

ComPaRe

Protocole de recherche :

**Motivation de patients diabétiques à participer à une
cohorte en ligne**

Responsable principal du projet

Nom	COSSON
Prénom	Emmanuel
Affiliation(s)	Hôpital Jean-Verdier, APHP

1. Contexte spécifique

L'utilisation d'Internet et de questionnaires en ligne pour collecter des données rapportées directement par les patients est de plus en plus fréquente¹, notamment avec l'apparition de e-cohortes telles que Nutrinet Santé (cohortes ou le recrutement et suivi des patients est réalisé principalement via des questionnaires en ligne)².

Il est essentiel de limiter une non-réponse aux questionnaires en ligne et l'attrition dans une cohorte afin d'améliorer la validité des résultats issus de celle-ci³.

Une revue systématique et méta analyse a identifié les facteurs pouvant jouer sur la non réponse aux questionnaires électroniques⁴ : 1) incitation financières ; 2) questionnaires courts ; 3) inclure une phrase disant que d'autres ont déjà répondu ; 4) sujet du questionnaire ; 5) donner les résultats du questionnaire. Concernant la forme, un questionnaire personnalisé ; sur fond blanc ; avec une en-tête simple ; et avec une date précise avant laquelle il fallait le remplir augmentait le taux de réponse. La mention du mot « questionnaire » (survey) et le fait que le mail soit signé par un homme réduisait le taux de réponse. Cependant, la plupart de ces conclusions étaient basées sur des méta-analyses avec une hétérogénéité importante⁴.

Il n'est pas certain que ces résultats soient applicables à une cohorte telle que ComPaRe ou les participants sont volontaires pour recevoir et répondre à des questionnaires en ligne et dont les caractéristiques démographiques peuvent varier par rapport aux études précédemment citées.

2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera niché dans la *Communauté de Patients pour la Recherche (ComPaRe)* (www.compare.aphp.fr). ComPaRe est un projet porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université de Paris Cité visant à accélérer la recherche sur les maladies chroniques. ComPaRe s'appuie sur une e-cohorte de patients adultes, souffrant d'une maladie chronique. L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

Dans ComPaRe, les participants sont suivis via des questionnaires en ligne permettant de collecter des critères de jugement rapportés par les patients (en anglais « Patient Reported Outcome Measures » [PROMS]) ou des expériences rapportées par les patients (Patient Reported Experience Measures [PREMS]).

Les données rapportées directement par les patients ont pour objectif d'être enrichies par d'autres sources de données telles que :

- 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)

2.1. ComPaRe : une plateforme de recherche

ComPaRe est une infrastructure de recherche permettant à toute équipe de recherche publique (hospitalière, universitaire ou institutionnelle) d'utiliser des données collectées dans ComPaRe ou de demander la collecte de nouvelles données (e.g., en ajoutant de nouveaux questionnaires en ligne) pour répondre à des questions de recherche sur les maladies chroniques.

Le modèle permet d'accélérer la recherche dans les maladies chroniques en:

- *Simplifiant le recrutement des participants dans la recherche clinique.* Le recrutement des patients est réalisé une seule fois. Ensuite, les patients peuvent participer aux études qui les concernent et qui les intéressent.
- *Simplifier la réalisation de recherches nécessitant l'accès à des données externes (entrepôts de données hospitaliers, SNIIRAM, objets connectés etc.).*
- *Améliorant le partage de données.* Toutes les informations recueillies pourront être réutilisées. Ceci allègera le fardeau des participants qui ne devront pas répondre plusieurs fois à la même question, posée par des chercheurs différents ; limitant un « gâchis de la recherche »
- *Réduisant les coûts liés à la recherche avec une plateforme commune.* La plateforme ne sera construite qu'une seule fois et servira de multiples fois. Toutes les améliorations bénéficieront à l'ensemble des recherches qui y sont (et seront) menées.

3. Objectifs

Primaire

- 1) Tester l'effet de modifications du mail d'invitation au questionnaire sur l'ouverture et la réponse à celui-ci

Secondaire

- 2) Evaluer les préférences des participants quant à la fréquence des questionnaires, le délai de réponse, le type de question posées, le ton employé dans les questions.

4. Design

Partie 1 : Essai contrôlé randomisé avec trois bras parallèles

Partie 2 : Etude transversale

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Les participants éligibles seront :

- 1) Inclus dans ComPaRe (ayant consenti ET ayant complété l'ensemble des questionnaires d'inclusion). De fait tous les participants sont adultes, souffrent d'au moins une maladie chronique et ont consenti à participer à l'étude.
- 2) Ayant consenti à participer à des études nichées (consentement optionnel)
- 3) Inclus depuis >30 jours dans ComPaRe

Tous les patients inscrits dans ComPaRe répondant aux critères d'éligibilité présentés 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 participant à ComPaRe et répondant aux critères d'inclusion de la présente étude au moment du lancement du projet seront invités à y participer.

Chaque participant éligible à l'étude recevra un mail d'invitation avec des informations sur les objectifs de l'étude, les données recueillies et un lien vers le protocole détaillé. Ils confirment leur participation avec une unique question : « Voulez-vous participer à l'étude ? » (Oui/Non)

Les participants répondant « Non » ne participent pas à l'étude et ne reçoivent aucune information supplémentaire concernant cette étude.

4.3. Campagne de recrutement spécifique à cette étude

Une campagne de recrutement spécifique au projet sera 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 ;*
- *Campagne média (médiats sociaux et grand public) visant à sensibiliser les patients éligibles à rejoindre ComPaRe.*
- *Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.*

4.4. Détails méthodologiques

Partie 1 : Essai contrôlé randomisé avec trois bras parallèles

Randomisation et aveugle

Parmi les patients éligibles à participer à l'étude, nous allons tirer un échantillon aléatoire de patients et le randomiser, de manière équilibrée (1:1:1) en trois groupes. La randomisation sera stratifiée sur le sexe. La liste de randomisation sera générée par ordinateur par une personne externe, sans lien avec cette étude et implémentée directement dans ComPaRe.

Il n'y aura pas d'aveugle dans cette étude.

Intervention 1

Invitation à répondre à un questionnaire en ligne (et relances) portant sur les préférences avec un mail d'invitation sérieux et professionnel (Annexe). Ce mail d'invitation a été défini par un groupe de travail (médecins, épidémiologistes) à partir des données de la littérature et revu par des patients.

Intervention 2

Invitation à répondre à un questionnaire en ligne (et relances) portant sur les préférences avec un mail d'invitation plus léger et humoristique (Annexe). Ce mail d'invitation a été défini par un groupe de travail (médecins, épidémiologistes) à partir des données de la littérature et revu par des patients.

Contrôle

Invitation à répondre à un questionnaire en ligne (et relances) portant sur les préférences avec un mail d'invitation classique « standard » (Annexes).

Dans les 3 bras, les relances seront réalisées 15, 30, 45 et 60 jours après l'envoi. Les mails de relance correspondront aux mails d'invitation (e.g., mail initial « sérieux », mail de relance « sérieux »).

Partie 2 : Questionnaire portant sur les préférences des participants

En plus de déterminer les modalités optimales pour inviter les patients à participer à ComPaRe, les patients complèteront un questionnaire visant à identifier les moyens pour réduire le fardeau de la recherche pour les participants.

Ce questionnaire sera développé par un groupe incluant les investigateurs de l'étude et des patients à partir d'une revue de la littérature portant sur le fardeau de la recherche. Les questions viseront à évaluer l'acceptabilité de plusieurs modalités de recherche par les participants. Des exemples de modalité pourraient inclure :

- La fréquence des questionnaires,
- Les délais de réponse,
- Le type de questions (e.g. ouvertes, fermées, mini-jeux, etc.),
- Le « ton » employé dans les questionnaires

5. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Centre d'épidémiologie clinique de l'Hôtel Dieu (APHP)

5.1. Critères d'évaluation

Partie 1 : Essai contrôlé randomisé

Le critère de jugement principal sera le taux de réponse au questionnaire (nb de questionnaires validés / nb d'envois) 60 jours après l'envoi.

Nous évaluerons, en tant que critère de jugement secondaire, le taux d'ouverture du questionnaire (nb de questionnaires ouverts / nb d'envois) 60 jours après l'envoi.

Partie 2 : Etude transversale

Description des réponses au questionnaire portant sur les préférences des participants

5.2. Plan d'analyse détaillé

Partie 1 : Essai contrôlé randomisé

Dans ComPaRe, le taux de réponse au questionnaire sur « Implication des patients » est environ 50%. En supposant un taux de réponse de 60% et 70% dans les deux bras intervention, avec une puissance de 80% et un risque de première espèce de 5%, il faut inclure environ 500 patients (165 patients par bras).

Une analyse exploratoire portera sur les caractéristiques des répondants/non répondants dans chacun des 3 bras.

Partie 2 : Etude transversale

L'analyse sera principalement descriptive. Une analyse exploratoire tentera de déterminer des profils de patients avec des préférences similaires.

6. Gestion du projet

Ce projet sera piloté par un **Comité scientifique spécifique (Comité de pilotage)** qui a pour rôle de :

- Définir le projet et veiller à sa rigueur scientifique,
- Valider les outils de recueil de données,
- Proposer les éléments d’animation scientifique
- Superviser l’analyse des données et la suppression des données à la fin du projet
- Rapporter de manière transparente l’ensemble des résultats du projet.
- Rédiger un rapport final destiné aux personnes ayant participé

7. 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.
- Le projet a reçu un avis favorable du CEREES (11 avril 2019).

7.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes

--

7.2. 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.

7.3. 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.

7.4. 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.

7.5. Protection des données

La Direction des Services Informatiques (DSI) de l'AP-HP 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.

7.6. 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 ».

7.7. 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 (au sein de l'équipe ComPaRe) 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.
- 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.

7.8. 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.

7.9. Destruction des données

Les données des participants peuvent être conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté) ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles sont ensuite archivées, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

Le responsable de l'étude doit préciser les modalités de destruction des données une fois les analyses réalisées. A noter que les données de recherche utilisées seront archivées et disponibles au sein de la plateforme ComPaRe.

7.10. Information et consentement des participants

7.10.1. 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.

7.10.2. Consentement

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

Dans le cadre de cette étude, une nouvelle collecte de données est prévue par le biais d'un ou plusieurs questionnaires en ligne. Les personnes inscrites sur ComPaRe seront invitées à participer et pourront accepter ou décliner l'invitation et ne pas être contactées de nouveau pour cette étude. Au moment de ce choix, les participants seront informés de l'identité du

responsable de l'étude, des objectifs de l'étude, et des types de données recueillies dans le(s) questionnaire(s).

7.11. Publication et communications

Les résultats des travaux réalisés à partir des données de la cohorte ComPaRe doivent être rendus publics, si possible sous la forme de publications scientifiques.

La rédaction d'un rapport final à destination des personnes ayant participé doit être envoyée à l'équipe ComPaRe, une fois les analyses finalisées.

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications scientifiques. Ceci est généralement réalisé dans la partie méthodes (par exemple : « sources des données). **Le mot « ComPaRe » doit figurer autant que possible dans le titre de toute publication.**

De même, le financement initial de la cohorte par le Centre d'Epidémiologie clinique de l'Hôtel Dieu, l'AP-HP et l'Université Paris Cité devra être mentionné dans chaque 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 membres de l'équipe ComPaRe pourront être considérés comme co-auteurs, en fonction de leur implication dans les projets, selon les règles ICMJE. (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>).

Le responsable d'un projet de recherche est tenu de communiquer à l'équipe ComPaRe une copie des manuscrits avant soumission pour publication. Il s'engage à prendre en compte les éventuelles modifications suggérées par l'équipe ComPaRe.

8. Bibliographie

1. Ekman A, Litton JE. New times, new needs; e-epidemiology. *European journal of epidemiology* 2007;22(5):285-92. doi: 10.1007/s10654-007-9119-0 [published Online First: 2007/05/17]
2. Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC public health* 2010;10:242. doi: 10.1186/1471-2458-10-242 [published Online First: 2010/05/13]
3. Touloumi G, Pocock SJ, Babiker AG, et al. Impact of missing data due to selective dropouts in cohort studies and clinical trials. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2002;13(3):347-55. [published Online First: 2002/04/20]
4. Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, et al. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009(3):Mr000008. doi: 10.1002/14651858.MR000008.pub4 [published Online First: 2009/07/10]