

<p>Protocole de recherche</p> <p>Cohorte ComPaRe Diabète</p>
--

Président du comité scientifique :

Nom	Pr Christian BOITARD
Organisme d'appartenance	Hôpital Cochin, APHP

Responsables scientifiques du projet :

Nom	Pr Emmanuel COSSON
Organisme d'appartenance	Hôpital Jean-Verdier, APHP
Nom	Pr Etienne LARGER
Organisme d'appartenance	Hôpital Cochin, APHP

Autres membres du comité scientifique :

Nom	Fonction/Spécialité	Organisme d'appartenance
Pr Agnès HARTEMANN	Endocrinologue	Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, APHP
Pr Hélène BIHAN	Endocrinologue	Hôpital Avicenne, APHP
Pr Jean-François GAUTIER	Endocrinologue	Hôpital Saint-Louis, Lariboisière, APHP
Mme Delphine CALLOT	Patiente	
Mme Marie-Jeanne SEICHEL	Patiente	
Guy FAGHERAZZI	Epidémiologiste	Inserm U1018, Gustave Roussy
Louis POTIER	Endocrinologue	Hôpital Bichat, APHP

1. Contexte spécifique

Le diabète correspond à une élévation prolongée de la concentration de glucose dans le sang. Dans le cas du diabète de type 1, le dérèglement est dû à la destruction des cellules du pancréas spécialisées dans la production d'insuline. Cette destruction est elle-même causée par une [réaction auto-immune](#). Des épisodes d'hypoglycémies et/ou une perte importante de poids malgré un bon appétit sont annonciateurs de la maladie. Il existe d'autres symptômes plus discrets : mictions fréquentes et abondantes, soif anormale, fatigue générale intense. Le diabète de type 2 est un trouble du métabolisme du glucose. C'est la forme de diabète la plus fréquente (90 à 95 % des cas). Contrairement au [diabète de type 1](#), il ne résulte pas d'une déficience en insuline, mais d'une résistance des cellules à cette hormone. Autrement dit, l'insuline continue à être sécrétée par les cellules bêta du pancréas, mais elle ne parvient plus à jouer son rôle dans la régulation de la glycémie (i.e. assurer le passage du sucre du sang aux cellules).

En France, 5,0% de la population sont traité pour un diabète.¹ Dès que le traitement par insuline ou des agents antidiabétiques est commencé, c'est pour la durée de la vie. Ce traitement à vie ainsi que la surveillance de la glycémie et le suivi médical représente un certain fardeau pour le patient dans leur quotidien. Il existe une morbidité psychosociale spécifiquement associée au fardeau de la maladie et au fardeau du traitement pour le diabète.^{2,3} Cette morbidité psychosociale peut prendre la forme des troubles de sommeil, des troubles de la vie sexuelle, d'une dépression ou d'un impact sur l'activité physique. Le taux de morbidité psychosociale va de 10% à 45% selon l'étude concernée, ce qui reste à explorer parmi la population française.^{4,5} L'évolution du fardeau dans le temps par rapport aux expériences des patients diabètes peut être liée à leur type de traitement ou à d'autres variables socioéconomiques.⁶

Cette maladie entraîne notamment des complications rénales, vasculaires, neurologiques, immunitaires et ophtalmologiques. Ces comorbidités du diabète sont souvent aussi difficiles à gérer pour le patient que les taux de glycémies, et peuvent entraîner des hospitalisations. Néanmoins, un bon contrôle du diabète peut éviter leur apparition et progression. La multimorbidité associée au diabète peut avoir un impact négatif sur le parcours de soins et le pronostic, et est même associée à une mortalité précoce.⁷

2. ComPaRe : une Communauté de Patients pour la Recherche

ComPaRe est un grand projet académique de recherche médicale basé sur le modèle présenté auparavant. ComPaRe vise à créer une grande communauté de patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques qui décriront leurs expériences vis-à-vis de leurs maladies et/ou leurs traitements. Ces données fournies par les patients seront augmentées par des données captées passivement et collectées dans :

- des bases médico-administratives ou hospitalières.

- des outils connectés des patients (mesure de l'activité physique, du sommeil, glycémie)

ComPaRe est définie comme une e-cohorte observationnelle longitudinale. L'objectif est de recruter 100 000 patients et à les suivre pendant 10 ans. Au sein de ComPaRe, les patients seront intégrés à des cohortes spécifiques de patients par maladie (par exemple : cohorte spécifique diabète, etc.), qui interrogerons les patients sur des thématiques spécifiques à la maladie.

Le projet ComPaRe repose sur une plateforme informatique puissante et flexible permettant la gestion « intelligente » et intégrée d'e-cohortes, le suivi personnalisé des participants, la gestion de multiples campagnes (une campagne est un questionnaire ou une série de questions épidémiologiques sur un sujet défini qui cible une population donnée). Cette plateforme est intégralement développée à l'AP-HP et bénéficie des conditions d'hébergement sécurisées de l'AP-HP, agréée hébergeur de données de santé.

3. Objectifs

L'instauration d'une cohorte spécifique sur le diabète va permettre d'explorer :

- 1) Quelle est l'évolution naturelle de la maladie
- 2) Quels sont les facteurs déclenchants ou aggravants du diabète?
- 3) Quel retentissement sur la vie quotidienne ?
- 4) Quels sont les traitements les plus efficaces ?

4. Design

La cohorte spécifique est une étude observationnelle longitudinale multicentrique avec une durée 10 ans. 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 diabète

Pour intégrer la cohorte spécifique, le patient devra d'abord intégrer ComPaRe (cf. protocole général de ComPaRe).

Tous les patients inscrits dans ComPaRe et répondant aux critères d'éligibilité de la cohorte spécifique seront invités à répondre aux questionnaires en ligne s'y rapportant.

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 du diabète (selon les critères définis au point 5.1.1) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe Diabète seront automatiquement intégrés dans ComPaRe Diabète. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également le diabète seront également intégrés dans ComPaRe Diabète.

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique à le diabète

Une campagne de recrutement spécifique au diabète 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	Instrument utilisé
Diagnostic du diabète	/
Antécédents familiaux	/
Traitement actuel	/
Suivi du diabète et dosage HbA1C	/
Statut pondéral	/
Symptômes associés au diabète	/

Ce questionnaire est conçu de telle sorte que le suivi régulier des patients prenne environ 2h par an (environ 100 questions).

Questionnaires de suivi		
Domaine	Outil/format	Répétition
Qualité de vie	ADDQoL (18 questions) <i>Audit Diabetes-Dependent Quality of Life</i>	6 mois
Impact psychologique	PAID (20 questions) <i>Problem Areas in Diabetes</i>	6 mois
Dosage HbA1c	Question non validée (1 question)	12 mois
Suivi annuel	Suivi clinique : traitement, complications, atteintes cardio-vasculaires (22 questions)	12 mois
	Examens et analyses biologiques (20 questions)	12 mois

5.2. Planning des questionnaires du suivi général de la cohorte diabète

M1	M6	M13
Questionnaire Initial	ADDQoL*	Suivi annuel
	PAID	Analyses et Examens

		Dosage HbA1c
--	--	--------------

*Les conditions d'utilisation de l'outil ADDQoL (versions *For information* et *For Use*) et la publication des données provenant sont à consulter dans l'annexe du protocole

5.3. 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.

5.4. 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)
- Proportion des types de diabète
- Taux des patients sous insuline
- Ancienneté moyenne du diabète

6. Analyses statistiques

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

7. Gestion du projet

Ce projet sera piloté par un Comité scientifique spécifique composé impérativement :

- d'un chercheur Responsable Scientifique de la cohorte spécifique
- d'autres chercheurs / médecins 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 se rapportant au diabète.
- 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

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 : IORG0008367).

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.

Cette cohorte spécifique est couverte par cette validation.

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.

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

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. Bibliographie

1. INVS SPF. Prévalence et incidence du diabète. 2015.
2. Pibernik-Okanovic M, Begic D, Peros K, Szabo S, Metelko Z, European Depression in Diabetes Research C. Psychosocial factors contributing to persistent depressive symptoms in type 2 diabetic patients: a Croatian survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. *J Diabetes Complications*. 2008;22(4):246-253.
3. Pouwer F, Skinner TC, Pibernik-Okanovic M, et al. Serious diabetes-specific emotional problems and depression in a Croatian-Dutch-English Survey from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(2):166-173.
4. Kuniss N, Rechtaček T, Kloos C, et al. Diabetes-related burden and distress in people with diabetes mellitus at primary care level in Germany. *Acta Diabetol*. 2017;54(5):471-478.
5. Kokoszka A, Pouwer F, Jodko A, et al. Serious diabetes-specific emotional problems in patients with type 2 diabetes who have different levels of comorbid depression: a Polish study from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Eur Psychiatry*. 2009;24(7):425-430.
6. Lee HA, Lee KE, Jeong YW, et al. How do life-course trajectories of socioeconomic position affect quality of life in patients with diabetes mellitus? *Qual Life Res*. 2014;23(4):1337-1344.
7. Lynch CP, Gebregziabher M, Zhao Y, Hunt KJ, Egede LE. Impact of medical and psychiatric multi-morbidity on mortality in diabetes: emerging evidence. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:68.