

## **Fondation de Coopération Scientifique Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées**

### **Groupe Méthodologie en recherche clinique, économique et sociale**

#### **Cahier des charges**

##### **Contexte**

- Un des objectifs majeurs du Plan Alzheimer 2008-2012 (<http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/>) est d'améliorer la coordination et l'harmonisation de la recherche sur les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées dans leurs différentes dimensions : clinique, économique et sociale. Pour atteindre cet objectif, il est décidé de mettre en place une structure de coordination nationale sous la forme structure de soutien à ces recherches, intitulé Groupe Méthodologie (GM).
- Cette action devra bénéficier à l'ensemble de la recherche française qu'elle soit académique (en particulier celle financée dans le cadre du PHRC) ou privée (en relation avec l'industrie pharmaceutique).
- Le GM aura pour mission de conseiller les investigateurs-cliniciens qui le souhaiteront, et tout chercheur concerné par le sujet dès la phase de conception de leur projet de recherche. Le GM devra dans ce contexte faciliter les interactions entre groupes d'investigateurs partageant des objectifs scientifiques communs ou complémentaires.
- Le GM devra aussi, sous l'égide de la Fondation, participer à la mise en place d'outils structurants et en assurer la coordination. C'est le cas du programme de cohorte de patients (mesure 29 du Plan). Ce programme prévoit en particulier le recrutement d'une cohorte permanente de patients ayant une forme débutante de la maladie (voir annexe). Cette cohorte de 2 000 patients recrutés dans les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) constituera une plateforme de développement de projets de recherche sur un groupe de patients pour lesquels un recueil homogène et standardisé de données cliniques, socio-démographiques, d'imagerie IRM et biologiques aura été réalisé.
- Cette cohorte a pour but de contribuer à la compréhension de la maladie, de ses conséquences sur la vie des patients, de son évolution, d'accélérer le développement de nouvelles thérapeutiques et d'informer les pouvoirs publics sur les facteurs pronostiques. Il pourra ainsi être proposé aux patients inclus dans cette étude observationnelle de participer à des essais thérapeutiques. Comme pour toute recherche, les règles de bonne pratique seront scrupuleusement suivies, incluant l'avis favorable d'un comité de protection des personnes.

- Le GM sera le point d'entrée pour l'accès à cette cohorte aussi bien en amont pour la mise en place de projets de recherche qu'en aval pour l'accès aux données recueillies – ainsi qu'aux autres études cliniques et populationnelles financées dans le cadre du plan Alzheimer (ANR, PHRC, AAP spécifiques de la Fondation...).
- Le GM sera une structure autonome qui devra rendre compte de son activité au Comité Plan Cohorte (structure de pilotage du programme cohorte de patients mise en place par la Fondation).
- Un calendrier et des objectifs précis seront définis par le Comité Plan Cohorte et évalués régulièrement dès la création du GM.

## Missions du Groupe Méthodologie

### ► MISE EN PLACE DE LA COHORTE DE PATIENTS PREVUE DANS LA MESURE 29 DU PLAN

Une des missions majeures du GM sera de mettre en place la cohorte de patients de niveau 2. Cette mission se déroule en quatre phases :

#### 1. Rédaction du protocole.

- Le GM devra concevoir le protocole détaillé à partir des principes généraux de réalisation de cette cohorte définis par la Fondation : nombre de sujets, caractéristiques socio-démographiques et cliniques, bilans à réaliser, calendrier,... (voir éléments ci-dessous) et préciser l'ensemble des procédures relatives au recrutement, à la standardisation du diagnostic et des examens. Le protocole, les questionnaires et les propositions de procédures seront validés par le Comité Stratégique ad hoc mis en place par la FCS (voir annexe).
- Le GM devra proposer un calendrier précis correspondant aux différentes phases de constitution et de suivi de la cohorte.
- Il devra également proposer un budget détaillé par observation tenant compte des différents examens (IRM, dosages, biobanque, etc.) qui seront réalisés pour chaque patient de la cohorte.
- Les autorisations administratives (CNIL, CPP) seront sous la responsabilité du GM, ainsi que les démarches nécessaires à la mise en relation des fichiers de la cohorte avec les bases de données médico-administratives de l'assurance maladie, du PMSI et du CepiDC.

#### 2. Coordination et surveillance de la réalisation de la cohorte.

- Le GM participera à l'identification des CMRR qui réaliseront la cohorte et animera, sous couvert de la Fondation, un groupe de travail rassemblant chaque responsable de CMRR (ou son représentant).
- Le GM assurera la validation opérationnelle des CMRR, qui débutera par une visite d'implantation.
- Le monitoring de la cohorte pourra se faire en partenariat avec une structure compétente ayant une expérience dans ce domaine (unité de recherche, CIC-EC, URC, CRO). Cette structure travaillera sous la responsabilité du GM qui tiendra régulièrement informé le

Comité Plan Cohorte sur l'état d'avancement, le recrutement, les indicateurs de suivi, les perdus de vue, les difficultés rencontrées, etc.

- Le projet devra mentionner les procédures concernant la réalisation de la cohorte aux différentes phases :

Phase de recrutement = identification de la personne-contact ; ouverture des centres avec visite des CMRR ; choix des CRB ; description du protocole et des procédures ; relances ; visite sur sites pour vérification des dossiers et des non-inscrits ; réunions d'investigateurs ; monitoring de la courbe de recrutement et stratégie(s) envisagée(s) pour améliorer le recrutement ; etc.

Phase de suivi = vérification de la présence des patients aux dates anniversaires et procédures en cas d'absence ; données manquantes et queries ; perdus de vue et procédure pour obtenir une information minimale ; etc.

Dès le premier enregistrement = assurance qualité sur les données ; vérification de la réalisation du bilan ; transfert données d'imageries et biologiques ; etc.

### **3. Constitution de la base de données et analyses de base.**

- Le GM sera en charge de la récupération et de la gestion des données issues du niveau 1 de la cohorte en relation directe avec la mesure 34 du Plan (cf annexe).
- La mise en place de la base de données et les premières analyses se feront sous la responsabilité du GM suivant un cahier d'analyse préalablement établi et validé par le Comité Plan Cohorte.
- La base de données contiendra les données cliniques, biologiques (gérées par le/les Centre(s) de Ressources Biologiques désigné(s)), socio-économiques et d'imagerie (gérées par le Centre de Traitement automatisé de l'Image) qui seront mises en relation par le GM.
- Les analyses de base de la cohorte consisteront en une description des diverses variables et de leurs relations. Elles seront mises à disposition du Comité Plan Cohorte qui aura la responsabilité de leur diffusion. Le GM aura également la responsabilité de valider les analyses réalisées par des investigateurs indépendants dans le cadre d'un processus d'assurance qualité.
- Des règles de publications devront être proposées par le GM et validées par le Comité Plan Cohorte afin de permettre la reconnaissance des personnes du GM ayant participé à la réalisation de la cohorte.
- Le GM devra entretenir des relations étroites avec le Centre de Traitement automatisé de l'Image IRM et avec le centre qui gèrera la biobanque constituée dans le cadre de cette cohorte.

### **4. Gestion de l'accès aux données de la cohorte.**

Le GM aura la responsabilité de l'accès aux données de la cohorte selon des procédures qui seront validées au cas par cas par le Comité Plan Cohorte. Les procédures d'accès et la réalisation technique de cet accès devront être décrites dans le projet. En particulier, la stratégie et les processus de décision permettant un accès de la cohorte aux chercheurs académiques et aux industriels devront être précisés.

## ► AIDE METHODOLOGIQUE A LA CONCEPTION D'ETUDES FAITES SUR LA COHORTE DE PATIENTS

- Le GM sera la structure d'interface et de conseils méthodologiques concernant l'accès à la cohorte et la réalisation d'études sur celles-ci. Il devra être saisi pour tout projet de recherche concernant les patients inclus dans la cohorte.
- Il devra être saisi en amont par des investigateurs, ce qui lui permettra de leur fournir des conseils sur la pertinence des outils, le choix et le format des variables déjà enregistrées ou à collecter dans le cadre d'un recueil d'informations supplémentaires, les éventuels biais, etc. Dans le cadre d'une demande de ce type il pourra également suggérer des pistes de collaboration avec des chercheurs d'autres champs ou mettre en relation avec la cohorte populationnelle 3C ou des cohortes de niveau 3, ou avec d'autres initiatives financées dans le cadre du Plan.
- A la demande d'investigateurs indépendants, il pourra également donner des conseils méthodologiques sur des études réalisées en dehors de la cohorte.
- Les conseils donnés par le GM seront d'ordre méthodologique et concerneront tous les types d'études développées dans le cadre de la cohorte de patients mais une attention particulière sera portée à la recherche clinique et à la recherche en sciences humaines et sociales (en relation avec la mesure 27b).
- Sous couvert du Comité Plan Cohorte, le GM pourra également favoriser les projets de recherche basés sur la cohorte de patients, en particulier dans le cadre d'appel d'offres de type PHRC, ANR ou européens, et d'autre part aider à la mise en place des collaborations permettant d'explorer des champs ou des thèmes jugés pertinents par la Fondation. Cette aide concernera préférentiellement les projets transdisciplinaires entre recherche fondamentale, recherche clinique et recherche en SHS. L'aide du GM pourra se faire sur les différentes dimensions et les différents temps de ces études : conception du projet, hypothèse scientifique et logique de développement, originalité, compétitivité et utilité de la recherche ; aspects technico-réglementaires ; risques a priori ; gestion des bases de données ; analyse de données ; comités de suivi ; règles de publications ; etc.

## Critères et évaluation des candidatures

- Le responsable du GM et ses collaborateurs doivent faire preuve de compétences prouvées concernant la conception et la réalisation d'études multicentriques. Ils doivent également pouvoir témoigner d'une bonne connaissance personnelle ou par l'association de compétences spécifiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées et des structures, équipes et chercheurs travaillant dans ce domaine. Les modalités de recours à des experts extérieurs pour certains projets (en particulier en SHS) peuvent être envisagées. Pour les SHS, il serait souhaitable qu'un expert du domaine soit identifié dans le dossier de candidature afin de participer activement à la définition des informations minimales nécessaires à recueillir lors du bilan initial.
- Les membres du GM peuvent appartenir à des structures diverses, publiques ou privées, qui sont soit des structures existantes, éventuellement mises en réseau, soit une structure créée

de novo. Un responsable du GM doit être identifié et un organigramme présentant les différentes compétences et responsabilités des différents personnels du GM doit être décrit dans le dossier de candidature. Une co-responsabilité peut être envisagée si le partage des responsabilités et des tâches est clairement décrit dans le dossier de candidature.

- La mise en place de la cohorte patients doit se faire dans le courant de l'année 2010 avec un début de la phase de recrutement au plus tard au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de l'année 2010, il sera demandé aux candidats de proposer un calendrier avec des jalons et d'expliquer les moyens qu'ils se donneront pour le suivre.
- Les candidatures pour le GM seront examinées par le Comité Plan Cohorte qui pourra, s'il l'estime nécessaire, solliciter des expertises extérieures.
- Parmi les critères d'évaluation (liste non fermée) on retiendra :
  - La congruence globale du projet proposé par rapport à l'appel à candidature ;
  - Les capacités des candidats à réaliser les objectifs définis plus haut, évaluées à partir de leurs réalisations antérieures ;
  - La capacité à identifier et à proposer des solutions pour réduire les goulets d'étranglement présents ou prévisibles dans la réalisation du projet de cohorte ;
  - La force et la clarté des collaborations envisagées, y compris en SHS ;
  - Une certaine 'masse critique' de méthodologistes doit être présente ;
  - La qualité de la description des méthodes permettant d'aboutir à un phénotypage/diagnostic robuste et validé ;
  - La qualité de l'environnement de recherche du GM ;
  - Le budget et sa justification ;
  - La gouvernance, les procédures d'assurance qualité et d'accès aux données ;
  - Le réalisme du plan de réalisation et du calendrier en regard des ressources disponibles.

## **Financement**

Le financement prévu dans le cadre du Plan Alzheimer est de 600k€ par an apporté par la Fondation pour une durée de 4 ans. Ce financement ne concerne que le GM et son fonctionnement. Des fonds spécifiques supplémentaires sont prévus pour la constitution de la cohorte de niveau 2.

## **Annexe**

### **Éléments pour la mise en place d'une cohorte de patients atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées**

#### **1. Contexte**

Le but est de mettre en place un programme de cohorte de patients recrutés dans des CMRR permettant de fournir des indicateurs de prise en charge et de pronostic concernant la maladie d'Alzheimer, de réaliser des études de recherche clinique et en sciences humaines et sociales sur la maladie d'Alzheimer, de faciliter l'inclusion de patients dans des essais thérapeutiques, et de permettre, le cas échéant, leur inclusion dans des projets plus spécialisés.

#### **2. Conception générale**

Ce programme de cohorte est construit selon 3 niveaux emboîtés :

##### **Niveau 1**

- Recueil exhaustif des consultants des Consultations Mémoire et des CMRR
- La cohorte de niveau 1 est constituée sur la base d'un noyau de données extraites du CIMA, Corpus d'Information minimal de données démographiques, sociales et sur le parcours de soins (cf. mesure 34 du Plan).

##### **Niveau 2**

- La cohorte de niveau 2 est constituée de 2 000 patients recrutés dans les CMRR et comprend des informations médicales, biologiques et paracliniques, ainsi qu'un suivi organisé
- C'est cette cohorte de niveau 2 qui servira de plateforme de base pour la réalisation de projets de type PHRC ou d'essais cliniques avec l'industrie.

##### **Niveau 3**

- Cohortes très spécialisées (soit par le choix des patients, ex : cohorte de malades jeunes, soit par les investigations réalisées) et avec un objectif scientifique précis.
- La cohorte de niveau 2 aura vocation à servir de base pour ces projets.

#### **3. Principes généraux de la cohorte de niveau 2**

- La mise en place et la gestion de la cohorte de niveau 2 seront assurées par le GM.
- Le bilan clinique et paraclinique doit pouvoir s'intégrer dans la pratique clinique quotidienne du personnel du CMRR. Les 2 000 patients de la cohorte seront recrutés dans des CMRR volontaires qui ont la motivation et les infrastructures nécessaires en termes d'imagerie et de constitution de biobanques.
- La cohorte de niveau 2 est financée par la Fondation dans le cadre de la mesure 29.

- Les 2 000 patients consultant dans les CMRR retenus devront présenter des troubles cognitifs associés à des tests neuropsychologiques anormaux. Leur MMSE devra être supérieur ou égal à 15 afin d'éviter les formes évoluées de démence.
- Les patients devront être informés et signer un consentement éclairé.
- Les CMRR recevront un forfait par patient recruté dans la cohorte de niveau, couvrant les frais d'examen clinique, le prélèvement sanguin et la réalisation d'une IRM de base.
- Le diagnostic de démence fera l'objet de procédures d'harmonisation entre les CMRR.
- Prélèvement sanguin permettant de réaliser des dosages immédiats et de constituer une biobanque (ADN, plasma et sérum ; centrifugation des prélèvements, aliquotage, stockage à -80°C et transfert à un banque centralisée).
- IRM (1.5 ou 3 T) selon un protocole défini avec le centre d'analyse d'images.
- Le principe est de constituer rapidement la cohorte (sur environ un an) et de maintenir son effectif à 2 000 au cours du temps par des vagues de recrutement annuelle destinées à compenser les décès et les refus de suivi (cohorte ouverte).
- Suivi annuel de tous les patients, au minimum sur des critères cliniques et sociologiques. Un effort particulier sera fait pour limiter le nombre de perdus de vue et de valeurs manquantes.

Fondation de Coopération Scientifique  
Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées

Groupe Méthodologie en recherche clinique,  
économique et sociale

Ce dossier doit être envoyé le 31 janvier 2010 au plus tard

- **Par mail** à : [sylvie.ledoux@inserm.fr](mailto:sylvie.ledoux@inserm.fr)
- **Par la poste**, un original avec les signatures (correspondant à une version imprimée du document envoyé par mail) à :

Fondation de Coopération Scientifique  
Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées  
Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé  
175, rue du Chevaleret  
75013 Paris

---

Plan du dossier de réponse

1. Nom du responsable + coordonnées complètes
2. Structure du groupe
  - a. description des personnes et des compétences ; accès à un expert SHS
  - b. description de l'environnement
3. Description de l'activité et des principales réalisations de l'équipe (liste de publications)
4. Expérience en matière de conseil méthodologique
5. Expérience de gestion de programmes épidémiologiques /études multicentriques

6. Description de l'approche pour la rédaction du protocole de la cohorte de patients
7. Description des modalités de réalisation de la cohorte (sous-traitance possible à détailler le cas échéant)
  - a. Description des difficultés prévisibles, notamment en termes de recrutement, et suggestions pour y remédier
  - b. Description de la stratégie pour aboutir à un phénotype homogène dans les différents centres
  - c. Description sommaire des procédures de contrôle-qualité
8. Description de la gestion de l'accès à la cohorte par des investigateurs publics et privés
9. Proposition pour les règles d'auteurs pour les publications issues de la cohorte
10. Description du fonctionnement de l'activité de conseil méthodologique envisagé (en détaillant en particulier l'activité de conseil en SHS)
11. Calendrier de réalisation des différentes étapes
12. Détail du budget nécessaire pour chacune de ces étapes (le budget alloué ne tient pas compte des fonds nécessaires au recrutement de la cohorte)