

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Titre complet

**COHORTE REDIA-PREV1 : SUIVI DES PARTICIPANTS DE L'ESSAI D'INTERVENTION
POUR LA PREVENTION PRIMAIRE DU DIABETE DE TYPE 2 ET DU SYNDROME METABOLIQUE
A LA REUNION**

N° Promoteur	N° EudraCT ou ID RCB ¹	N° CPP SOOM III	N° Afssaps
C10-06	2010-A00432-37	2010/56	B100595-70

VERSION FINALE AUTORISEE N° 1 DU 28/05/10

CONFIDENTIEL

Promoteur :

Inserm – Institut thématique de Santé Publique – Pôle Recherche Clinique (PRC)
101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13

Contact :

Peggy TAOUI, Chef de projet Inserm
peggy.taoui@inserm.fr
Tél : 01 44 23 61 10
Fax : 01 44 23 67 10

<p>Investigateur principal : Dr François FAVIER</p> <p>Fonction : médecin coordinateur du Centre d'Investigation Clinique – Epidémiologie Clinique de La Réunion (CIC-EC)</p> <p>Adresse : CIC-EC de La Réunion GHSR BP350 97448 St-Pierre Cedex Tel : 0262 35 91 92 Fax : 0262 35 97 11 Email : francois.favier@chr-reunion.fr</p>	<p>Responsable scientifique : Adrian FIANU</p> <p>Fonction : statisticien au CIC-EC de La Réunion</p> <p>Adresse : CIC-EC de La Réunion GHSR BP350 97448 St-Pierre Cedex Tel : 0262 35 90 00 poste 5 56 18 Fax : 0262 35 97 11 Email : adrian.fianu@chr-reunion.fr</p>
--	--

Essai monocentrique Essai multicentrique : Non applicable

¹En dehors de l'enregistrement auprès de l'E.M.A. cette étude peut également être enregistrée sur d'autres registres internationaux : ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de l'O.M.S.

HISTORIQUE DES VERSIONS DU PROTOCOLE

Partie réservée au promoteur

Titre abrégé

Suivi RP1

Insérer ici un tableau de suivi des versions du protocole

Historique des mises à jour du protocole

Version	Date	Raison de la mise à jour
1.0	14/02/2010	Demande de promotion INSERM
2.0	04/03/2010	Réponse demande 1 compléments d'information
3.0	11/03/2010	Réponse demande 2 compléments d'information
4.0	25/03/2010	Acceptation du dossier de demande de promotion INSERM : prise en compte des dernières remarques
VP 1	28/05/10	DAEC CPP et Afssaps
VF 1 autorisée	28/05/10	Version finale autorisée

LISTE DES ABREVIATIONS

CACP : connaissances, attitudes, comportements et pratiques (type d'enquête)

CépiDc : centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CGSS : caisse générale de sécurité sociale

CIC-EC de La Réunion : centre d'investigation clinique – épidémiologie clinique de La Réunion

CPP : comité de protection des personnes

CPS : cellule de présélection de l'institut thématique santé publique

CSP : catégorie socio-professionnelle

DPP : diabetes prevention program (essai contrôlé randomisé)

DPS : diabetes prevention study (essai contrôlé randomisé)

DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

DT2 : diabète de type 2

GENI : gestion des enquêtes nutritionnelles informatisées (logiciel)

GHSR : groupe hospitalier sud Réunion

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDL cholesterol : high density lipoprotein cholesterol

HPLC : high performance liquid chromatography

HTA : hypertension artérielle

IC95% : intervalle de confiance à 95 %

IDE : infirmier(e) diplômé(e) d'état

IMC : indice de masse corporelle

INPES : institut national de prévention et d'éducation pour la santé

RECONSAL : Réunion consommation alimentaire (enquête épidémiologique transversale)

REDIA : Réunion diabète (enquête épidémiologique transversale)

REDIA2 : Réunion diabète 2 (enquête de cohorte)

RMI : revenu minimum d'insertion

RP1 : Rédia-prev 1 (essai d'intervention Réunion diabète prévention primaire)

SAS : statistical analysis system

SD : standard deviation

SHLMR : société habitation loyers modérés de La Réunion

SIDR : société immobilière du département de La Réunion

TA : tension artérielle

SOMMAIRE

1.	JUSTIFICATION DE L'ESSAI - HYPOTHESES DE TRAVAIL	6
2.	OBJECTIFS	7
2.1.	Objectifs principaux	7
2.2.	Objectifs secondaires	7
3.	TYPLOGIE DE L'ESSAI ET PLAN EXPERIMENTAL	8
3.1.	Type d'essai	8
3.2.	Exposé du plan expérimental	8
3.3.	Calendrier prévisionnel de l'essai (Flow-Chart)	8
4.	SELECTION DES PERSONNES	9
4.1.	Populations étudiées	9
4.2.	Recrutement	10
4.2.1.	<i>Critères d'inclusion</i>	10
4.2.2.	<i>Critères de non-inclusion</i>	10
4.2.3.	<i>Description du mode de recrutement</i>	11
4.3.	Sortie des personnes participantes de l'essai	11
4.3.1.	<i>Description des conditions de sortie d'essai</i>	11
4.4.	Description des modalités à mettre en place en cas de résultats significatifs concernant la santé de la personne (information, suivi, traitement)	12
5.	CRITERES D'EVALUATION	12
5.1.	Critères d'efficacité	12
5.1.1.	<i>Définition des critères d'évaluation (principaux et secondaires) de l'efficacité et technique(s) de mesure</i>	12
5.1.2.	<i>Méthodes et calendriers prévus pour mesurer, recueillir, analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité</i>	12
6.	REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE	13
6.1.	Visite médicale préalable	13
6.2.	Visite N°1	13
6.3.	Visite N°2	14
6.4.	Visite de sortie d'étude prématurée	14
7.	DESCRIPTION DE L'ORGANISATION LOGISTIQUE DE L'ESSAI	14
7.1.	Logistique générale de la recherche	14
7.2.	Produits expérimentaux / Dispositif médical expérimenté	15
7.3.	Collection d'échantillons biologiques d'origine humaine	15
8.	VIGILANCE DE L'ESSAI	15
8.1.	Définition	15
8.2.	Responsabilités de l'investigateur	16
8.3.	Responsabilités du promoteur	16
8.4.	Evaluation de l'intensité des événements indésirables	17
8.5.	Evaluation de la causalité	17
8.6.	Modalités et délai de déclaration par l'investigateur des événements indésirables graves	17
8.6.1.	<i>Modalités de déclaration</i>	17
8.6.2.	<i>Suivi des patients en cas de survenue d'un évènement indésirable grave</i>	18
8.6.3.	<i>Période de déclaration</i>	18
8.6.4.	<i>Rapport annuel de sécurité (RAS)</i>	18
8.6.5.	<i>Autres événements graves à notifier</i>	18
8.7.	Conduite à tenir en cas d'évènement non graves	18
8.8.	Faits nouveaux	19
9.	RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES	19
9.1.	Description des données recueillies	19
9.2.	Définition des données sources	20
9.3.	Circuit des données avant saisie informatique	20
9.4.	Saisie informatique des données	20

9.5. Description des modalités de traitement, de vérification, de validation des données (data – management).....	21
9.6. Gestion et conditions d'archivage des documents de l'essai	21
10. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	21
10.1. Responsable de l'analyse statistique.....	21
10.2. Calcul d'effectif.....	21
10.3. Description du plan d'analyse statistique	22
10.3.1. Analyse des critères principaux	22
10.3.2. Analyse des critères secondaires	23
10.3.3. Autres analyses	23
10.3.4. Analyse (s) intermédiaire (s) : calendrier	24
AUCUNE ANALYSE INTERMEDIAIRE N'EST PREVUE.....	24
11. COMMUNICATION	24
11.1. Modalités relatives à la publication des résultats, à la rédaction du rapport final et à la communication presse	24
11.2. Modalités d'information des personnes ayant participé à l'essai sur les résultats globaux de la recherche	24
11.3. Modalités d'information des personnes sur les données de santé en cours et après la recherche	24
12. CONFIDENTIALITE	25
12.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes	25
12.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de l'essai.....	25
13. PROTECTION DES PERSONNES	25
13.1. Justification éthique du protocole	25
13.2. Dispositions éthiques et réglementaires	25
13.3. Comité de Protection des Personnes (CPP)	26
13.4. Assurance et financement	26
13.5. Modalités de recueil du consentement des personnes	26
13.6. Justification de l'inclusion de femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent, dans la recherche	27
14. ASSURANCE QUALITE	27
14.1. Représentant/Responsable qualité.....	27
14.2. Description du système assurance qualité mis en place.....	27
14.3. Monitoring (contrôle qualité de l'essai).....	28
15. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE	28
16. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	28

1. JUSTIFICATION DE L'ESSAI - HYPOTHESES DE TRAVAIL

Le diabète constitue de nos jours un problème majeur de santé publique dont l'impact sur la population mondiale est appelé à s'accroître dans les années à venir (1). En effet, on estime à 246 millions (2), le nombre de personnes diabétiques à travers le monde, la part principale des cas (90 %) revenant au diabète de type 2 (DT2). Les projections font état d'une augmentation du nombre de malades de 122 % d'ici 2025, faisant passer la prévalence dans la population adulte de 4,0 % en 1995 à 5,4 % en 2025 (3). De nos jours, l'épidémie de DT2 touche aussi bien les pays « développés » que les pays « en développement » par la transition épidémiologique (4). Les déterminants de cette maladie sont : les facteurs démographiques (âge, sexe), l'environnement (conditions socio-économiques défavorables) et le mode de vie (consommation alimentaire déséquilibrée, faible activité physique, stress).

A La Réunion, l'enquête REDIA réalisée en 1999-2001 sur un échantillon aléatoire de 3 600 personnes âgées de 30 à 69 ans résidant sur les communes de Saint-Pierre, Le Tampon et Saint-André (5), a mis en évidence une prévalence élevée du DT2 (17,5 % IC95% = 16,2% - 18,7%), ainsi que l'existence d'un lien fort entre DT2 et obésité abdominale. A titre de comparaison, en France métropolitaine, la prévalence du DT2 traité approche les 4 % (6, 7) laissant prédire une prévalence globale bien moindre qu'à La Réunion.

La prévention primaire du DT2 porte sur les principaux déterminants modifiables : le comportement alimentaire et l'activité physique. Trois grands essais contrôlés randomisés – les études Da Quing en Chine (8), DPS en Finlande (9) et DPP aux USA (10) – ont démontré le bénéfice apporté par les changements du mode de vie sur la prévention du DT2, chez des personnes à risque. Ces changements se traduisant par une réduction de l'incidence du DT2 bien au-delà du temps d'intervention (11-13). Toutefois, ces essais proposaient un programme intensif de type « coaching » avec un suivi rapproché des participants, qui s'éloigne des conditions de la vraie vie. Les résultats obtenus conservent un caractère théorique et la question de leur reproductibilité en population générale, chez des personnes vulnérables, initialement non demandeuses d'une telle intervention, reste posée.

A La Réunion, afin de faire face au problème de santé publique majeur que représente le diabète, un projet de recherche-action pour la prévention primaire du DT2 et du syndrome métabolique en population générale a été mis en place depuis 2001 (projet Rédia-prev1). L'objectif principal était de modifier à 1 an les comportements de personnes adultes dépistées à risque de DT2, pour favoriser la perte de poids, grâce à une intervention basée sur l'alimentation équilibrée, la pratique d'une activité physique modérée régulière et l'expression des participants. Cette intervention se déroulait dans un lieu ressource ouvert sur le quartier, selon les principes de santé communautaire / santé globale, avec participation libre et gratuite des personnes, éducation par les pairs (médiateurs de santé issus de la population), apprentissage par la pratique au travers des ateliers (ateliers cuisine et petit-déjeuner, activité physique en salle, groupe de marche, randonnée, danse, basket) et expression des participants au sein de groupes de parole. L'évaluation portait sur la comparaison du poids et des autres caractéristiques anthropométriques (Indice de Masse Corporelle, tour de taille et pourcentage de masse grasse mesuré par impédancemétrie) avant/après et quartier intervention versus quartier témoin.

Cet essai de prévention fut réalisé en 2001-2003 dans deux quartiers de Saint-Pierre, Basse-Terre et Ravine des Cabris (14), où un total de 1245 personnes ont été dépistées à domicile (mesures anthropométriques, glycémie, HbA1c, TA, données socio-démographiques). Parmi elles, 439 personnes (212 dans le quartier intervention, 227 dans le quartier témoin) ont été classées comme « à risque de DT2 » (voir définition du statut à risque dans « Critères d'inclusion ») et ont eu en plus du dépistage, un bilan lipidique, une enquête alimentaire et un questionnaire sur l'activité physique et sur les connaissances et représentations sur le DT2 et l'obésité.

L'intervention s'est avérée efficace puisqu'en intention de traiter on notait, au bout de 16 mois, une perte de poids moyenne par rapport aux témoins de 1,2 kg IC95%=[-2,2 ; -0,2] ($p<0,03$) ainsi qu'une diminution moyenne du pourcentage de masse grasse de 1,8 % ($p<0,0001$). La participation globale à

l'intervention approchait les 50 %. Chez les très bons participants les résultats obtenus étaient encore meilleurs : par rapport aux témoins, diminution moyenne du poids de 5,1 kg IC95%=[-6,8 ; -3,3] ($p<0,0001$), de l'IMC de 2,0 kg/m² ($p<0,0001$), du tour de taille de 4,2 cm ($p<0,0003$) et du pourcentage de masse grasse de 3,8 % ($p<0,0001$).

Ainsi, les résultats obtenus dans le groupe intervention mettent en avant l'efficacité et la faisabilité de cette forme d'action pour diminuer le risque de DT2 : dispositif de proximité, à l'échelle d'un quartier (approche communautaire), dans la durée, adapté à la vie quotidienne, reposant sur la dynamique de groupe, permettant le partage des connaissances ou des expériences – des conditions favorables à la prise de conscience du risque encouru, à une meilleure prise en charge de sa santé par les modifications du mode de vie.

Mais ces résultats ont été observés à court terme (un an) et on ignore si les changements de comportement alimentaire et la pratique de l'activité physique ont persisté à distance chez les participants de l'intervention. On peut également s'interroger sur les effets produits par le dispositif dans son ensemble chez les autres personnes dépistées. En effet, nous faisons l'hypothèse que le dépistage et la visite de clôture à domicile, l'information initiale sur le risque de diabète et les règles hygiéno-diététiques, le déroulement de l'intervention proprement dite, le relais par les associations de quartier, a sensibilisé la population locale sur la problématique du diabète et du syndrome métabolique, et contribué ainsi à modifier dans le temps les comportements individuels, à l'échelle communautaire.

Quel est l'effet à long terme de l'intervention ? Quel est le devenir des personnes dépistées il y a 8-9 ans du point de vue du poids et du statut glycémique ? Quelle est l'évolution du niveau de risque par rapport au DT2 ? Y a-t-il eu diffusion du message de prévention dans la population du quartier ?

Pour répondre à ces questions, nous proposons de revoir en 2010-2011 l'ensemble des personnes vues à domicile à l'étape du dépistage des facteurs de risque du DT2 (pour l'identification des personnes à risque ciblées par l'intervention), afin d'étudier à distance de l'expérimentation leur statut anthropométrique et biologique, leur comportement alimentaire et la pratique de l'activité physique, leurs connaissances et représentations sur le diabète et l'obésité, et les déterminants des évolutions constatées. Seront testés l'appartenance au quartier intervention ou quartier témoin, le niveau de risque à l'inclusion, les variables socio-démographiques. La probabilité estimée du nombre de personnes qui seront revues est d'environ 990/1245 soit 0,80.

La finalité de ce suivi de cohorte est d'améliorer le processus en jeu dans la recherche-action, en apportant des connaissances sur les facteurs limitant ou favorisant la prévention primaire à long terme du DT2 et du syndrome métabolique.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectifs principaux

Évaluer l'effet à long terme d'une intervention réalisée en 2001-2003 à La Réunion pour favoriser l'alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique modérée régulière, sur le statut anthropométrique de personnes à risque de DT2, en intention de traiter (quartier intervention versus quartier témoin), puis selon la participation antérieure à l'intervention.

2.2. Objectifs secondaires

Comparer l'évolution du statut anthropométrique à l'échelle de la cohorte entière (personnes dépistées à risque ou non à risque), entre quartiers.

Comparer le comportement alimentaire et l'activité physique actuels, entre quartiers puis selon la participation antérieure à l'intervention.

Comparer l'incidence des anomalies glycémiques dépistées, entre quartiers et selon le niveau de risque initial.

Décrire l'évolution des connaissances et représentations des personnes suivies sur le DT2 et l'obésité (CACP).

3. TYPOLOGIE DE L'ESSAI ET PLAN EXPERIMENTAL

3.1. Type d'essai

Design :

Etude interventionnelle : suivi à 8-9 ans des participants d'un essai d'intervention en population générale ; cohorte fermée, historique, monocentrique, française. Couverture géographique : 2 quartiers de la commune de Saint-Pierre à La Réunion.

3.2. Exposé du plan expérimental

NON APPLICABLE

3.3. Calendrier prévisionnel de l'essai (Flow-Chart)

Mars - Juin 2010	Demande de promotion INSERM Démarche CPP et Afssaps Finalisation des questionnaires Remise à jour de la base adresse et téléphone
Juillet – décembre 2010	Visites à domicile IDE
Juillet 2010 – Juillet 2011	Visites à domicile enquêteur

4. Sélection des personnes

4.1. Populations étudiées

La population étudiée correspond à l'ensemble des personnes vues à domicile à l'étape du dépistage des facteurs de risque du DT2 pour l'identification des personnes à risque ciblées par l'intervention (screening 2001-2002).

Répartition des effectifs de personnes dépistées à risque de DT2 par quartier et dans le temps :

Période	Inclusion essai (2001-2002)	Clôture essai (2003)	Suivi cohorte (2010-2011)
Quartier Intervention	212	175	175
Quartier Témoin	227	176	175
Total	439	351	350
Effectifs	Observés	Observés	Attendus

Répartition des effectifs de personnes dépistées non à risque de DT2 par quartier et dans le temps :

Période	Inclusion essai (2001-2002)	Clôture essai (2003)	Suivi cohorte (2010-2011)
Quartier Intervention	429	111	320
Quartier Témoin	377	97	320
Total	806	208	640
Effectifs	Observés	Observés	Attendus

NB : par définition, les personnes non à risque de DT2 n'ont pas participé à l'essai d'intervention. Un sous-échantillon d'une centaine de personnes par quartier avait néanmoins été revu à l'occasion du bilan de clôture de l'essai en 2003 (sans recherche d'exhaustivité pour des raisons de faisabilité), afin de documenter l'évolution du poids et des autres facteurs de risque du DT2 dans cette population particulière.

Au total, le suivi en 2010-2011 de la cohorte devrait concerner 990 personnes (350 personnes à risque + 640 personnes non à risque), en faisant l'hypothèse que le taux de participation au suivi dépasserait celui de l'enquête Rédia2 (67 % cf. tableau ci-après).

En effet, la population de l'essai de prévention est plus jeune que celle de Rédia2 (26-49 ans < 25-77 ans) donc la probabilité de décès plus faible. Il s'agit de personnes déjà contactées, par conséquent sensibilisées à la démarche d'enquête à domicile, et pour certains des anciens participants à l'intervention Rédia-prev1, ce qui devrait limiter les refus. Les personnes incluses étant majoritairement sans activité professionnelle (femmes au foyer, chômeur, allocataire RMI) il ne devrait pas y avoir de problème de disponibilité lié au travail ; en revanche l'habitat de type collectif, présent sur ces quartiers vulnérables, augmente le risque de perdus de vue (changement périodique des locataires). Néanmoins, nous pourrions limiter ce phénomène si, nous avons la collaboration de la CGSS (caisse générale de sécurité sociale locale) pour l'information du déroulement de l'étude auprès des participants à l'essai de prévention. Ainsi nous estimons le taux de participation au suivi, 8-9 ans après l'inclusion, à 80 %.

Participation Rédia2 : suivi à 7 ans des participants de l'enquête Rédia sur le diabète à La Réunion (Saint-Pierre, Le Tampon et Saint-André)

Suivi en 2006-2009	N	%
Personnes revues en première intention	3096	67,16
Pertes en première intention	1514	32,84
Total	4610	100,00
<i>Détail des pertes</i>		
<i>Perdu de vue</i>		15,18
<i>Décès</i>		3,23
<i>Refus</i>		13,54
<i>Autre raison</i>		0,89
<i>Total</i>		32,84

4.2. Recrutement

4.2.1. Critères d'inclusion

A l'inclusion (2001-2002) :

- personnes de 18-40 ans
- résidant sur les quartiers de Basse-Terre (quartier intervention) ou Ravine des Cabris (quartier témoin)
- dépistées à risque de DT2 ou non *

* la définition du statut à risque de DT2 repose sur la présence d'une obésité générale (IMC ≥ 30 kg/m²) ou abdominale (tour de taille ≥ 100 cm chez les hommes ; ≥ 90 cm chez les femmes) ou bien sur la présence d'un surpoids ($25 \leq$ IMC < 30 kg/m²) associé à au moins un autre facteur de risque du DT2 : HTA traitée ou dépistée ($\geq 140/90$ mmHg), taux d'hémoglobine glyquée a la limite supérieure ($5,5 \% \leq$ HbA1c $< 6,0$ %), antécédent familial direct de diabète, antécédent d'enfant pesant plus de 4 kg à la naissance et/ou antécédent de diabète gestationnel (pour les femmes).

Les personnes dépistées non à risque sont donc non obèses (et si en surpoids sans autres facteurs de risque du DT2 parmi ceux listés ci-dessus).

4.2.2. Critères de non-inclusion

A l'inclusion (2001-2002) :

- personne mineure
- âge ≥ 41 ans
- résidence principale en dehors des quartiers Basse-Terre et Ravine des Cabris
- femme enceinte
- maladie grave (notamment diabète) ou handicap connu
- diabète dépisté : HbA1c $\geq 6,0$ %

Critères de non éligibilité au suivi (2010-2011) :

- personne résidant hors du département
- handicap lourd physique ou cognitif rendant difficile la réalisation des enquêtes
- pour les mesures anthropométriques et les prélèvements biologiques uniquement : femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent
- pour l'utilisation de la balance Tanita : personne porteur d'implant électronique (stimulateur cardiaque)
- Non affiliée à un régime de sécurité sociale

4.2.3. Description du mode de recrutement

Les coordonnées des personnes ont été recueillies à l'inclusion (2001-2002) et lors du bilan de clôture de l'essai (2003). Les participants à l'essai ont donné leur accord de principe pour être recontactés dans le cadre d'une recherche ultérieure.

Tout sera fait pour avoir le taux de participation maximum : actualisation des n° de téléphone à l'aide de l'annuaire électronique des pages blanches ; visites sur place et contacts avec le voisinage/la famille ; contact avec le médecin traitant indiqué lors de l'essai ; utilisation des bases de données des bailleurs sociaux (SHLMR, SIDR), des laboratoires d'analyse médicale. Nous avons déjà utilisé ces procédures dans d'autres études avec un certain succès. Pour ne pas récupérer des données confidentielles (nouvelle adresse, nouveau n° de téléphone) sur les participants, à leur insu, nous fournissons à nos interlocuteurs (médecins, bailleurs, labos), le nom, le sexe et la date de naissance de la personne. Si celle-ci figure dans leur base de données avec une autre adresse que celle dont nous disposons, notre interlocuteur envoie un courrier à la personne contenant un coupon réponse et une enveloppe réponse pré-affranchie à l'adresse du CIC-EC. Tous les participants acceptant d'être re-contactés pour une nouvelle enquête nous renvoient le coupon réponse. Une relance systématique des non répondants sera effectuée sous la forme d'une deuxième vague d'envoi de coupon-réponse.

Nous pourrions abaisser le taux de perdus de vue si, en plus des interlocuteurs cités plus haut, nous avons la collaboration de la CGSS (caisse de sécurité sociale locale) qui a la base de données la plus complète. Nous avons sollicité la CGSS pour Rédia2, avons eu leur accord de principe et étions arrivés presque au but (il ne manquait que l'envoi des courriers aux participants identifiés sur leur base de données). Mais finalement, pour des raisons circonstancielles (difficultés internes), cela ne s'est pas fait. Nous espérons que l'essai d'intervention ayant bénéficié d'un financement de la CNAMTS et les résultats ayant été publiés dans la Revue Française de l'Assurance Maladie, la CGSS sera plus disposée à nous apporter sa contribution effective cette fois-ci.

La prise de contact pour le suivi des personnes sera réalisée dans l'ordre chronologique des dépistages faits en 2001-2002.

4.3. Sortie des personnes participantes de l'essai

4.3.1. Description des conditions de sortie d'essai

- sur décision de la personne participante suite à un retrait de son consentement

4.4. Description des modalités à mettre en place en cas de résultats significatifs concernant la santé de la personne (information, suivi, traitement)

Suite à la visite de l'IDE à domicile pour le dépistage des facteurs de risque du diabète de type 2, les résultats du bilan biologique seront communiqués par courrier postal à la personne, ainsi qu'à son médecin traitant.

5. CRITERES D'EVALUATION

5.1. Critères d'efficacité

5.1.1. Définition des critères d'évaluation (principaux et secondaires) de l'efficacité et technique(s) de mesure

Les indicateurs de résultats sont :

Statut anthropométrique : poids corporel (kg) - critère de jugement principal de l'essai d'intervention Rédia-prev 1, indice de masse corporelle (IMC en kg/m²), tour de taille (cm), rapport tour de taille sur tour de hanche, pourcentage de masse grasse (%) mesuré par impédancemétrie.

Statut glycémique : glycémie à jeun (mmol/l), insulïnémie à jeun (mmol/l), HbA1c (%).

Statut lipidique : cholestérol total (mmol/l), cholestérol HDL (mmol/l), triglycérides (mmol/l).

Tension artérielle : TAS et TAD (mm Hg).

Bilan urinaire : protéinurie (g/l), micro-albuminurie (mg/l).

Comportement alimentaire déclaré : apport calorique quotidien (kcal/j), composition de la ration, habitudes alimentaires, histoire alimentaire depuis l'intervention.

Activité physique déclarée : scores spécifiques, histoire depuis l'intervention.

Connaissances et représentations sur le DT2 et l'obésité (CACP).

5.1.2. Méthodes et calendriers prévus pour mesurer, recueillir, analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité

Première visite à domicile :

Toutes les mesures cliniques et biologiques seront réalisées à l'occasion de la visite de l'IDE à domicile (une seule visite IDE en 2010-2011), le plus tôt possible dans la matinée, pour garantir le statut à jeun de la personne.

La taille (stature en cm) sera mesurée avec une toise murale sans les chaussures et le poids corporel obtenu sur une balance impédancemètre Tanita ® permettant également le recueil du pourcentage de masse grasse, la vessie vide.

Deux mesures successives du tour de taille (au niveau de l'ombilic en respiration normale sans rentrer ou sortir le ventre), ainsi que deux mesures de tension artérielle au repos en début et fin d'examen, seront pratiquées. Pour prendre en compte le défaut de reproductibilité de ces variables, la moyenne des deux mesures sera ensuite exploitée à l'analyse statistique des données.

Deux gouttes de sang seront prélevées au bout du doigt pour le dosage respectivement de l'HbA1c par la méthode HPLC et de la glycémie capillaire par lecteur Accu-Chek Roche Diagnostic ®.

Un prélèvement de sang de 10 ml au pli du coude permettra le dosage des paramètres lipidiques (cholesterol total, cholesterol HDL, triglycérides) et glycémiqes (glycémie à jeun, insulinémie à jeun).

Tests urinaires par bandelette Multistix 8SG avec lecture sur l'appareil Clinitec Status (Bayer Diagnostics) ; en l'absence de protéinurie, recherche de microalbuminurie par la bandelette Clinitec Microalbumine (idem).

Deuxième visite à domicile :

A l'occasion d'un second rendez-vous à domicile, le plus proche possible dans le temps selon la disponibilité de la personne, une enquête alimentaire en face à face sera réalisée par un enquêteur formé, avec un questionnaire de fréquence des consommations alimentaires sur 7 jours et un album photo pour l'estimation des portions. Ces outils, comme le questionnaire d'évaluation de l'activité physique, ont déjà été utilisés lors de l'enquête RECONSAL (15) et l'essai d'intervention Rédia-prev 1 (14). L'histoire alimentaire depuis l'intervention sera retracée.

Dans la foulée, le même enquêteur effectuera une évaluation de l'activité physique déclarée en face à face, au moyen d'un questionnaire inspiré du modèle de Baecke (16) : 45 items explorant l'activité physique au travail, à la maison, pendant le sport et les loisirs permettant d'établir des scores spécifiques. Cette évaluation sera complétée par l'histoire de l'activité physique depuis l'intervention.

Enfin un volet CACP, en face à face, portant sur les connaissances et représentations sur le DT2 et l'obésité, terminera ce second rendez-vous.

6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE

6.1. Visite médicale préalable

NON APPLICABLE

6.2. Visite N°1

Déroulement de la visite réalisée par l'IDE, à domicile, en matinée (durée = 15-30 min) :

- Remise du formulaire d'information et de consentement au participant ; signature.
- Interrogatoire rapide de la personne : antécédents personnels et familiaux, mode de vie, situation professionnelle et niveau d'étude.
- Examen clinique : tension artérielle (une mesure au repos en début d'examen, puis une seconde en fin d'examen), stature, poids, tour de taille (2 mesures successives), tour de hanche et pourcentage de masse grasse par impédancemétrie.
- Prélèvement biologique : statut à jeun de 11h requis, recueil de l'heure de la dernière prise alimentaire, 2 prélèvements capillaires (glycémie + HbA1c), 1 prélèvement veineux au pli du coude de 10 ml (insulinémie à jeun + bilan lipidique + glycémie), test urinaire (protéinurie, micro-albuminurie le cas échéant).

Pour améliorer la logistique, plusieurs personnes du ménage appartenant à la cohorte Rédia-prev 1 pourront être vues au cours du même rendez-vous.

Les femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent, n'auront pas d'examen clinique ni de prélèvement biologique (cf. 4.2.2).

6.3. Visite N°2

Déroulement de la seconde visite de suivi réalisée par l'enquêteur, à domicile, le plus proche possible de la visite N°1 selon la disponibilité de la personne (durée = 45-60 min) :

- Interrogatoire sur la consommation alimentaire habituelle + histoire de l'alimentation depuis l'intervention.
 - Interrogatoire sur l'activité physique déclarée + histoire de l'activité physique depuis l'intervention.
 - Interrogatoire sur les connaissances et représentations sur le diabète et l'obésité (CACP)
- Pour améliorer la logistique, plusieurs personnes du ménage appartenant à la cohorte Rédia-prev 1 pourront être vues au cours du même rendez-vous.

6.4. Visite de sortie d'étude prématurée

NON APPLICABLE

7. DESCRIPTION DE L'ORGANISATION LOGISTIQUE DE L'ESSAI

7.1. Logistique générale de la recherche

Le CIC-EC de La Réunion se chargera :

- de mettre à jour les coordonnées des personnes : recherche par internet, terrain, médecin traitant, laboratoire d'analyse médicale, bailleurs sociaux, CGSS ;
- de contacter les personnes par le biais d'une secrétaire d'enquête ;
- de vérifier les critères de non éligibilité au suivi ;
- d'envoyer un IDE au domicile du participant pour l'information sur l'étude, le recueil du consentement éclairé, les mesures et le recueil des données médicales ;
- de conserver puis transmettre les prélèvements biologiques effectués au Laboratoire de Biochimie du GHSR pour la réalisation des dosages ;
- d'envoyer un enquêteur au domicile du participant pour les enquêtes déclaratives,
- de centraliser et archiver les données collectées ;
- d'informer le participant et son médecin traitant des résultats du bilan biologique ;
- de solliciter la CGSS et l'Assurance Maladie pour la recherche de contact auprès des perdus de vue.

Le Laboratoire de Biochimie du GHSR se chargera :

- de techniquer les prélèvements biologiques reçus ;
- de retourner les résultats correspondants au CIC-EC de La Réunion.

7.2. Produits expérimentaux / Dispositif médical expérimenté

NON APPLICABLE : Aucun produit expérimental n'est administré aux participants, et aucun dispositif médical n'est expérimenté dans le cadre de cette recherche.

7.3. Collection d'échantillons biologiques d'origine humaine

NON APPLICABLE

8. vigilance de l'essai

8.1. Définition

Evénement indésirable : Est considérée comme événement indésirable et doit être rapportée comme telle toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) actes et méthodes pratiqués au cours de cette recherche.

Effet indésirable (EI) : tout événement indésirable survenant chez l'homme se prêtant à une recherche biomédicale, et ayant été jugé par l'investigateur comme susceptible d'être lié à la recherche

Effet indésirable inattendu désigne tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux actes pratiqués et méthodes utilisés au cours de la recherche.

Fait Nouveau : données de sécurité qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques de l'essai.

Imputabilité : Analyse individuelle pour une notification donnée du lien existant entre actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche et la survenue d'un effet indésirable.

Evénement indésirable grave ou effet indésirable grave (EIG): tout événement indésirable ou effet indésirable qui :

- entraîne la mort,
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du produit de santé, quelle que soit la dose administrée.

L'expression " mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative.

Evénements médicalement importants : Sont considérés comme médicalement importants certains événements cliniques ou biologiques ne répondant pas aux critères de gravité ci-dessus mais pouvant

suggérer une toxicité, justifier une surveillance particulière des sujets exposés, mettre le sujet en danger ou nécessiter une intervention pour prévenir l'une ou l'autre des conséquences citées pour les événements indésirables graves selon le jugement du promoteur ou de l'investigateur.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité : « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raisons sociale ou administrative
- hospitalisation prédéfinie par le protocole
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche
- passage en hôpital de jour

D'autres cas d'événements indésirables ne répondant pas à la définition de gravité ci-dessus doivent également faire l'objet d'une **déclaration immédiate** :

- événements nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités
- événements potentiellement graves ou un événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur.

8.2. Responsabilités de l'investigateur

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s).

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement et en donner, si possible, le **diagnostic médical**.

Chaque événement indésirable doit être évalué par l'investigateur ce qui inclut l'évaluation de la gravité et du lien de causalité entre l'événement indésirable et le(s) traitement(s) associé(s) et ou avec les procédures de la recherche.

L'investigateur doit s'assurer que des informations pertinentes de suivi soient communiquées au promoteur dans les 8 jours suivant la première déclaration.

8.3. Responsabilités du promoteur :

Conjointement à l'investigateur le promoteur évalue le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le(s) produit(s) de santé et le(s) traitement(s) associé(s) et la recherche.

Il évalue si l'effet indésirable est attendu ou inattendu.

Il déclare dans les délais réglementaires tous les effets indésirables graves et inattendus (**EIGI**) à Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne), à l'autorité compétente (Afssaps) et au CPP et informe les investigateurs.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- 7 jours calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.
- 15 jours calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de santé et au CPP après avoir levé l'insu sur le produit de santé.

Il déclare à l'Afssaps et au CPP les faits nouveaux de sécurité et leur adresse un rapport annuel de sécurité.

8.4. Evaluation de l'intensité des événements indésirables

Il est demandé à l'investigateur d'évaluer l'intensité* des événements indésirables observés chez le participant à la recherche et de les reporter dans le cahier d'observation, soit en s'aidant d'une échelle de gradation des événements indésirable annexée au protocole (*exemple la classification NCI-CTC pour les essais de cancérologie*), soit par des termes plus généralistes comme :

Léger	n'interfère pas avec l'activité quotidienne habituelle
Modéré	limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle
Sévère	limitation de l'activité quotidienne habituelle

*: *Le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.*

8.5. Evaluation de la causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables avec les éventuels traitements associés et la recherche, les actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche. Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

8.6. Modalités et délai de déclaration par l'investigateur des événements indésirables graves

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des événements indésirables graves à l'autorité compétente, l'investigateur s'engage à documenter l'événement, à respecter les délais de notification, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement.

8.6.1. Modalités de déclaration:

Tout événement indésirable grave (EIG) doit être déclaré par l'investigateur quelle que soit sa relation de causalité avec la recherche dès qu'il en a connaissance, **dans les 24 heures calendaires** maximum par fax à :

Institut Thématique Santé Publique - Recherche Clinique et Thérapeutique (ITSP – RCT)
Mission Réglementation et Qualité et recherche clinique (RQRC)

Fax : 01 44 23 67 10

E-mail : rqrc.siege@inserm.fr

ET

A l'ARC de la DRCI

A l'attention de :

Fax :

E-mail :

L'investigateur complète le formulaire de la déclaration initial d'événement indésirable grave, situé en annexe du support de recueil de données, le date et le signe.

Il reporte pour chaque évènement sur les feuillets de déclaration :

- La description claire et détaillée de l'événement, **sous forme de diagnostic si possible**,
- La gravité,
- La date de début et de fin de l'événement,
- Si le traitement de l'essai a été interrompu,
- Son évolution,

- La relation de causalité entre cet évènement et le(s) produit(s) de l'essai, la pathologie traitée, une autre pathologie, un autre traitement ou une contrainte liée à la recherche (période sans traitement, examens complémentaires demandés dans le cadre de la recherche etc..),

L'investigateur doit également joindre au rapport d'évènement indésirable grave, à chaque fois que possible :

- Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation
- Eventuellement, une copie du rapport d'autopsie
- Une copie de tous les résultats d'examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire.
- Tout autre document qu'il juge utile et pertinent

Tous ces documents seront anonymisés et porteront le n° d'identification du patient.

8.6.2. Suivi des patients en cas de survenue d'un évènement indésirable grave

Après sa notification initiale, l'EIG doit obligatoirement faire l'objet d'un suivi jusqu'à sa résolution c'est à dire une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai.

L'investigateur doit

- recueillir toute information complémentaire relative à l'EIG dès qu'il en a connaissance sur le formulaire de déclaration complémentaire d'un évènement indésirable grave support de recueil de données.
- le faxer ainsi que les résultats de laboratoires ou les comptes rendus d'hospitalisation dans les **24 heures au maximum selon les mêmes modalités que la déclaration initiale**

8.6.3. Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré, s'il survient pour un patient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- jusqu'à 30 jours après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, lorsqu'il est dû à la recherche,

8.6.4. Rapport annuel de sécurité (RAS):

A la date anniversaire de l'autorisation d'essai délivré par les Autorités de Santé, le promoteur rédige en collaboration avec la DRCl un rapport de sécurité comprenant :

- La liste des effets indésirables graves susceptibles d'être liés aux actes et méthodes de la recherche incluant les EIG inattendus et attendus.
- une analyse concise et critique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Ce rapport peut être soumis à l'investigateur principal pour approbation.

Ce rapport est envoyé à l'Afssaps et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation d'essai.

8.6.5. Autres évènements graves à notifier :

8.7. Conduite à tenir en cas d'évènement non graves

Tous les évènements indésirables non graves et/ou les résultats d'analyse anormaux, définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai clinique seront reportés dans le support de recueil de données, ils feront l'objet d'un suivi jusqu'à résolution. L'investigateur jugera de la causalité aux méthodes et actes de l'essai et à la pathologie.

Le degré de gravité d'un évènement indésirable biologique sera apprécié sur 2 prélèvements aussi rapprochés que possible.

8.8. Faits nouveaux

En cas de survenue d'un fait nouveau inhérent à la recherche et susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prendront les mesures de sécurité urgentes appropriées.

Le promoteur informera sans délai l'Afssaps et le CPP concerné de ces faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

9. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

9.1. Description des données recueillies

Standardisation des méthodes : les conditions d'enquête et les modalités de recueil des données du suivi se rapprocheront le plus possible de celles observées à l'inclusion dans l'essai Rédia-prev 1 - l'équipe du CIC-EC de La Réunion étant déjà associée à la réalisation de l'évaluation de l'essai de prévention en 2001-2003.

Etat de santé

Données recueillies à domicile par un IDE sur un questionnaire papier :

Caractéristiques cliniques : poids corporel et pourcentage de masse grasse mesurés par balance Impédancemètre ; stature sur toise murale sans les chaussures ; tour de taille à l'ombilic (moyenne de 2 mesures) ; tour de hanche ; pression artérielle au repos (moyenne de 2 mesures).

Caractéristiques biologiques : glycémie veineuse à jeun ; glycémie capillaire ; taux d'hémoglobine glyquée dosée ; insulïnémie à jeun ; bilan lipidique (cholesterol total, cholesterol HDL, triglycérides), protéinurie \pm micro-albuminurie.

Antécédents déclarés : hypertension artérielle connue et traitement ; diabète connu, traitement, année de diagnostic ; histoire du diabète familial ; diabète gestationnel (pour les femmes) ; enfant de plus de 4 kg à la naissance (pour les femmes) ; mode d'allaitement.

Mode de vie déclaré : tabagisme, consommation de boissons alcoolisées, stress

Caractéristiques socio-démographiques

Données recueillies à domicile par un IDE sur un questionnaire papier :

Sexe ; âge ; niveau d'étude ; situation actuelle par rapport à l'emploi ; profession actuelle ou dernière profession exercée (CSP) de la personne, de son conjoint, de ses parents ; âge à l'entrée dans la vie active ; nombre de personnes vivant habituellement dans le foyer.

Consommation alimentaire actuelle

Enquête alimentaire en face à face, à domicile, réalisée par un enquêteur formé.

Utilisation d'un questionnaire de fréquence des consommations alimentaires sur 7 jours, avec estimation des portions par album photo.

Recueil des disponibilités alimentaires mensuelles (achats en riz, huile et sucre) et des habitudes alimentaires (nombre de repas par jour, fréquence hebdomadaire et composition des goûters le matin et l'après-midi, nombre d'extras dans le mois, grignotage, régime alimentaire en cours).

Histoire alimentaire depuis l'intervention

Activité physique actuelle

Enquête en face à face, à domicile, effectuée par un enquêteur formé.

Le questionnaire utilisé est celui de l'enquête RECONSAL (15) inspiré du modèle de Baecke (16) : ce questionnaire comprend 45 items explorant 4 composantes de l'activité physique (nature de l'activité pratiquée, durée, fréquence ou sous-score) : au travail, à la maison, pendant les loisirs (marche, vélo, jardinage) et le sport.

Des scores d'activité physique spécifiques (activités physiques au travail, à la maison, pendant les loisirs et le sport) et synthétiques (activités physiques occupationnelle et récréative) seront construits à partir de ces items.

D'autres questions portent sur : la durée du sommeil la nuit, la sieste et sa durée, le nombre d'heures passées devant la TV, les déplacements et les autres activités physiques.

Histoire activité physique depuis l'intervention

Connaissances et représentations sur le DT2 et l'obésité

Questionnaire semi-fermé, administré en face à face, par un enquêteur formé :

- Par qui et comment les personnes ont-elles entendu parler du diabète et de l'obésité ;
- Connaissance des facteurs de risque ;
- Connaissance des conséquences sur la santé ;
- Connaissance des moyens de prévention.

9.2. Définition des données sources

Les données déclaratives et les mesures seront directement recueillies auprès de la personne suivie, à son domicile.

Pour les personnes perdues de vue ou décédées, une recherche du statut vital et des causes de décès sera demandée au CépiDc.

Une recherche des événements incidents diabète et maladies cardiovasculaires traités ainsi que des ALD sera demandée auprès des systèmes de gestion l'Assurance Maladie (SNIIR-AM). Cette procédure permettrait de documenter l'état de santé de la cohorte entière à partir d'évènements validés par la prise en charge thérapeutique.

9.3. Circuit des données avant saisie informatique

Au retour du terrain de l'IDE ou de l'enquêteur, centralisation des questionnaires papiers au CIC-EC de La Réunion, pour constitution du dossier du sujet, avant saisie informatique.

9.4. Saisie informatique des données

La saisie des données sera centralisée, effectuée par un agent de saisie au CIC-EC de La Réunion (J-B Picaud), en simple saisie sous Epi data® (définition codage, borne de saisie, saut et contrôle de cohérence), excepté les données d'enquête alimentaire (aliment, fréquence et portion) saisies sous le logiciel GENIv6.5 (Gestion des Enquêtes Nutritionnelles Informatisées, Micro6 Nancy).

Les données seront sauvegardées quotidiennement sur un support informatique (CD/DVD).

Un contrôle de la qualité de la saisie sera effectué sur 5 % des dossiers tirés au sort. Si le contrôle s'avère de mauvaise qualité, une double saisie sera alors effectuée.

9.5. Description des modalités de traitement, de vérification, de validation des données (data – management)

Le data management sera réalisé avec le logiciel SAS ® (version 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) conformément au plan de data management défini conjointement entre le statisticien et le data manager du CIC-EC (Karim Boussaïd).

9.6. Gestion et conditions d'archivage des documents de l'essai

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et à la réglementation en vigueur :

- Par le médecin investigateur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les questionnaires
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche

- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

- Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- L'original des questionnaires
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche

- Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

10. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

10.1. Responsable de l'analyse statistique

Adrian FIANU, CIC-EC de La Réunion

10.2. Calcul d'effectif

Sous l'hypothèse d'un taux de suivi proche de 80 % nous espérons revoir en première intention : 990 personnes en 2010-2011, dont 350 personnes à risque (175 par quartier) et 640 personnes non à risque (320 par quartier).

Avec 175 personnes à risque de DT2 par quartier, il sera possible de mettre en évidence un écart minimum détectable de 1,5 kg entre quartiers (alpha=5 % ; beta=20% ; SD=5 kg ; formulation bilatérale).

Avec 495 personnes (à risque ou non à risque de DT2) par quartier, il sera possible de mettre en évidence un écart minimum détectable de 0,9 kg entre quartiers (alpha=5 % ; beta=20% ; SD=5 kg ; formulation bilatérale).

Sous l'hypothèse d'un taux de suivi de 45 % (hypothèse basse) le suivi en première intention concernerait 560 personnes, dont 200 personnes à risque (100 par quartier) et 360 personnes non à risque (180 par quartier).

Avec 100 personnes à risque de DT2 par quartier, il sera possible de mettre en évidence un écart minimum détectable de 2 kg entre quartiers (alpha=5 % ; beta=20% ; SD=5 kg ; formulation bilatérale).

Avec 280 personnes (à risque ou non à risque de DT2) par quartier, il sera possible de mettre en évidence un écart minimum détectable de 1,2 kg entre quartiers (alpha=5 % ; beta=20% ; SD=5 kg ; formulation bilatérale).

Ces derniers effectifs sont suffisants pour mettre en évidence une petite taille d'effet de l'intervention/ son prolongement dans le quartier ($d = \text{écart moyen} / \text{écart-type} < 0,5$) :

- sous-groupe des personnes à risque : $d = 0,40$
- cohorte entière (à risque + non à risque) : $d = 0,24$

10.3. Description du plan d'analyse statistique

Risque global de première espèce = 5 %

Méthode de prise en compte des données manquantes : exclusion de l'analyse statistique (analyse sur données disponibles) puis analyse sur données imputées (cf. 10.3.3).

Logiciel d'analyse statistique : SAS ® (version 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Le principal résultat attendu de cette étude est : une meilleure compréhension de l'évolution du niveau de risque et des connaissances et comportements sur le DT2 d'un échantillon de réunionnais en lien avec leur mode de vie.

10.3.1. Analyse des critères principaux

Analyse bivariée :

Comparaison de l'évolution du poids (kg) entre l'inclusion (2001-2002) et le suivi (2010-2011), dans la population des personnes à risque, quartier intervention versus quartier témoin (test t de Student sur grands échantillons indépendants).

Comparaison de l'évolution du poids (kg) entre l'inclusion (2001-2002) et le suivi (2010-2011), dans la population des personnes à risque, selon la participation antérieure à l'intervention (analyse de variance à 1 facteur à 3 niveaux : quartier témoin / non participants quartier intervention / participants quartier intervention).

Analyse multivariée :

Ajustements pris en compte dans un modèle d'analyse de covariance.

Facteurs de confusion potentiels : caractéristiques initiales dont la répartition serait déséquilibrée entre groupes comparés, facteurs pronostiques de la prise de poids (âge et IMC à l'inclusion ...)

10.3.2. Analyse des critères secondaires

Analyses du point 10.3.1 répétées en remplaçant la variable dépendante « poids » par respectivement : l'IMC (kg/m^2), la moyenne des deux mesures de tour de taille (cm), le rapport tour de taille sur tour de hanche et le pourcentage de masse grasse (%).

Analyse longitudinale du statut anthropométrique cohorte entière : comparaison de l'évolution du poids (respectivement : IMC, tour de taille, pourcentage de masse grasse) entre l'inclusion (2001-2002) et le suivi (2010-2011), dans l'ensemble de la population des personnes dépistées (à risque ou non à risque), quartier intervention versus quartier témoin (test t de Student sur grands échantillons indépendants).

Analyse transversale comportement alimentaire : après stratification sur le statut à risque initial, comparaison de la ration calorique quotidienne déclarée au suivi (respectivement : part des lipides, part des protéides, part des glucides) quartier intervention versus quartier témoin (test t de Student sur grands échantillons indépendants), puis selon la participation antérieure à l'intervention pour les personnes à risque (analyse de variance à 1 facteur : quartier témoin / non participants quartier intervention / participants quartier intervention).

Analyse transversale activité physique : idem paragraphe précédent en prenant comme variable dépendante respectivement chacun des scores d'activité physiques spécifiques (activités professionnelle, domestique, sportive, de loisir).

Analyse longitudinale statut glycémique : comparaison entre quartier et le selon le niveau de risque initial, de l'incidence des anomalies glycémiques dépistées depuis l'inclusion (test du Khi2 de Pearson).

Définition possible des anomalies glycémiques dépistées : glycémie capillaire $\geq 1,00$ g/l à jeun ou 1,40 g/l non à jeun ; glycémie veineuse à jeun $\geq 1,26$ g/l ; HbA1c $\geq 6,0$ % ; combinaison des 3 critères.

10.3.3. Autres analyses

Etape 1 : analyse préalable : description détaillée de la sélection des sujets par la participation au suivi

- 1) Par quartier, comparaison des sujets revus aux sujets non revus sur les caractéristiques initiales (recueillies à l'inclusion) :
 - Poids : surpoids, obésité.
 - Autres facteurs de risque du DT2 : HTA, hyperglycémie, niveau d'HbA1c, statut à risque (O/N).
 - Autres composantes du syndrome métabolique : anomalies urinaires, anomalies lipidiques.
 - Antécédents : diabète gestationnel et enfant pesant plus de 4 kg à la naissance pour les femmes, antécédent familial direct de diabète.
 - Caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge, activité professionnelle.
 - Mode de vie : tabac, alcool, activité physique.

Méthodes statistiques :

Test du Khi2 de Pearson pour les variables catégorielles et test t de Student sur grands échantillons indépendants pour les variables continues.

Risque de première espèce : seuil de significativité = 5 % divisé par le nombre de comparaisons statistiques effectuées (correction de Bonferroni).

- 2) Description de la répartition des motifs d'absence de suivi : perdus de vue, refus, décès. Par quartier et selon le statut à risque initial.

- 3) Etude de la distribution du délai de suivi depuis l'inclusion, par quartier.

Etape 2 : analyse de sensibilité : analyse du point 10.3.1 répétée après imputation des données manquantes sur le poids au suivi. Imputation selon la méthode hot deck (17) en fonction des caractéristiques initiales des répondants au suivi (sexe, âge, poids, niveau de risque par rapport au DT2, variables illustrant le biais de sélection lié à la non participation au suivi).

10.3.4. Analyse (s) intermédiaire (s) : calendrier

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

11. COMMUNICATION

11.1. Modalités relatives à la publication des résultats, à la rédaction du rapport final et à la communication presse

L'analyse des données est réalisée par le CIC-EC. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur principal et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de l'investigateur principal, du responsable scientifique, du statisticien et des IDE et enquêteur ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche, de la source de financement (apposition de la mention : « réalisé avec le soutien financier de l'INPES »). Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

11.2. Modalités d'information des personnes ayant participé à l'essai sur les résultats globaux de la recherche

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

11.3. Modalités d'information des personnes sur les données de santé en cours et après la recherche

Suite à la visite de l'IDE à domicile pour le dépistage des facteurs de risque du diabète de type 2, les résultats du bilan biologique seront communiqués par courrier postal à la personne, ainsi qu'à son médecin traitant.

12. CONFIDENTIALITE

12.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui se prêtent aux recherches et notamment en ce qui concerne leur identité et les résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui se prêtent aux recherches et transmises au promoteur par l'investigateur (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Modalités de codification des sujets : un numéro séquentiel unique, propre à la recherche, indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

12.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de l'essai

L'accès aux données cliniques et sources sera direct en cas d'audits commandés par le promoteur, inspections menées par les autorités administratives compétentes.

13. PROTECTION DES PERSONNES

13.1. Justification éthique du protocole

Dans le cadre de ce suivi de cohorte, les actes suivants seront pratiqués : un prélèvement sanguin au pli du coude et une goutte de sang au bout du doigt, avec un recueil de mesures cliniques et de données déclaratives.

La balance bénéfice / risque est en faveur de la personne revue : celle-ci, ainsi que son médecin traitant, dispose à l'issue de la visite d'informations sur son niveau de risque par rapport au DT2, qui lui permettent de se prendre en charge le cas échéant. Le promoteur et l'investigateur principal s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec l'article L1121-2 du Code de la Santé Publique.

13.2. Dispositions éthiques et réglementaires

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique, article L 1121-1 et suivants, des lois de Bioéthique, de la loi Informatique et Libertés, de la déclaration d'Helsinki (annexe 9), ainsi que des Bonnes Pratiques Cliniques (annexe 10) et du présent protocole.

L'investigateur s'engage à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques et réglementaires. Il est conscient que tous les documents ainsi que toutes les données relatives à la recherche pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réalisées, dans le respect du secret professionnel et sans que puisse être opposé le secret médical. L'investigateur reconnaît que les résultats de la recherche sont la propriété de l'Inserm, promoteur de la recherche.

13.3. Comité de Protection des Personnes (CPP)

Avant la mise en œuvre de la recherche, le promoteur soumettra le projet à l'avis du CPP SOOM III et lui fournira pour cela tous les renseignements nécessaires (protocole de recherche, questionnaire support de recueil des données, formulaire d'information et de consentement, tout autre document pertinent devant être présenté au Comité).

L'essai ne pourra débuter que lorsque l'Inserm aura été informé de l'avis favorable sans réserve délivré par le CPP et de l'autorisation Afssaps à propos du protocole soumis. Cet avis comportera le titre et le numéro du protocole attribué par le promoteur, les documents examinés, ainsi que la date de son examen et la liste des membres du CPP y ayant participé.

Le promoteur informera le CPP et l'Afssaps de tous les amendements ultérieurs et de tous les événements indésirables graves ou inattendus et faits nouveaux apparaissant au cours de la recherche et qui affecteraient vraisemblablement la sécurité des personnes s'y prêtant, conformément à la procédure du promoteur décrite dans le présent protocole.

13.4. Assurance et financement

L'Inserm, en tant que promoteur, a souscrit pour toute la durée de l'essai un contrat d'assurance en responsabilité civile sous le numéro 010084642009048 conformément aux dispositions légales et réglementaires françaises sur les recherches biomédicales.

L'attestation d'assurance relative au présent protocole en constitue l'annexe 5.

Le financement de la recherche est assuré par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES).

13.5. Modalités de recueil du consentement des personnes

Le consentement éclairé écrit de toutes les personnes qui se prêtent à la recherche doit être obtenu par l'investigateur, inscrit à l'ordre des médecins, déclaré en tant qu'investigateur auprès du promoteur, avant tout acte pratiqué dans le cadre du protocole de la recherche et quel que soit cet acte, conformément à la réglementation.

L'information sera donnée oralement et par écrit dans la première partie du formulaire d'information et de consentement (annexe 2). Le formulaire sera paraphé en bas de chaque page afin que la personne se prêtant à la recherche atteste qu'elle a bien reçu cette information. L'information sera rédigée dans un langage clair, parfaitement compréhensible pour la personne. Elle doit contenir l'ensemble des éléments dont doit être informée la personne, conformément au Code de la Santé Publique, article L 1122-1.

Le consentement de participation de la personne à la recherche est recueilli par écrit sur la seconde partie du formulaire d'information et de consentement. Cette seconde partie doit être rédigée dans un langage clair, parfaitement compréhensible pour la personne qui se prête à la recherche. Elle doit contenir l'ensemble des éléments auxquels la personne consent. Le consentement est donné par apposition de la signature et inscription du prénom, du nom et de la date, de la main de la personne qui se prête à la recherche.

Par ailleurs, l'investigateur qui recueille le consentement date et signe le formulaire à l'emplacement qui lui est réservé et s'assure 1) que le formulaire est conforme et qu'aucune mention ou date n'est manquante, 2) qu'un exemplaire original de ce document est remis au patient. Il conserve un second exemplaire original dans un lieu sécurisé et dont l'accès est contrôlé et 3) après monitoring, un troisième exemplaire original est placé dans une enveloppe sécurisée à l'attention du promoteur ; ce troisième exemplaire ne devra pas être ouvert par le promoteur, mais conservé avec le dossier permanent de l'étude.

L'investigateur devra s'assurer que la personne qui se prête à la recherche aura eu le temps de prendre sa décision librement et aura pu lire et comprendre le formulaire d'information et de consentement.

Le formulaire d'information et de consentement est un document qui aura été approuvé préalablement à la mise en oeuvre de la recherche par le CPP, à l'occasion de l'examen du protocole.

Les personnes seront dans un premier temps contactées par téléphone par l'investigateur qui leur transmettra l'information sur la recherche. Les personnes auront le temps de réfléchir à leur participation et pourront poser toutes leurs questions à l'investigateur. Après avoir eu réponses aux questions et si les personnes sont d'accord pour participer, un second contact téléphonique permettra de fixer le rendez-vous au domicile de la personne avec l'infirmier de la recherche. Avant tout acte pratiqué sur la personne, l'infirmier informera à nouveau la personne sur la recherche. La personne signera si elle le souhaite le consentement pour participer à la recherche.

L'investigateur et l'infirmier feront leur possible pour que les personnes illettrées puissent comprendre l'information sur la recherche et le consentement.

Une notice d'information et de consentement sera dédiée au tuteur pour les personnes sous tutelle et aux personnes sous curatelle.

13.6. Justification de l'inclusion de femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent, dans la recherche

Les femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent seront suivies uniquement dans le cadre de la seconde visite à domicile, pour la réalisation des enquêtes sur l'histoire alimentaire et l'histoire de l'activité physique depuis l'intervention, ainsi que l'étude des connaissances sur le diabète et l'obésité. En effet, le recueil des données cliniques et biologiques, du comportement alimentaire et de l'activité physique, le jour de la visite médicale par l'IDE ne présenteraient pas d'intérêt pour la recherche effectuée, étant donné leur statut nutritionnel modifié. En revanche, les déclarations rétrospectives sur l'alimentation et l'activité physique, ainsi que les connaissances ne devraient pas être influencés par leur état de santé actuel.

14. ASSURANCE QUALITE

14.1. Représentant/Responsable qualité

Un TEC du CIC-EC de La Réunion se chargera de la qualité des données.

14.2. Description du système assurance qualité mis en place

L'enquêteur sera préalablement formé par une diététicienne présentant une expérience dans la réalisation des enquêtes alimentaires en épidémiologie (étude OBEGEST, PHRC 2008 en cours : Diabète gestationnel et risque d'obésité chez l'enfant de 5-7 ans à La Réunion).

Un guide de l'enquêteur et un guide de l'IDE compileront les consignes à suivre lors de la visite à domicile, pour le bon déroulement du recueil de données.

NB : Le fait de ne recourir qu'à un seul enquêteur, élimine l'effet enquêteur à prévenir dans les études CACP.

La responsable qualité, en plus du travail de coordination du terrain, effectuera quotidiennement la vérification des questionnaires remplis, ainsi que le bon acheminement des prélèvements biologiques au laboratoire.

Les données seront contrôlées au fil de la saisie dans le masque Epi data (codage, bornes, contrôle de cohérence et saut) et sauvegardées quotidiennement.

A l'issue de la saisie, un contrôle qualité sera mis en place : tirage au sort d'une fraction des dossiers, pour vérification de la saisie.

Enfin, l'étape du Data management sera réalisée en lien avec le statisticien de l'étude.

14.3. Monitoring (contrôle qualité de l'essai)

Le monitoring sera réalisé par un ARC de la DRCI selon les procédures du promoteur.

15. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE

Conditions dans lesquelles un amendement est envisageable : toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Procédure du promoteur relative aux modifications substantielles

Toute demande de modification substantielle de la recherche par rapport au projet de recherche initialement autorisé doit être soumise, par l'investigateur principal, pour avis, à la Cellule de Présélection (CPS) de l'Inserm. Les demandes pourront être examinées 3 mois après la date de mise en place de la recherche si besoin.

Les modalités de soumission sont disponibles sur le site Inserm.fr

Après avis favorable de la CPS, l'Inserm mettra en œuvre les procédures administratives réglementaires nécessaires à l'obtention de l'autorisation de ces modifications substantielles auprès du CPP et/ou de l'autorité administrative compétente.

16. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J. Intern. Med.* 2000;247:301-310.
2. Bennett P. Diabetes Atlas Third Edition. Editor IDF, Brussel Belgium 2006.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
4. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999;42:499-518.
5. Favier F, Jausent I, Moullec NL, Debussche X, Boyer MC, Papoz L, et al. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Reunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67(3):234-42.
6. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Guilhot J, Fender P, et al. Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : Quelles évolutions entre 1998 et 2000 ? *Rev Med Ass Maladie* 2002;33(4):257-265.
7. Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. *BEH* 2008(43):409-13.
8. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20(4):537-44.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.

10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
11. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371(9626):1783-9.
12. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368(9548):1673-9.
13. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374(9702):1677-86.
14. Favier F, Fianu A, Naty N, Le Moullec N, Papoz L. Essai de prévention primaire du diabète de type 2 et du syndrome métabolique à La Réunion. *Rev Med Ass Maladie* 2005;36(1):5-13.
15. Favier F, Rachou E, Ricquebourg M, Fianu A. Comportements alimentaires et activité physique des Réunionnais. Etude RECONSAL. Rapport INSERM-ORS de La Réunion 2002.
16. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 1982;36(5):936-42.
17. Fuller W-A, Kim J-K. Imputation hot deck pour le modèle de réponse. *Statistique Canada* 2006;31(2):153-164.