

**Protocole de recherche**  
**Cohorte ComPaRe Vasculaires**

**Responsable principal du projet**

Nom	TERRIER
Prénom	Benjamin
Grade	PU-PH
Organismes d'appartenance	Hôpital Cochin, Groupe Français d'Etude des Vasculaires

**Comité scientifique**

Nom	Grade	Spécialité	Organismes d'appartenance
Raphael DARBON	-	Patient (association)	Association France Vasculaires
Inès OUARI	-	Patient (hors association)	-
Benjamin TERRIER	PU-PH	Médecine Interne	Hôpital Cochin
Loïc GUILLEVIN	PU-PH	Médecine Interne	Hôpital Cochin
Luc MOUTHON	PU-PH	Médecine Interne	Hôpital Cochin
Xavier PUECHAL	PH	Médecine Interne	Hôpital Cochin
Vincent COTTIN	PU-PH	Pneumologie	CHU Lyon
Maxime SAMSON	MCU-PH	Médecine Interne	CHU Dijon
Camille TAILLE	PU-PH	Pneumologie	Hôpital Bichat
Antoine NEEL	PH	Médecine Interne	CHU Nantes
Stanislas FAGUER	MCU-PH	Néphrologie	CHU Toulouse
Noémie JOURDE	PU-PH	Néphrologie	CHU Marseille
Grégory PUGNET	PH	Médecine Interne	CHU Toulouse
Alexandre KARRAS	PU-PH	Néphrologie	HEGP
Raphaël PORCHER	MCU-PH	Méthodologiste	Hôtel-Dieu

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

## 1. Contexte spécifique

Les vascularites sont des pathologies chroniques rares liées à une inflammation des vaisseaux sanguins. Selon la taille des vaisseaux concernés, on distingue environ une dizaine de vascularites systémiques.

Le traitement de ces pathologies repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, avec un traitement souvent nécessaire pour une durée prolongée.

La maladie en elle-même mais aussi les traitements sont à l'origine d'une lourde morbidité, notamment infectieuse et cardio-vasculaire. Par ailleurs, des rechutes de la maladie peuvent venir émailler l'évolution au long cours.

Les études menées au cours de ces maladies ont jusqu'à aujourd'hui très peu évalué le ressenti des patients, notamment les difficultés de prise des traitements au long cours (observance), le fardeau du traitement, ou l'impact sur la qualité de vie.

Les vascularites systémiques sont particulièrement adaptées à la constitution d'une cohorte de patients qui seraient suivis dans le temps, car malgré l'existence de plusieurs pathologies, les traitements sont identiques et le rythme de suivi en pratique clinique quotidienne l'est également.

Nous souhaiterions donc grâce à la cohorte COMPARE créer une cohorte spécifique de patients atteints de vascularites systémiques.

## 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](http://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).

Ces données fournies par les patients seront enrichies par d'autres sources de données :

- Données provenant de bases médico-administratives (e.g. SNDS)

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

- 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 vascularites va permettre d'étudier:

- De suivre prospectivement une cohorte de patients atteints de vascularites systémiques sur une longue période
- D'évaluer l'observance et la non-observance aux traitements, ainsi que les différences de point de vue entre les patients et leurs médecins
- D'évaluer le fardeau du traitement
- D'évaluer l'impact sur la qualité de vie de la maladie causale et ses traitements
- De rechercher des facteurs associés à la survenue des rechutes ou des complications, pouvant survenir entre les consultations hospitalières
  
- De réaliser des études nichées sur des questions précises à définir
- De réaliser des études interventionnelles non pharmacologiques
- De recruter des patients pour des études interventionnelles éventuelles

## 4. Design

La cohorte ComPaRe Vasculaires 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.

### a. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes auto-rapportant un diagnostic de vascularite systémique, incluant :

- Vascularites des vaisseaux de tout calibre : maladie de Behçet, syndrome de Cogan
- Vascularites des vaisseaux de gros calibre : artérite à cellules géantes (maladie de Horton), artérite de Takayasu,
- Vascularites des vaisseaux de moyen calibre : périartérite noueuse, maladie de Kawasaki de l'adulte
- Vascularites des vaisseaux de petit calibre : vascularite cryoglobulinémique, vascularite à IgA (purpura rhumatoïde), vascularite avec anti-C1q (vascularite urticarienne hypocomplémentémique), vascularite avec anti-MBG (syndrome de Goodpasture), granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss)

### b. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

#### *i. 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 Vasculaires seront automatiquement intégrés dans ComPaRe Vasculaires. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également une vascularite seront également intégrés dans ComPaRe Vasculaires.

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

***ii. Campagne de recrutement spécifique aux vascularites***

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)**.

### a. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Questionnaire initial	
Domain	Instrument*
Diagnostic & suivi (par qui/biopsie ?)	Questions non validées
Maladies familiales	Questions non validées
Retentissement sur la vie sociale et professionnelle	Questions non validées
Curriculum laboris	Questions non validées

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

### b. Données de suivi

<b>Maladie de Horton</b> <b>Maladie de Takayasu</b> <b>Périartérite noueuse</b> <b>Maladie de Kawasaki</b> <b>Maladie de Behçet</b> <b>Syndrome de Cogan</b> <b>Syndrome de Goodpasture</b> <b>Purpura rhumatoïde</b> <b>Vascularite cryoglobulinémique</b> <b>Vascularite urticarienne</b> <b>hypocomplémentémique</b>	<b>Wegener</b>	<b>Churg-Strauss</b>	<b>Polyangéite microscopique</b>
EVA activité de la maladie	EVA activité de la maladie  SNOT-22 tous les 6 mois PRO-VAA tous les 6 mois	EVA activité de la maladie PAREO tous les 6 mois ACT tous les 3 mois SNOT-22 tous les 6 mois PRO-VAA tous les 6 mois	EVA activité de la maladie  PRO-VAA tous les 6 mois

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

### **c. Livraison des données**

La base de données de la cohorte sera extraite, **une fois par an à la date du 01/09**. A cette date, les données **anonymisées** des patients seront transférées au responsable scientifique de la cohorte spécifique pour analyse statistique.

### **d. 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 de données de la cohorte pourra être réalisée par différents interlocuteurs, en fonction des questions posées et des sous-études éventuelles :

- Dr Raphaël Porcher, apportant une aide aux cliniciens sur des travaux de recherche spécifiques
- Autre méthodologiste dont l'expertise sur la question posée serait plus adaptée
- Prestataire pour les analyses statistiques

## 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,
- 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.

### a. 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.

### b. 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.

### c. 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.

#### **d. 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.

#### **e. 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 ».

#### **f. 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.

#### **g. 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

#### **h. 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.

#### **i. Information et consentement des participants**

##### ***i. 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.

##### ***ii. 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, ...);

#### **j. 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

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians. *Ann Fam Med*. 2016 Sep;14(5):415-21.

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open*. 2016 May 10;6(5):e010510.

Tran VT, Barnes C, Montori VM, Falissard B, Ravaud P. Taxonomy of the burden of treatment: a multi-country web-based qualitative study of patients with chronic conditions. *BMC Med*. 2015 May 14;13:115.

Tran VT, Harrington M, Montori VM, Barnes C, Wicks P, Ravaud P. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med*. 2014 Jul 2;12:109.

Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med*. 2012 Jul 4;10:68.

Benarous L, Terrier B, Laborde-Casterot H, Bérezné A, Dunogué B, Cohen P, Puéchal X, Mouthon L, Bensefa-Colas L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group (FVSG). Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA-associated vasculitides. The EXPOVAS study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Mar-Apr;35 Suppl 103(1):40-46.

Benarous L, Terrier B, Puéchal X, Dunogué B, Cohen P, Le Jeune C, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group (FVSG). Tobacco differentially affects the clinical-biological phenotypes of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-116-21.

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