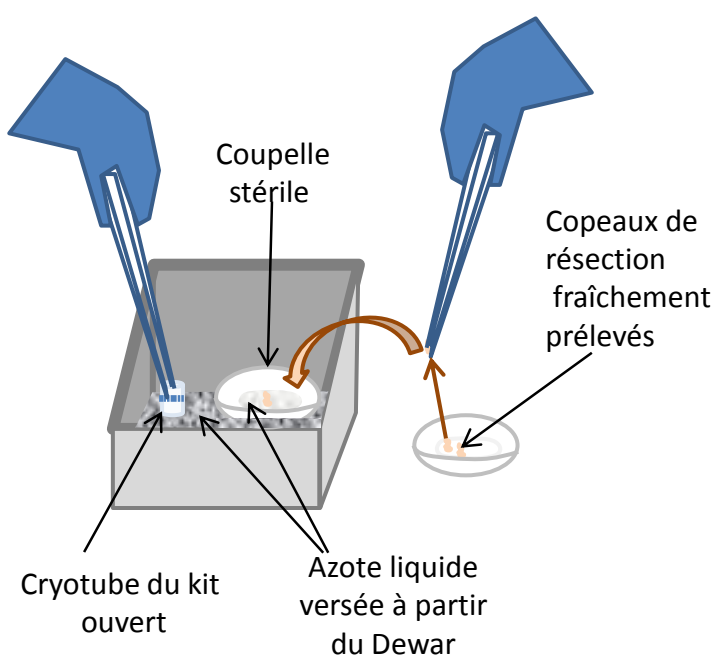
- Ne jamais manipuler l'azote liquide sans protection:
 - Des mains: utiliser les **cryogants**
 - Des yeux et du visage: porter **l'écran facial** protégeant en cas d'éclatement des cryotubes

Ces deux types de protection vous sont fournis pour l'étude Coblance

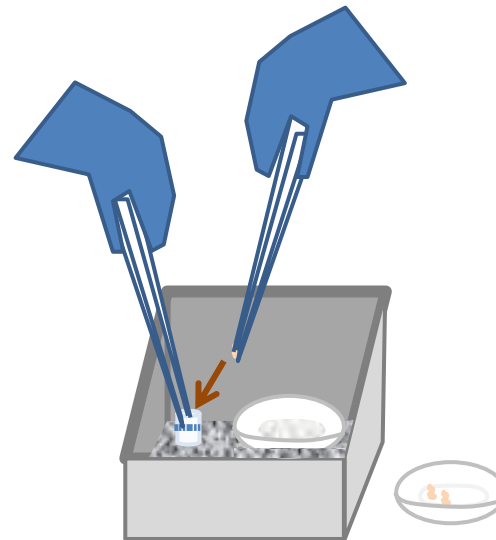
- N'utiliser que des matériaux cryogéniques résistants à -196°C
- Ne jamais stocker l'azote liquide dans un récipient étanche
- Eviter la formation d'un bouchon de glace sur l'orifice du container
- Ne pas transporter l'azote dans un véhicule non adapté

Conduite à tenir :

- En cas de projection sur la peau:
Réchauffer progressivement les zones atteintes sous un courant d'eau tiède (40°C maximum)
- En cas de projection dans l'oeil:
Laver immédiatement sous un courant d'eau tiède (40°C maximum) pendant 15 minutes au moins – Consulter un ophtalmologiste
- En cas d'asphyxie:
Amener immédiatement la victime en atmosphère normale en se protégeant soi-même avec un appareil respiratoire – Alerter les pompiers – Alerter le secouriste de l'unité – Selon les cas, administrer de l'oxygène au respirateur ou commencer la respiration artificielle
- Noter tout incident dans le registre Hygiène et sécurité
- Prévenir sans délai l'ingénieur Hygiène et sécurité et le médecin de prévention du secteur

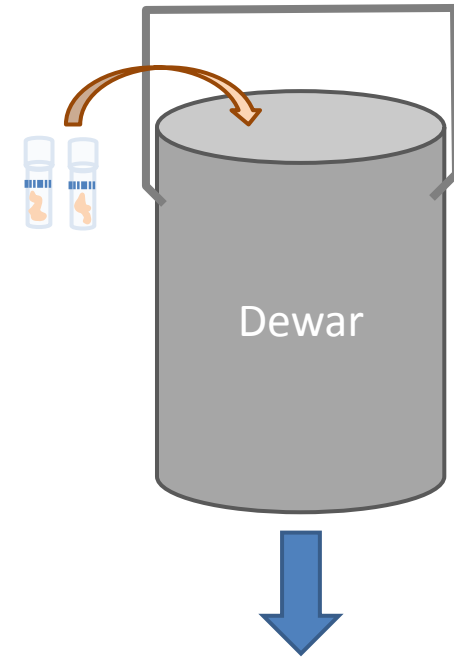


1- Mettre le cryotube à refroidir dans l'azote et congeler un des copeaux de résection en le plongeant directement dans l'azote de la coupelle



2- Transférer immédiatement le copeau de résection congelé dans le cryotube refroidi

3- Répéter les étapes 1 et 2 autant de fois qu'il y a de copeaux de résection. Au delà d'un volume de copeaux supérieur à un petit pois, répartir les copeaux dans les 2 cryotubes du kit.



**ANAPATH ou UROLOGIE
STOCKAGE A -80°C**

4- Après avoir bouché le ou les cryotube(s) les placer dans le petit container à azote puis les transporter dans le service où ils seront conservés à -80°C

ANNEXE 3: MATERIEL NECESSAIRE A LA REALISATION DE L'ETUDE

MATERIEL ENVOYE PAR INSERM U946:

- container à azote Dewar
- 2 pinces pour congeler les tissus
- 1 paire de gants bleus de protection azote liquide
- 1 protection visage et yeux contre azote liquide
- 2 boîtes bleues pour la congélation à -80°C des tubes d'urine (Falcon 50ml)
- 2 boîtes bleues pour le stockage à -80°C de tube de tissus congelés (1.8ml)
- Coupelles pour congélation des tissus
- Flacons stériles à bouchons rouge pour recueil d'urine
- 1 boîte de bandelettes test pour urine
- 2 pinces à ongles autoclavables
- 1 livret de protocoles
- Livret(s) de recueil d'information patient (CRF)
- Notes d'information au patient
- Bloc(s) autocopiant(s) de recueil de 50 consentements éclairés
- Livrets de questionnaires d'inclusion
- 1 livret d'annexes pour le codage des questionnaires
- 1 livre CITP pour le codage des questionnaires

Si la congélation de tissu n'est pas faite en routine dans le centre de soins

MATERIEL DU CENTRE HOSPITALIER:

- Approvisionnement en azote liquide
- Petite boîte polystyrène pouvant recevoir de l'azote liquide
- des porte-documents pour les fiches d'accompagnement des prélèvements et pour les consentements
- Stérilisation des pinces à ongles : décontaminant + bac de décontamination + autoclave