

Protocole de recherche

Cohorte ComPaRe Asthme /BPCO

Responsable principal du projet

| | |
|---------------------------|---|
| Nom | Roche |
| Prénom | Nicolas |
| Grade | PUPH |
| Organismes d'appartenance | Hôpital Cochin, APHP, Université de Paris |

Comité scientifique

| Nom | Fonction | Spécialité | Organisme d'appartenance |
|-------------------|----------|-------------|---------------------------------|
| Camille Taille | PUPH | Pneumologue | Hôpital Bichat, APHP |
| Marc Sapène | Médecin | Pneumologue | Clinique Bel Air (Bordeaux) |
| Christine Rolland | | Patiente | Association Asthme et Allergies |
| Hilario Nunes | PUPH | Pneumologue | Hôpital Avicenne |

1. Contexte spécifique

L'asthme et la BPCO sont les deux maladies respiratoires chroniques les plus fréquentes [1–3]. L'asthme touche 8-12% de la population selon la tranche d'âge, tandis que la BPCO affecte environ 8% de la population âgée de plus de 40 ans [4, 5]. Leurs étiologies (allergie au premier plan pour l'asthme, tabagisme et expositions professionnelles pour la BPCO) et leurs mécanismes (typologie de l'inflammation...) diffèrent, de même que leur histoire naturelle (volontiers progressive pour la BPCO, variable pour l'asthme).

L'une et l'autre sont responsables de symptômes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée, sifflements) qui peuvent être permanents (BPCO) ou variables (asthme) et sont susceptibles de perturber la vie quotidienne voire d'induire un handicap pouvant aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique (BPCO surtout). Ces deux maladies voient leur évolution émaillée d'épisodes aigus (exacerbations). Leur traitement médicamenteux repose avant tout sur des traitements inhalés, bronchodilatateurs (première ligne de la stratégie pour la BPCO) et corticostéroïdes (première ligne pour l'asthme)[1, 6]. La BPCO est responsable de 17 000 décès et 130 000 hospitalisations par an [7], l'asthme d'environ 1000 décès (alors qu'il devrait n'y en avoir aucun). Une proportion importante d'asthmatiques (jusqu'aux 2/3) a un asthme non contrôlé [8], alors que les essais thérapeutiques montrent que la très grande majorité devraient être contrôlés avec une prise en charge adéquate. L'asthme et la BPCO altèrent notablement la qualité de vie et sont associés comme de nombreuses maladies chroniques avec une baisse d'activité physique quotidienne, dont le rôle pronostique est bien connu. Favoriser une reprise et un maintien d'activité est donc particulièrement important.

L'inobservance, la mauvaise technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation [9], la persistance d'expositions délétères (le tabagisme est à la fois la principale cause de BPCO et un facteur majeur d'aggravation de l'asthme), la présence de comorbidités font partie des facteurs les plus fréquemment en cause dans les résultats cliniques insuffisamment satisfaisants. Leur prise en charge repose avant tout sur l'éducation, qui reste insuffisamment développée et qui pâtit des connaissances très incomplètes du profil et du ressenti des patients de la « vraie vie ».

Dans ce contexte, il est crucial de disposer de données concernant :

- les facteurs associés à la détérioration de qualité de vie et à la baisse d'activité physique ;
- la perception par les patients de leur maladie, de leurs traitements et plus largement de l'ensemble de leur prise en charge.

Ceci aiderait à identifier les leviers sur lesquels s'appuyer pour individualiser cette prise en charge de façon à augmenter les chances de son succès.

Une population d'intérêt particulier est celle des patients présentant des caractéristiques à la frontière de l'asthme et de la BPCO, parfois nommés « ACO » pour Asthma COPD Overlap. Cette population est très hétérogène, mal définie et imparfaitement caractérisée [10]. Seules des études en vraie vie peuvent permettre de mieux la cerner.

Par ailleurs, la caractérisation des patients atteints d'asthme et de BPCO dans la cohorte ComPaRe permettra d'appréhender leurs spécificités éventuelles par rapport aux profils habituellement recrutés dans les cohortes observationnelles et les essais thérapeutiques. Ceci aidera à interpréter leurs données et à cerner les projets de recherche auxquels ils seraient susceptibles de contribuer.

2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera mené dans la Communauté de Patients pour la Recherche ComPaRe. ComPaRe est un projet de recherche médicale porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris qui vise à créer une grande e-cohorte (cohorte où le recrutement et le suivi des patients est réalisé en ligne) de patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques.

Le suivi dans ComPaRe est basé sur des questionnaires en ligne portant sur leurs maladies, leurs traitements et leurs prises en charge (Patient Reported Outcome ou Patient Reported Experience Measures). Ces données fournies par les patients seront enrichies par d'autres sources de données :

- Données provenant de bases médico-administratives (e.g. SNDS)
- Données hospitalières (entrepôts de données hospitaliers)
- Données provenant des outils connectés des patients (mesure de l'activité physique, du sommeil, glycémie)

L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

3. Objectifs

La cohorte spécifique ComPaRe Asthme/BPCO va permettre de :

1. Décrire les patients rapportant une BPCO et un asthme au sein de ComPaRe, et les comparer indirectement aux populations habituellement recrutées dans les essais cliniques et les cohortes observationnelles récentes.
2. Comptabiliser au sein des populations rapportant un diagnostic d'asthme ou de BPCO, les patients rapportant les 2 diagnostics (Asthma CPD overlap, recouvrement asthme BPCO)
3. Identifier au sein des populations rapportant un diagnostic d'asthme OU de BPCO, les patients présentant des facteurs de risque et/ou symptômes évocateurs de l'autre maladie bronchique
4. Décrire et comparer entre les populations atteintes d'asthme, de BPCO, de ces deux maladies:
 - a. Démographie
 - b. Facteurs de risque : tabac, cannabis, cigarette électronique, profession, milieu socio-économique
 - c. Impact de la maladie (qualité de vie, symptômes, activité physique, sommeil, état psychologique)
 - d. Comorbidités
 - e. Traitements
 - f. Observance
 - g. Perception des traitements (fardeau)
 - h. Personnalité et coping

Pour asthme, BPCO, l'un ou l'autre indifféremment, les deux combinés :

5. Analyser les déterminants (facteurs associés) de la qualité de vie (parmi les variables mentionnées ci-dessus)
6. Analyser les déterminants de l'activité physique en lien avec l'impact de la maladie bronchique
7. Comparer l'observance des traitements inhalés vs oraux

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

8. Analyser les déterminants (facteurs associés) de l'observance et de la perception des traitements, et notamment :
- Age, sexe
 - Mode de suivi
 - Niveau socio-économique
 - Impact de la maladie
 - Comorbidités
 - Personnalité et coping
 - Etat psychologique

Pour l'asthme,

9. Evaluer la fréquence d'implication des différents facteurs déclenchants / aggravants.
10. Evaluer l'association à la rhinite allergique
- Périodicité
 - Facteurs déclenchants
 - Traitements
 - manifestations

4. Design

La cohorte spécifique est une étude observationnelle prospective. L'inclusion des patients, le recueil de données et le suivi seront réalisés en ligne, via la plateforme Internet sécurisée de ComPaRe.

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes auto-rapportant un asthme et/ou une BPCO

4.2. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018



4.2.1. Recrutement via ComPaRe

Tous les participants atteints d'Asthme/BPCO (selon les critères définis au point 5.1.1) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe Asthme/BPCO seront automatiquement intégrés dans ComPaRe Asthme/BPCO. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également de l'asthme ou une BPCO seront également intégrés dans ComPaRe Asthme/BPCO.

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique dans ComPaRe Asthme/BPCO

Une campagne de recrutement spécifique ComPaRe Asthme/BPCO sera également organisée selon les modalités suivantes :

- Invitation par les chercheurs impliqués dans le projet ;
- Affichage dans les services spécialisés où la maladie est prise en charge ;
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

| |
|---|
| Questionnaire initial |
| Domaines |
| <p>Questionnaire Tabac :</p> <p>Historique de consommation active de tabac (cigarette, cigares, cigarillos, pipe) et de cannabis fumés, de tabagisme passif, et d'utilisation de e-cigarettes.</p> |
| <p>Questionnaire Asthme :</p> <p>Contrôle de l'asthme (test de contrôle de l'asthme), historique des crises d'asthme, général et au cours des 12 derniers mois, incluant le recours aux soins et les traitements, la périodicité, les facteurs déclenchants, l'association à la rhinite allergique (périodicité, facteurs déclenchants, traitements, manifestations)</p> |
| <p>Questionnaire BPCO :</p> <p>Mode de diagnostic, historique d'exacerbations des 12 derniers mois incluant la consommation de soins et les traitements, impact de la maladie (COPD assessment test, échelle de dyspnée modified Research Council),</p> |

| Questionnaires de suivi | Intervalle avant lancement |
|---|-----------------------------------|
| Tabagisme actif et passif, cannabis, e-cigarette (changement d'habitudes) | <i>1 an</i> |
| <p>Asthme</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de l'asthme (TCA) • Exacerbations / crises • Changement de facteurs déclenchants • Apparition d'une rhinite allergique (et questions associées si c'est le cas) | <i>6 mois</i> |
| <p>BPCO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impact (CAT) • Exacerbations | <i>6 mois</i> |

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

Les questionnaires de suivi seront conçus de telle sorte que le suivi régulier des patients prenne environ 2h par an (environ 100 questions).

5.2. Livraison des données

La base de données de la cohorte sera extraite, **une fois par an à la date du jj/mm**. A cette date, les données **anonymisées** des patients seront transférées au responsable scientifique de la cohorte spécifique pour analyse statistique.

5.3. Outils de suivi de la cohorte

En plus des données extraites annuellement, le comité scientifique de la cohorte spécifique aura accès, régulièrement, à des informations statistiques agrégées sur :

- Nombre de participants répondu à tous les questionnaires de la cohorte au moment de l'extraction
- Age (Moyenne - SD) des participants
- Sexe
- Taux de réponse (Proportion de patients ayant répondu à tous les questionnaires de la cohorte / taille théorique de la population éligible à la cohorte dans ComPaRe)

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

| |
|------------------|
| Effi-Stat, Paris |
|------------------|

Pour chaque étude utilisant les données de la cohorte ComPaRe Asthme BPCO, le plan d'analyse des données sera détaillé dans le protocole de l'étude.

7. Gestion du projet

Cette cohorte spécifique sera pilotée par un **Comité scientifique spécifique (Comité de pilotage)** composé impérativement :

- d'un chercheur Responsable Scientifique de la cohorte spécifique
- de médecins et chercheurs spécialistes de la maladie
- d'au moins un patient
- d'au moins un représentant d'une association de patients

Le rôle de ce comité est de :

- Valider le choix du responsable principal du projet,
- Gérer le suivi de la cohorte,
- Valider les outils de recueil
- Proposer les éléments d'animation scientifique de la cohorte et aide à la réponse aux participants pour les questions sur l'Asthme ou la BPCO
- Valider les demandes d'accès à la cohorte pour:
 - o Les études nichées,
 - o L'accès aux données recueillies,
 - o L'aide au recrutement pour les études extérieures

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

8. Aspects éthiques et réglementaires

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable par le Comité de protection des personnes – Ile de France 1 (IRB : 0008367).

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) sous le numéro 16-395bis.

Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL, sous le numéro de dossier n°916397 (DR-2016-459) en date du 25/11/2016.

Cette cohorte spécifique est couverte par ces autorisations.

Toute information concernant les volontaires est traitée de façon confidentielle.

8.1. Gestionnaire de la recherche

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris sera le gestionnaire de la recherche. Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en sera son représentant.

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

Le responsable scientifique, également investigateur coordonnateur, s'engage à fournir au gestionnaire les informations relatives aux inclusions des participants dans la recherche.

Toute modification du protocole de recherche devra être soumise au gestionnaire.

8.2. Encadrement réglementaire de la recherche

Conformément à la loi °78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et son décret d'application n° 2005-1309 du 20 oct. 2005, ComPaRe a obtenu l'autorisation du CCTIRS N° 16.395 et de la CNIL N° 916397.

8.3. Qualification des intervenants

Les membres de l'équipe porteuses du présent projet sont habilités à mener les tâches qui leur incombent, c'est-à-dire qu'ils disposent des compétences appropriées et documentées.

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

8.4. Protection des données

L'Agence Technique Informatique de l'AP-HP (ATI) assure le développement, l'hébergement, le maintien en conditions opérationnelles et l'exploitation de la plateforme ainsi que de l'application ComPaRe. Elle met en œuvre tous ses moyens techniques afin de garantir une sécurisation adéquate des données.

8.5. Saisie des données

Les patients saisiront directement leurs questionnaires dans un espace personnel sécurisé, protégé par un identifiant et un mot de passe, sur un serveur accessible, sécurisé par un certificat, et placé derrière un « firewall ».

8.6. Confidentialité et sécurisation des données

Toute information concernant les participants sera confidentielle et l'identité du participant sera strictement préservée.

Toutes les données à caractère personnel recueillies auprès des patients seront sécurisées et encryptées en cas d'échanges de données ; les communications entre les participants ou les chercheurs et la plateforme seront cryptés par SSL (https).

- Un nombre restreint de personnes habilitées aura accès aux données directement nominatives, à des fins exclusivement logistiques et scientifiques. Elles prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité de ces données.
- Conservation des données
- Toutes les données seront conservées sur deux serveurs sécurisés, et traitées de façon strictement confidentielle.
- Les données complétées sur le site seront stockées sur des serveurs agréés pour l'hébergement de données médicales.
- Les deux serveurs seront garantis d'avoir un haut niveau de sécurité.

8.7. Accès aux données

Seuls les chercheurs habilités et les intervenants en charge de la coordination de la recherche auront accès aux données, et cela uniquement pendant la durée de celle-ci.

8.8. Destruction des données

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

Les données des participants seront conservées pendant 20 ans après la fin de la recherche sur les personnes (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté). Elles seront ensuite détruites, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

8.9. Information et consentement des participants

8.9.1. Information

Lors de leur inscription en ligne, les participants devront consulter la note d'information expliquant le cadre et les objectifs de ComPaRe. Ils seront informés du respect de la stricte confidentialité de leurs données ainsi que de leurs droits relatifs à la loi Informatique, Fichiers et Libertés. Il leur sera notamment notifié qu'à tout moment ils pourront exercer leur droit d'accès et de rectification des données, conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

8.9.2. Consentement

Les patients déjà inscrits dans ComPaRe auront préalablement signés le formulaire de consentement général et pourront participer à ce projet.

Le consentement général couvre la participation à cette cohorte spécifique.

Un consentement spécifique sera demandé pour donner accès à son dossier médical hospitalier (compte-rendu d'hospitalisation, compte-rendu de consultation, imagerie médicale, résultats d'examen, ...);

8.10. Publication et communications

Les résultats des travaux réalisés à partir des données de la cohorte spécifique doivent être rendus publics. Dans le cas où ces travaux donnent lieu à une publication scientifique, un résumé « grand public » sera publié sur le site de ComPaRe

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications. Le mot « ComPaRe » doit figurer autant que possible dans le titre de toute publication.

Le responsable d'un projet de recherche est tenu de communiquer à l'équipe ComPaRe une copie des manuscrits avant soumission pour publication.

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018



Les signataires des papiers utilisant les données ComPaRe doivent être déterminés en accord avec les équipes impliquées l'organisation de la recherche et le recueil des données.

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

9. Bibliographie

1. Global Initiative for Asthma report. Global strategy for asthma management and prevention. p. <http://www.ginasthma.org>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. p. <http://www.goldcopd.com>.
3. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations 2009 pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 2010; 22: 522–548.
4. Fuhrman C, Delmas M-C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France]. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 160–168.
5. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 151–159.
6. Zysman M, Chabot F, Devillier P, Housset B, Morelot-Panzini C, Roche N, Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir* 2016; 33: 911–936.
7. Molinari N, Briand C, Vachier I, Malafaye N, Aubas P, Georgescu V, Roche N, Chanez P, Bourdin A. Hospitalizations for COPD Exacerbations: Trends and Determinants of Death. *COPD* 2015; .
8. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 150–157.
9. Papi A, Haughney J, Virchow JC, Roche N, Palkonen S, Price D. Inhaler devices for asthma: a call for action in a neglected field. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 982–985.

10. Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015; 3: 719–728.