

Direction de la prévention et de l'action sociale

Service de la prévention et des actions sanitaires

10-03

RAPPORT À LA COMMISSION PERMANENTE DU CONSEIL DÉPARTEMENTAL

Réunion du 6 juillet 2023

OBJET : PROJET DE COHORTE TUBERCULOSE – CONVENTION DE PARTENARIAT AVEC L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE PARIS.

Le Département gère, par délégation de l'Agence régionale de santé, un centre de lutte contre la tuberculose (CLAT). Cette délégation fait l'objet d'une habilitation, obtenue en juillet 2021 pour une période de 3 ans.

La surreprésentation de cette maladie infectieuse contagieuse en Île-de-France, et plus particulièrement dans notre département, nécessite de développer des approches nouvelles. La Seine-Saint-Denis est en effet le département le plus touché, avec plus de 400 cas déclarés chaque année. Le taux de déclaration est 10 fois plus élevé parmi les personnes nées à l'étranger en comparaison de celles nées en France, les taux les plus élevés étant retrouvés parmi les personnes nées en Afrique subsaharienne et en Asie.

C'est pourquoi les hôpitaux nord parisiens et séquano-dionysiens, prenant en charge des patients atteints de tuberculose ont souhaité lancer un projet de recherche, et ainsi constituer une cohorte afin de suivre les personnes atteintes de tuberculose jusqu'à l'issue de leur traitement, à savoir au minimum 12 mois.

Un premier projet d'étude lancé en 2018 a permis d'étudier la compréhension des parcours des patients traités et des mécanismes de contagion de la maladie, avec un focus sur des situations particulières comme les épidémies dans des milieux de vie confinés et précaires. Il en est ressorti que sur les 145 cas de tuberculose étudiés de mai 2018 à janvier 2020, les conditions socio-économiques n'ont pas été associées à une évolution défavorable du traitement. En revanche, les antécédents de tuberculose et le jeune âge des personnes atteintes ont joué un rôle.

Cette seconde étude lancée à partir de 2023, permettra de poursuivre la recherche pour étudier le suivi et les issues de traitements des patients atteints de tuberculose, en se concentrant sur les facteurs associés à l'échec de traitement ainsi que sur les caractéristiques socio-économiques et cliniques des patients suivis pour une tuberculose.



Une cohorte de patients atteints de tuberculose sera constituée pour mieux comprendre les caractéristiques des patients aux issues de traitement défavorables et *in fine*, proposer des solutions pour obtenir un meilleur contrôle de la tuberculose. Cette étude recrutera tous patients atteints de tuberculose durant cinq ans.

Il est proposé de nous associer à ce projet de recherche, afin d'avoir une vision plus globale des parcours des patients, et de la cinétique des épidémies, favorisant ainsi une amélioration des pratiques et un ajustement de nos stratégies d'intervention, notamment en direction des populations les plus vulnérables. Cette participation permettra également de poursuivre et renforcer le lien avec les structures hospitalières qui agissent en aval de l'intervention départementale.

La participation départementale, formalisée dans une convention de partenariat avec l'AP-HP, prendrait tout d'abord la forme d'un partage de données épidémiologiques. Gestionnaire du Centre de Lutte Anti-Tuberculose (CLAT), le Département recueille en effet l'ensemble des déclarations obligatoires de tuberculose des patients résidant sur le territoire et est chargé de réaliser le dépistage des personnes ayant été en contact rapproché avec les malades afin de rompre la chaîne de contamination.

Le Département est sollicité pour contribuer au projet à hauteur de 15 000 euros.

En conséquence, je vous propose :

- DE FIXER le montant de la participation financière du Département en 2023 à 15 000 euros pour la réalisation du projet « cohorte de tuberculose » mis en œuvre par l'AP-HP;
- D'APPROUVER la convention de partenariat 2023-2027 à conclure avec l'AP-HP pour la mise en place d'une étude cohorte tuberculose, dont projet ci-annexé ;
- D'AUTORISER M. le Président du Conseil départemental à signer ladite convention, au nom et pour le compte du Département.

Pour le président du Conseil départemental
et par délégation
la vice-présidente

Magalie Thibault

**CONVENTION DE PARTENARIAT ENTRE L'AP-HP
ET LE DÉPARTEMENT DE SEINE-SAINT-DENIS
2023-2027**

PROJET DE COHORTE TUBERCULOSE

ENTRE

L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS, établissement public de santé, dont le siège est situé au 3, avenue Victoria – 75004 Paris Cedex 04, représentée par son Directeur général, Monsieur Nicolas REVEL et, par délégation Monsieur Pascal DE WILD, Directeur Général des **Hôpitaux Universitaires Paris Seine Saint Denis (GH-HUPSSD)**, pour le site l'Hôpital Avicenne situé 125 rue de Stalingrad 93 009 – Bobigny Cedex.

Ci-après nommée « **L'AP-HP** »,

D'une part,

ET

Le Département de la Seine-Saint-Denis, représenté par le Président du Conseil départemental, Monsieur Stéphane Troussel, agissant au nom et pour le compte du Département, en vertu d'une délibération de la Commission permanente n° en date du 6 juillet 2023, élisant domicile à l'Hôtel du Département, 93 006 BOBIGNY CEDEX.

Ci-après désigné « **le Département** »,

D'autre part,

Article 1 : Objet de la convention

La présente convention a pour objet de définir le projet de recherche mis en œuvre par l'AP-HP et le financement de ce dernier par le Département.

Il est convenu entre les parties que le projet correspond au « *projet de cohorte tuberculose hôpital Avicenne* » COTB-AVC « Annexe 1 ».

Prenant en charge des patients atteints de tuberculose, l'hôpital Avicenne, a souhaité lancer un projet de recherche, et ainsi constituer une cohorte afin de suivre les personnes atteintes de tuberculose jusqu'à l'issue de leur traitement, à savoir 12 mois.

Ce projet de cohorte a pour objectif d'estimer la proportion de patients suivis pour une tuberculose présentant une issue de traitement défavorable à 12 mois et de connaître leurs déterminants, avec un focus sur les caractéristiques socio-économiques, cliniques, bactériologiques et radiologiques de la tuberculose. L'étude a été lancée depuis janvier 2023, 10 patients sont déjà inclus, pour un objectif de 250 patients pendant une période d'inclusion de 48 mois.

Il s'avère intéressant pour le Département d'être associé à des projets de recherche hospitaliers, qui permettent de favoriser l'articulation entre les structures, de valoriser les missions, mais aussi de s'inscrire dans une dimension scientifique et ainsi d'améliorer la qualité des pratiques.

Article 2 : Rôle et mission des parties

L'AP-HP s'engage à réaliser ce projet susvisé et à mettre en œuvre toute la diligence requise conformément à l'obligation de moyens qui lui incombe et dans le strict respect de la législation et de la réglementation en vigueur. Le cas échéant, l'AP-HP se charge de formuler les demandes d'autorisations requises auprès de la CNIL ou tout autre organisme. Au vu du projet qui sera mis en œuvre par le Dr Frédéric MECHAI, médecin exerçant dans le service de maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Avicenne (ci-après désigné le « médecin référent »), le Département s'engage à verser la somme définie dans l'article ci-dessous.

Article 3 : Dispositions financières

Pour la durée de la convention, soit de l'année 2023 à 2027, Le Département s'engage à verser une contribution financière de 15 000 € TTC (quinze mille euros TTC) sur l'exercice 2023 au titre de sa participation au projet de recherche clinique autour du projet de cohorte tuberculose ; pour le compte de l'AP-HP.

Ce versement servira aux dépenses générales du projet par l'URC / service de maladies infectieuses et tropicales qui gèrent le protocole.

La somme de 15 000 euros fera l'objet d'un versement unique à l'AP-HP après la signature de la présente convention par les parties.

La contribution due sera payable par virement à l'ordre du Trésorier-Payeur Général de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris – service comptabilité AP-HP :

Code Banque 30001	Code Guichet 00064	Numéro de Compte W753000000	Clé R.I.B. 37	Domiciliation PARIS, BANQUE CENTRALE
Identification internationale				
IBAN FR13 3000 1000 64W7 5300 0000 037 & IDENTIFICATION SWIFT de la BDF (BIC) BDFEFRPPCCT				
<small>titulaire du compte</small> Direction Spécialisée des Finances Publiques pour l'AP-HP 3 avenue Victoria 75192 PARIS 04 SP				

Cette contribution sera :

- gérée en **recette affectée dépense gagée (RAF)**,
- affectée à l'hôpital Avicenne, groupe HUPSSD,
- utilisée par l'**URC dirigé par Pr Vincent LEVY/Dr Méchai Frédéric**, GHUPSSD, AP-HP, participant à la recherche précitée, pour des dépenses de **fonctionnement général, d'équipement et de personnel**.

Article 4 : Entrée en vigueur et durée de la convention

La présente convention prendra effet après sa signature par les parties et la transmission de la délibération de la Commission permanente l'accompagnant au représentant de l'État dans le Département. Elle restera en vigueur jusqu'à la fin du projet en 2027.

Les parties pourront convenir de prolonger la convention par voie d'avenant uniquement. L'avenant devra être établi trois mois avant la fin de la date de la présente convention. Aucun partenaire ne pourra être tenu responsable du retard dans l'exécution de ses contributions ou de leur inexécution, lorsque le retard ou l'inexécution sera imputable à un cas de force majeure, tel que défini à l'article 1218 du Code civil.

Article 5 : Engagements des parties

L'AP-HP s'engage à faire figurer de manière lisible le concours du Département dans tous les documents produits sur le projet faisant l'objet de la présente convention.

L'AP-HP s'engage à associer le Département aux publications relatives au projet de cohorte tuberculose qui comporte les données qu'il a transmises.

Article 6 : Identitaire des partenaires et contacts

- Le Département élisant domicile à l'Hôtel du Département, 93 006 BOBIGNY CEDEX.
- L'hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad 93009 BOBIGNY CEDEX.

Article 7 : Confidentialité

Sont confidentielles, toutes les informations concernant le projet détaillé à l'article 1 communiqué par une Partie à l'autre Partie à l'occasion de la conclusion et/ou de l'exécution de la présente convention, qu'elles soient écrites, orales ou graphiques, et ce, quel que soit le support ou le mode de transmission utilisé, à moins qu'elles soient publiquement et légitimement disponibles.

Ne sont pas considérées comme confidentielles les informations qui :

- étaient déjà détenues par la Partie récipiendaire avant leur divulgation par la Partie divulgatrice ;
- étaient accessibles au public, sans faute de la Partie récipiendaire ;
- sont communiquées à la Partie divulgatrice par une tierce personne, non soumise à une obligation de confidentialité vis-à-vis de celle-ci ;
- sont communiquées suite à une décision d'une autorité gouvernementale ou de justice.

Le Département et l'AP-HP s'engagent à ne pas divulguer des informations confidentielles à un tiers sans l'autorisation de l'autre partie, à l'exception des personnes directement impliquées dans la réalisation du présent projet de recherche (experts, investigateurs, autorités de santé), et pour le besoin exclusif de ces dernières.

Elles s'engagent à imposer à leur personnel, leurs collaborateurs ou toute autre personne impliquée dans la réalisation de la Recherche, une obligation de confidentialité dans des termes similaires à ceux énoncés au présent article.

Toutefois, en cas d'incident, les Parties pourront communiquer toute information utile aux autorités de santé compétentes, conformément aux dispositions légales en vigueur. Les parties se tiendront mutuellement informées de ces communications.

Article 8 – Restitution de la subvention

Le Département peut suspendre ou diminuer le montant des versements, remettre en cause le montant de la subvention ou exiger le remboursement de tout ou partie des sommes déjà versées, en cas de non application, de retard significatif ou de modification des conditions d'exécution de la présente convention par l'AP-HP.

Article 9 – Avenants à la convention

La présente convention ne peut être modifiée que par avenant signé par le Département, après délibération de la Commission permanente départementale, et par l'AP-HP. Les avenants ultérieurs feront partie de la présente convention et seront soumis à l'ensemble des dispositions qui la régissent. La demande de modification de la présente convention est réalisée en la forme d'une lettre recommandée avec accusé de réception précisant l'objet de la modification, sa cause et toutes les conséquences qu'elle emporte. Dans un délai de deux mois suivant l'envoi de cette demande, l'autre partie peut y faire droit par lettre recommandée avec accusé de réception.

Article 10 – Résiliation de la convention

Si l'une des parties souhaite mettre fin à la présente convention avant son terme, elle devra avertir l'autre partie par lettre recommandée avec accusé de réception en respectant un délai de préavis de 3 mois.

En cas de non-respect par l'une des parties de l'une de ses obligations résultant de la présente convention, celle-ci pourra être résiliée de plein droit par l'autre partie, sans préjudice de tous autres droits qu'elle pourrait faire valoir, à l'expiration d'un délai de deux mois suivant l'envoi d'une lettre recommandée avec accusé de réception valant mise en demeure de se conformer aux obligations contractuelles et restée infructueuse.

Article 11 – Protection des données personnelles

Dans le cadre de leurs relations contractuelles, les parties s'engagent à respecter la réglementation en vigueur applicable au traitement des données à caractère personnel et, en particulier à :

- La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- Le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 applicable à compter du 25 mai 2018, ci-après « RGPD ».

Article 12 – Règlement des litiges

L'Accord est soumis à la loi française. Les Parties s'efforcent de résoudre à l'amiable tout différend ou litige survenant à l'occasion de l'Accord. À défaut d'accord amiable dans un délai d'un mois, les Parties décident d'un commun accord de soumettre tout litige naissant entre elles au tribunal territorial compétent.

Fait à Paris, le
En trois exemplaires originaux

**POUR L'ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE
PARIS**
GHU-APHP. Paris Seine-Saint-Denis
Par délégation

Le Directeur du groupe hospitalo-universitaire APHP. Paris
Seine Saint Denis
Monsieur Pascal DE WILD

Date :

Pour le Département de la Seine-Saint-Denis

Pour le président et par délégation
Le directeur général des services
Monsieur Olivier Veber

Date :

Annexe 1

Titre (le titre de votre étude sera rendu public)		Cohorte tuberculose Hôpital Avicenne
Titre court / acronyme (le titre de votre étude sera rendu public)		COTB-AVC / APHP220889
Equipe(s) projet	Nombre d'équipes associées à l'étude, recherche ou évaluation* :	<p>Service de Maladies infectieuses et tropicales, Hôpitaux Universitaires Paris Seine Saint-Denis</p> <p>Service de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires Paris Seine Saint-Denis, Université Paris 13, Unité INSERM UMR 1149 CRI</p> <p>UF de Pharmacologie Spécialisée, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis</p> <p>Laboratoire de microbiologie Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, INSERM 1137 IAME Université Paris Diderot</p> <p>Département de Recherche Clinique, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis</p> <p>ARS, Ile de France, 75019 Paris</p>
	Nom, titre et fonction du responsable de l'équipe coordinatrice :	Dr Frédéric MECHAI, PH, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis
Contexte de l'étude, recherche ou évaluation		La tuberculose représente le premier taux de mortalité par maladie infectieuse le plus élevé dans le monde devant le VIH/Sida. Le département de France le plus touché est la Seine-Saint-Denis. Depuis 2005, ce département aux conditions socio-économiques difficiles a le taux d'incidence le plus élevé de France métropolitaine, supérieur à celui de Paris. En 2012, le taux de déclaration était 10 fois plus élevé parmi les personnes nées à l'étranger en comparaison à celles nées en France, les taux les plus élevés étant retrouvés parmi les personnes nées en Afrique subsaharienne et en Asie.
Objectifs principal et secondaires		<p><u>Objectif principal :</u></p> <p>Estimer la proportion de patient suivi pour une tuberculose présentant une issue de traitement défavorable à 12 mois</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estimer la proportion de patients suivis pour une tuberculose pour chaque issue de traitement défavorable ;

	<p>2. Déterminer les facteurs associés à l'échec de traitement de la tuberculose ;</p> <p>3. Décrire les caractéristiques socio-économiques, cliniques, bactériologiques et radiologiques des patients suivis pour une tuberculose ;</p> <p>4. Evaluer l'association entre concentrations plasmatiques des antituberculeux avec les échecs ou les effets secondaires du traitement.</p> <p>Critère d'évaluation principal :</p> <p>Proportion d'issues de traitement défavorables à M12. Un traitement défavorable sera défini selon les recommandations européennes et l'OMS à 1 an de l'initiation du traitement dans le cadre de la déclaration obligatoire de la tuberculose (cf tableau 1 et formulaire Cerfa 13352*02 en annexe 10.3).</p> <p>Un traitement défavorable est indiqué par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un traitement inachevé à 12 mois ; • un décès ; • un traitement arrêté et non repris ; • un traitement toujours en cours à 12 mois ; • un patient transféré ; • un patient perdu de vue ; • l'absence d'information concernant le patient. <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <p>1) Proportion pour chaque issue de traitement défavorable à M12 (décès, traitement inachevé à 12 mois, traitement arrêté et non repris, perdus de vue, transféré dans un autre établissement et absence d'information concernant patient).</p> <p>2) Facteurs (caractéristiques des patients et autre déterminants) et issues de traitement défavorables de la tuberculose à 12 mois.</p> <p>3) Caractéristiques socio-économiques, cliniques, bactériologiques et radiologiques des tuberculoses.</p> <p>4) Concentrations plasmatiques des antituberculeux (Rifampicine et Isoniazide) à S2, échecs et effets secondaires du traitement.</p>
Préciser en quelques lignes la justification d'intérêt public de l'étude, la recherche ou l'évaluation	Il est proposé de constituer pour la première fois en France une cohorte de patients présentant une tuberculose pour mieux comprendre les caractéristiques des patients aux issues de traitement défavorables et in fine, proposer des solutions pour obtenir un meilleur contrôle de la tuberculose. Cette étude recruterait tous les patients avec tuberculose maladie durant au moins 4 ans associé à 1 an de suivi pour une durée totale de l'étude d'au moins 5 ans.
Type d'étude (cohorte rétrospective, cas témoin...)	Etude prospective observationnelle.

Population concernée (critères d'inclusion et de non inclusion)	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patient âgé de plus de 18 ans ; 2) Patient informé et ne s'étant pas opposé à participer à la recherche ; 3) Patient nouvellement pris en charge en consultation ou en hospitalisation dans un des services participants à l'étude ; 4) Patient atteint de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire confirmée sur une bactériologie évocatrice (examen direct, GeneXpert MTB/RIF et/ou culture positive) ou histologie évocatrice (aspect évocateur avec granulome géantocellulaire épithélioïde avec ou sans nécrose caséuse) ou suspicion non encore confirmée avec introduction de traitement anti tuberculeux ; 5) Patient initiant son traitement à l'inclusion. <p><u>Critères de non-inclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient sous traitement depuis plus de 7 jours à la visite d'inclusion ; 2. Suspicion de tuberculose sans initiation de traitement ; 3. Patient sous tutelle ou curatelle.
Taille de la population d'étude	<p><u>Prospectif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Période d'inclusion: 48 mois ; • Durée du suivi : 12 mois ; • Durée totale de la recherche : 60 mois.
Information des participants	<p><u>Information individuelle ou collective</u> Une note d'information individuelle sera remise à chaque patient lors d'une consultation de suivi ou lors d'une hospitalisation. La non opposition sera recueillie pour tous les participants.</p>
Origine des données de santé à caractère personnel (source(s) utilisée(s))	<p>Les données cliniques, radiologiques et biologiques sont recueillies à partir de l'interrogatoire du patient et des dossiers médicaux (ORBIS ou dossier papier). Elles seront saisies dans le CRF Cleanweb au niveau du service de maladies infectieuses et tropicales.</p>
Mode de recueil des données à caractère personnel (papier, électronique...) et lieu d'hébergement de la base de données**	<p>eCRF Electronique : Cleanweb Lieu d'hébergement : URC HUPSSD</p>
Méthode et critères d'appariement le cas échéant	<p>NA</p>
Circuit des données à caractère personnel et modalité de protection de leur confidentialité***	<p>Les données seront saisies à partir du dossier source ORBIS, au niveau du service de maladies infectieuses et tropicales, par l'investigateur ou une personne déléguée, dans l'eCRF Clean web. Toutes les données sont rendues anonymes en utilisant le numéro d'identification du patient dans l'étude.</p>

<p>Principales variables et méthode d'analyse des données</p>	<p>Le calcul d'effectif est calculé pour obtenir une précision autour de l'estimation d'une proportion. L'incidence attendue d'issue de traitement défavorable chez les patients ayant une tuberculose est de 20%. Nous souhaitons obtenir une précision d'ordre $\pm 10\%$ autour de cette proportion. Ainsi, pour un risque alpha à 5%, soit un intervalle de confiance bilatérale à 95%, il faut inclure 250 patients selon la méthode exacte de Clopper-Pearson.</p> <p>Les données seront décrites à l'aide de l'effectif et du pourcentage (%) pour les variables qualitatives. Dans les autres cas, la moyenne et l'écart-type ou la médiane et l'intervalle interquartile seront utilisés pour les variables quantitatives. Une comparaison en fonction des issues de traitement sera réalisée.</p> <p>Le critère de jugement principal sera estimé par le pourcentage avec un intervalle de confiance de 95 %.</p>
<p>Calendrier et organisation de l'étude, recherche ou évaluation****</p>	<p>Période d'inclusion : 48 mois Durée de suivi : 12 mois Analyses des données : 12 mois</p>

Délibération n° 10-03 du 6 juillet 2023

PROJET DE COHORTE TUBERCULOSE – CONVENTION DE PARTENARIAT AVEC L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE PARIS

La commission permanente du conseil départemental,

Vu le Code général des collectivités territoriales,

Vu le Code de la santé publique,

Vu la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020,

Vu le décret n° 2020-1466 du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose,

Vu l'arrêté du 27 novembre 2020 relatif aux centres de lutte contre la tuberculose,

Vu la délibération du Conseil départemental n° 2021-VII-24 du 1^{er} juillet 2021 lui donnant délégation,

Vu la convention de partenariat pour la mise en place d'une consultation spécialisée pour la prise en charge de la tuberculose pédiatrique signée avec l'hôpital Delafontaine de 2022 à 2024,

Sur le rapport du Président du Conseil départemental,

après en avoir délibéré,

- FIXE le montant de la participation financière du Département en 2023 à 15 000 euros pour la réalisation du projet « cohorte de tuberculose » mis en œuvre par l'AP-HP ;

- APPROUVE la convention de partenariat 2023-2027 à conclure avec l'AP-HP pour la mise en place d'une étude cohorte tuberculose, dont projet ci-annexé ;



- AUTORISE M. le Président du Conseil départemental à signer ladite convention, au nom et pour le compte du Département.

Pour le président du Conseil départemental
et par délégation,

Adopté à l'unanimité :	Adopté à la majorité :	Voix contre :	Abstentions :
Date d'affichage du présent acte, le		Date de notification du présent acte, le	Certifie que le présent acte est devenu exécutoire le

Le présent acte peut faire l'objet d'un recours contentieux devant le tribunal administratif de Montreuil dans un délai de deux mois à compter de sa notification ou publication.