

Protocole de recherche

Cohorte ComPaRe Covid Long

Responsable principal du projet

Nom	TRAN
Prénom	Viet-Thi
Grade	MCUPH
Organismes d'appartenance	Université Paris Cité / APHP

Comité scientifique

Nom	Fonction	Spécialité	Organisme d'appartenance
Béregère CLEPIER	Patiente		Hors association
Camille COLLET	Patiente		Hors association
Youri YORDANOV	PUPH	Urgentiste	Sorbonne U
Philippe RAVAUD	PUPH	Epidémiologiste	Université Paris Cité

1. Contexte spécifique

En juin 2021, environ 170 million de personnes dans le monde avaient été infectées par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), l'agent pathogène responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) ⁶.

Selon l'Office for National Statistics du Royaume-Uni, environ 10 % d'entre eux connaîtront un « COVID long » ou « COVID post-aigu », c'est-à-dire la persistance de symptômes tels que fatigue, dyspnée, douleurs thoraciques, troubles cognitifs ou arthralgies, plusieurs semaines à des mois après le SARS-CoV-2 ⁷.

2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera mené dans la Communauté de Patients pour la Recherche ComPaRe. ComPaRe (www.compare.aphp.fr) est un projet de recherche médicale porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université 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) ¹.

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 sur le Covid Long va permettre d'étudier :

Les symptômes de la maladie et leur évolution au cours du temps

L'impact de la maladie sur la vie des patients

La prise en charge des patients

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

4. Design

La cohorte ComPaRe Covid long est une cohorte 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 une infection par la COVID-19 confirmée (PCR + ou sérologie +) ou suspectée

Patients adultes auto-rapportant des symptômes durant > 3 semaines après le début de l'infection

4.2. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

4.2.1. Recrutement via ComPaRe

Tous les participants atteints de la maladie d'étude (selon les critères définis au point 5.1.1) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe Covid long seront automatiquement intégrés dans ComPaRe Covid long. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également la maladie X seront également intégrés dans ComPaRe Covid long.

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique au Covid long

Une campagne de recrutement spécifique sera également organisée selon les modalités suivantes :

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

5. Données recueillies

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

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Questionnaire initial	
Domaine	Instrument*
Questions spécifiques sur l'invitation de la maladie	Date des 1 ^{er} symptômes PCR / Sérologie (OUI/NON) ; date du 1 ^{er} test Hospitalisation ? Hospitalisation en réa ? Durée d'hospitalisation
Symptômes	Long COVID Symptom Tool (ST) ³
Impact	Long COVID Impact Tool (IT) ³
Fréquence des symptômes	Question non validée
Question d'ancrage pour la PASS	Question oui/non « <i>Pensez aux symptômes du Covid long que vous avez eu au cours des 30 derniers jours en tenant compte de la fréquence des crises, de la sévérité des symptômes et de leur impact sur votre vie. Considérez-vous votre état comme « acceptable (i.e., pourriez-vous vivre au long cours avec le même état) ?</i> » ⁸

*L'autorisation d'utilisation des instruments sous copyright est de la responsabilité des investigateurs de la cohorte spécifique

Questionnaires de suivi	
Domaine/Instrument	Intervalle avant lancement
Long COVID Symptom Tool (ST)	2 mois
Long COVID Impact tool (IT)	2 mois
Fréquence des symptômes	2 mois

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

MRC Dyspnea Scale	2 mois
Question d'ancrage pour la PASS	2 mois

5.2. Livraison des données

La base de données de la cohorte sera extraite, **une fois par an à la date du 01/12**. A cette date, les données **pseudo 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

CEC Hôtel Dieu

Les analyses statistiques seront réalisées en fonction des collaborations sur des sujets spécifiques, par différents acteurs. Pour chaque étude utilisant les données de la cohorte ComPaRe Covid long, 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)** détaillé à la première page du protocole.

Le rôle de ce comité est de :

- Valider le choix du responsable principal du projet,
- Gérer le suivi de la cohorte,
- De recruter les participants dans la cohorte spécifique
- Valider/tester les outils de recueil
- Proposer les éléments d'animation scientifique de la cohorte et aide à la réponse aux participants pour les questions se rapportant à la maladie.
- De superviser l'analyse des études menées à partir des données de la cohorte spécifique
- 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

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

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.

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.

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

8.8. Destruction des données

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.

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.

9. Références

1. Tran VT, Ravaud P. Collaborative open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology. *Journal of clinical epidemiology*. 2020;124:139-148.
2. Denscombe M, ed *The Good Research Guide*. Buckingham: Open University Press; 1997.
3. Tran VT, Riveros C, Clepier B, et al. Development and validation of the long covid symptom and impact tools, a set of patient-reported instruments constructed from patients' lived experience. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021.
4. Bacchetti P. Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives. *BMC medicine*. 2010;8:17.
5. Jackson C. Multi-State Models for Panel Data: The msm Package for R. *Journal of Statistical Software*. 2011;38(8).
6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020; <https://covid19.who.int/>. Accessed 06/11, 2020.
7. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-605.
8. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):34-37.

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