

Protocole de recherche
Cohorte ComPaRe Hypertension artérielle

Responsable principal du projet

Nom	Professeur Jacques Blacher
Organisme d'appartenance	Hôpital Hôtel-Dieu, APHP
Spécialité	Cardiologue

Membres du comité scientifique

Nom	Spécialité	Organisme d'appartenance
Hélène LeLong	Médecin généraliste	Hôpital Hôtel-Dieu, APHP
Alexandre Vallée	Médecin en santé publique	Hôpital Hôtel-Dieu, APHP
Guy Amah	Cardiologue	Hôpital Lariboisière, APHP
Laurence Amar	Endocrinologue	Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP
Emmanuelle Vidal Petiot	Endocrinologue	Hôpital Bichat, APHP
Olivier Steichen	Médecin-interniste	Hôpital Tenon, APHP
Sylvain Le Jeune	Médecin-interniste vasculaire	Hôpital Avicenne, APHP
Marilucy Lopez Sublet	Médecin-interniste	Hôpital Avicenne, APHP
Maxime Catrice	Médecin généraliste	Libéral (Saint Denis)
Xavier Belenfant	Néphrologue	CHI André Grégoire
Juliette Vay Demouy	Infirmière en pratique Avancée	Centre de Diagnostic et de Thérapeutique

1. Contexte spécifique

Dans le monde, les maladies cardio-vasculaires sont responsables de près de 17 millions de décès par an, soit environ un tiers de la mortalité totale. Sur ce constat, 9,4 millions de décès par an sont dus aux complications de l'hypertension artérielle (HTA) [1]. L'hypertension est responsable d'au moins 45 % des décès par maladie cardiaque et de 51 % des décès par accident vasculaire cérébral. En 2008, près de 40% des adultes de plus de 25 ans présentaient une hypertension diagnostiquée, portant ainsi le nombre total de personnes concernées dans le monde à 1 milliard contre 600 millions en 1980 [2].

Cette maladie est en constante augmentation compte tenu de l'accroissement de l'âge de la population : environ 12 millions de personnes hypertendues traitées en France en 2017 (8,6 millions en 2000), et plus de 1 milliard de patients diagnostiqués hypertendus dans le monde [3]. La CNAM (Caisse Nationale d'Assurance maladie) montra que les effectifs de patients hypertendus étaient passés de 8,6 millions en 2000 à 10,5 millions en 2006 [4].

La prévalence croissante de l'HTA est imputable à la croissance démographique, mais aussi au vieillissement et aux facteurs comportementaux comme l'alimentation, l'alcool, un manque d'activité physique, une surcharge pondérale ou encore l'exposition à un stress persistant.

L'HTA est un facteur de risque rarement isolé : 46 % des hypertendus sont également traités pour un excès de cholestérol, 17 % sont diabétiques et 12 % sont fumeurs [5]. L'HTA est une maladie chronique qui constitue le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent.

Les enquêtes de santé de divers pays ont montré une forte prévalence au mauvais contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus. Aux USA, 45% des personnes traitées ne seraient pas contrôlées selon l'enquête de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [6]. En Europe, le contrôle de la PA n'atteint que des seuils proches de 40%, 30%, 28%, 19% et 21% chez les patients traités respectivement au Royaume-Uni, en Allemagne, en Italie, en Espagne et en Suède [7].

En France, une étude de 2007 a révélé que la prévalence de l'HTA était d'environ 31% pour les adultes âgés de 18-74 ans, plus de la moitié des sujets hypertendus ont reçu un traitement pharmacologique mais seulement 25,6% d'entre eux avaient un contrôle satisfaisant de leur PA [8]. Toutefois cette étude n'a pas permis d'identifier les facteurs prédictifs de bon contrôle de la PA malgré l'évaluation de l'utilisation et du nombre de classes pharmacologiques.

Élevée ou mal contrôlée, l'HTA restera probablement le facteur de risque le plus important

pour de nombreuses complications graves, telles que l'infarctus du myocarde, les interventions coronaires et ischémique ou encore les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. En plus de ces maladies les complications de l'élévation de la PA comprennent l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque, les anévrismes de l'aorte, l'insuffisance rénale, la démence, les hémorragies rétiniennes et des déficiences visuelles [9].

Malgré tout, l'augmentation du risque cardiovasculaire est linéaire avec l'âge mais exponentiel avec l'augmentation de la pression artérielle [10].

L'augmentation du risque cardiovasculaire associé à l'HTA est affectée par la présence ou l'absence d'autres facteurs de risque [11]. Bien que les dernières décennies de recherche épidémiologique aient établi qu'une PA élevée est un contributeur majeur des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques [12], d'autres études prospectives sont nécessaires pour améliorer le profil à risque, les comportements de vie et les prises en charge (médicamenteuses et non médicamenteuses) entrant en jeu dans la survenue de l'HTA, le contrôle de la PA mais aussi la survenue des complications liées à l'HTA.

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 multicentrique. L'objectif est de recruter 200 000 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 l'HTA permettra de :

- Décrire les différents traitements antihypertenseurs prescrits aux patients
- Décrire le contrôle de l'HTA et son évolution dans le temps
- Décrire les maladies chroniques associées à l'HTA
- Suivre les complications liées à l'HTA
- Etudier des facteurs non médicamenteux (y compris thérapeutiques non médicamenteuses) associés à l'évolution de l'HTA et au contrôle de l'HTA
- Décrire les comportements d'observance des patients vis-à-vis de leurs médicaments antihypertenseurs et les facteurs associés à l'arrêt des traitements.

Cette cohorte pourra éventuellement servir à répondre à des questions de recherche telles que (liste non exhaustive) :

- Etudier le fardeau lié au traitement de l'HTA : coûts financiers, iatrogénies, aspects qualitatifs
- Etudier les connaissances et les représentations que les patients peuvent avoir de l'HTA, de son mode de dépistage, de son suivi, etc.
- Evaluer l'utilisation par les patients de l'automesure de l'HTA: analyse qualitative, contrôle tensionnel, observance des stratégies thérapeutiques non médicamenteuses.
- Etudier les conséquences liées à l'iatrogénie des traitements de l'HTA (effets indésirables et explorations conséquentes, etc.)

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 une hypertension artérielle

Parmi ces patients, nous étudierons un sous-groupe défini par la prise d'au moins un traitement antihypertenseur.

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

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique à la HTA

Une campagne de recrutement spécifique à la HTA 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 de HTA : découverte, pression artérielle	/
Prise en charge (« Qui s'occupe de votre HTA ? » MG, spécialiste...)	/
Traitement médical	/
Observance au traitement antihypertenseur	/
Mesures non médicamenteuses (Régime, activité physique...)	/
Antécédents familiaux maladie coronarienne ou mort subite au premier degré et avant 55 ans	/
Antécédent d'hypertension gravidique et/ou pré éclampsie (chez les femmes)	/

Il est impératif que les questionnaires soient conçus de telle sorte que le suivi régulier spécifique à une maladie prenne environ 2h par an (environ 100 questions).

Questionnaires de suivi	
Domaine	Intervalle avant lancement
Pression artérielle : Auto-mesure de la pression artérielle selon un protocole défini (3 mesures, 3 fois par jour, pendant 3 jours)	1 fois par an
Traitement médical	1 fois par an
Observance médicamenteuse	1 fois par an
Recours aux soins	1 fois par an
Bilan rénal (mesures de créatinine et protéinurie rapportées par les patients)	1 fois par an

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

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 HTA, 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, dont au moins un ayant des compétences en épidémiologie
- des 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 à la maladie X.
- 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 est validé par le Comité d'éthique (le Comité XXX, enregistré sous le numéro YYY en tant qu'« Institutional Review Board » (IRB) auprès de l'OHRP (Office for Human Research Protections).

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 n°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 ce projet doivent être rendus publics, sous la forme de publications scientifiques.

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications scientifique et 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.

Les publications en Open Access doivent être privilégiées.

Les résultats des travaux seront diffusés auprès des participants de la cohorte, sous la forme de résumé grand public.

9. Bibliographie

- 1 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl* 2012; 380:2224–2260.
- 2 Organisation mondiale de la Santé. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011.
- 3 Blacher J, Levy BI, Mourad J-J, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet Lond Engl* 2016; 388:530–532.
- 4 Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés: évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points de repère*; :1–8.
- 5 Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle. FLASH 2009. French League Against Hypertension Survey 2009. Les chiffres de l'hypertension. L'âge des artères. Les traitements de l'HTA. Rapport d'étude; 2009.
- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults--United States, 2003-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:703–709.
- 7 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, *et al.* Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2004; 43:10–17.
- 8 Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:213–220.
- 9 Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013; 22:193–278.
- 10 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl* 2002; 360:1903–1913.
- 11 Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet Lond Engl* 2005; 365:434–441.
- 12 Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S–12S.