

Université Paris Cité

**Ecole doctorale Pierre Louis de Santé Publique :
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale (ED 393)**

Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (UMR-S 1153)
Equipe METHODS, Méthodes en Évaluation Thérapeutique des Maladies Chroniques

Personnalisation des interventions non pharmacologiques dans les essais contrôlés randomisés

Par Alexandre MALMARTEL

Thèse de doctorat d'Epidémiologie clinique

Dirigée par Philippe RAVAUD
Co-encadrée par Viet-Thi TRAN

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 novembre 2023

Devant un jury composé de :

Christelle NGUYEN, PU-PH, Université Paris Cité, Président

Clarisse DIBAO-DINA, PU-PA, Université de Tours, Rapporteur

Alexandra ROUQUETTE, PU-PH, Université Paris Saclay, Rapporteur

Viet-Thi TRAN, PU-PH, Université Paris Cité, Examineur



Except where otherwise noted, this is work licensed under <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Titre : Personnalisation des interventions non pharmacologiques dans les essais contrôlés randomisés

Résumé :

La médecine personnalisée est un modèle médical dans lequel les décisions, les pratiques et les interventions sont adaptées aux caractéristiques individuelles de chaque patient afin d'optimiser le traitement (moment, dose, nature...) pour améliorer ainsi les résultats des interventions. Les interventions non pharmacologiques (par exemple, la kinésithérapie, les psychothérapies, les interventions comportementales...) requièrent d'être personnalisées pour prendre en compte cette variabilité individuelle. Cependant, le développement et la mise en place de la personnalisation dans les interventions non pharmacologiques sont peu décrits et peu standardisés.

Dans un premier travail, nous avons conduit une revue systématique de protocoles d'interventions non pharmacologiques personnalisées. Nous avons confirmé la description insuffisante de la personnalisation pour que les interventions soient reproductibles et avons établi une classification des différentes méthodes de personnalisation utilisées.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au développement des interventions non pharmacologiques personnalisées et à la phase d'identification des variables sur lesquelles repose la personnalisation. A partir de l'exemple du sevrage tabagique, nous avons développé une méthode en 3 étapes permettant d'identifier les variables personnelles (par exemple, la situation psychosociale, les préférences personnelles, les croyances...) à utiliser pour personnaliser une intervention non pharmacologique : 1/ identification des variables dans la littérature, 2/ priorisation des variables par les médecins, puis 3/ priorisation par les patients.

Ces travaux permettront de standardiser la sélection des variables de personnalisation en utilisant une méthode valide, et de décrire la personnalisation de manière transparente et précise dans les essais cliniques et ainsi d'améliorer leur reproductibilité.

Mors clés : personnalisation, traitements non pharmacologiques, méthodes épidémiologiques, essais contrôlé randomisé, médecine de précision

Title: Personalizing non-pharmacological interventions in randomized controlled trials

Abstract:

Personalized medicine is a medical model in which decisions, practices and interventions are tailored to each patient's individual characteristics in order to optimize the treatment (timing, dose, nature...) and thus improve outcomes. Non-pharmacological interventions (e.g. physiotherapy, psychotherapy, behavioral interventions...) need to be personalized to take account of this individual variability. However, the development and the implementation of personalization in non-pharmacological interventions are poorly described or standardized.

As a first step, we conducted a systematic review of personalized non-pharmacological intervention protocols. This confirmed that the description of personalization was insufficient for the interventions to be reproducible and enabled us to develop a classification of the different personalization methods used in clinical trials.

Secondly, we focused on the development of personalized non-pharmacological interventions and on the identification of the variables on which personalization is based. Using the example of smoking cessation, we developed a 3-step method for identifying the personomic markers (e.g. psychosocial situation, personal preferences, beliefs, etc.) to be used to personalize a non-pharmacological intervention: 1/ identification of variables in the literature, 2/ prioritization of variables by doctors, then 3/ by patients.

Our research will enable to standardize the selection of the tailoring variables using a valid and reproducible method, and to describe personalization transparently and accurately in clinical trials, thereby improving their replicability.

Keywords : personalization, non-pharmacological treatments, epidemiological methods, randomized controlled trials, precision medicine

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord, le **Professeur Philippe Ravaud** pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour l'ensemble de ses commentaires, pour sa vision scientifique et l'approche de la recherche que nous avons partagée.

Je remercie le **Docteur Viet-Thi Tran** pour son co-encadrement, ses conseils judicieux, son implication et sa réactivité. Je n'oublierai pas nos réflexions, nos échanges et la rigueur méthodologique qu'il m'a transmise.

Je remercie la **Professeure Clarisse Dibao-Dina** et la **Professeure Alexandra Rouquette** d'avoir accepté d'être rapportrices de ce travail de thèse, pour leurs commentaires et pour l'intérêt qu'elles lui ont porté.

Je remercie la **Professeure Christelle Nguyen** de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je remercie tous les membres de l'**équipe METHODS** du CRESS qui m'ont accompagné et conseillé durant ces années de thèse : Isabelle Boutron, Raphaël, Astrid, Jules, Arthur, Théodora, Audrey...

Je remercie tous les membres du **Département de Médecine Générale** de l'Université Paris Cité pour m'avoir accompagné et répondu favorablement à toutes mes sollicitations : Stéphanie, Céline, Juliette, Christian, Serge, Henri, Philippe, Jean-Laurent, Marie, Olivier...

Merci à **mes parents**, de m'avoir encouragé, de m'avoir transmis leur rigueur au travail et l'envie d'aller au bout des choses.

Merci **Naty**, pour ta patience, ton soutien, pour toutes ces années à me supporter (dans tous les sens du terme) dans les longues journées et soirées de travail.

Merci **Chloé** et **Ayden**, de m'avoir forcé à me changer les idées, plus ou moins volontairement, et ainsi contribué à mon épanouissement.

Merci **Julie**, pour ton aide, tes commentaires et la gestion du cabinet (je devrais avoir un peu plus de dispo pour ne pas te laisser tout gérer !)

Merci à **Maureen, Agathe, Gaëlle, Raphaël, Alex, Mélo, Sophie, Jo** et les autres, avec qui j'ai tant partagé et qui m'ont entouré depuis des années.

LABORATOIRE D'ACCUEIL

Centre de Recherche Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS)

CRESS U1153, équipe METHODS : Méthodes en Évaluation Thérapeutique des Maladies Chroniques

Centre d'Épidémiologie Clinique
Hôpital Hôtel Dieu
1 place du parvis Notre Dame
75 004 Paris, France

PUBLICATIONS LIÉES À LA THESE

Articles publiés :

Malmartel A, Ravaud P, Ghosn L, Tran V.-T. A classification of methods used to personalize participative interventions revealed inadequate reporting in trial protocols *J Clin Epidemiol.* 2021 ;133:80-93

Malmartel A, Ravaud P, Tran V.-T. A methodological framework allows the identification of personomic markers to consider when designing personalized interventions: *J Clin Epidemiol.* 2023 ;159:235-245

Articles acceptés :

Articles soumis :

Malmartel A, Ravaud P, Tran V.-T. Discordances in patients' and physicians' perspectives on which contextual factors should be accounted for during smoking cessation *Family Practice*

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AP : Accord positif

CONSORT : *Consolidated Standards of Reporting Trials*

EBM : Médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*)

ECR : Essai contrôlé randomisé

HER-2: Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

HLA-B : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe B

ICC : Coefficient de corrélation intraclasse (*intra-class correlation*)

IQR : Ecart interquartile (*interquartile range*)

JAMA : *Journal of the American Medical Association*

JITAIs : *Just-in-Time Adaptive Interventions*

NEJM : *New England Journal of Medicine*

PCSK-9 : Pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9

RR : Risque relatif*

SD : écart-type (*standard deviation*)

SMART : *Sequential, multiple assignment, randomized trial*

SPIRIT : *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*

TIDieR : *Template for Intervention Description and Replication*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
1) La médecine personnalisée : définitions.....	12
2) Le développement de la médecine personnalisée	15
3) Les interventions non-pharmacologiques et leur personnalisation	19
4) La personnalisation dans les essais contrôlés randomisés	20
5) Problématique.....	23
OBJECTIF DE LA THESE	25
CHAPITRE 1 : METHODES DE PERSONNALISATION ET DEVELOPPEMENT DES ESSAIS PERSONNALISES	26
1) Justification de la recherche	26
2) Méthode.....	27
3) Résultats.....	30
4) Discussion.....	38
5) Article	41
CHAPITRE 2 : SELECTION DES VARIABLES DE PERSONNALISATION	62
1) Justification de la recherche	62
2) Méthodes	63
3) Résultats.....	64
4) Discussion.....	69
5) Articles.....	74
IMPLICATIONS	106
1) Principaux résultats.....	106
2) Développer des interventions non pharmacologiques personnalisées	107
3) Favoriser la reproductibilité des interventions la recherche.....	108
4) Personnalisation standardisée et non standardisée	111
PERSPECTIVES	116
CONCLUSION	118
BIBLIOGRAPHIE	119

Table des illustrations

Tableaux :

<u>Tableau 1</u> : Classification des composants de personnalisation dans les 109 protocoles inclus...	33
<u>Tableau 2</u> : Rôles des intervenants dans le développement des interventions non-pharmacologiques.....	36
<u>Tableau 3</u> : Accord entre les intervenants impliqués dans le développement de l'intervention et les intervenants impliqués en tant qu'opérateurs de la personnalisation de l'intervention	37
<u>Tableau 4</u> : Association entre les intervenants impliqués dans le développement de l'intervention et les 4 composantes de la personnalisation	37
<u>Tableau 5</u> : Proposition de tableau synthétique de la personnalisation.....	110

Figures :

<u>Figure 1</u> : Nombre de publications PubMed par an comprenant les termes "precision medicine AND cancer" et "personalised medicine OR personalized medicine.....	14
<u>Figure 2</u> : Comparaison des tailles d'effet en fonction de différentes combinaisons de facteurs de personnalisation	18
<u>Figure 3</u> : Qualité de la description des interventions rapportées dans chaque intervention incluse dans des revues systématiques d'interventions non-pharmacologiques	22
<u>Figure 4</u> : Implémentation et reproductibilité des composants de personnalisation dans les 109 protocoles inclus selon le type de traitement	34
<u>Figure 5</u> : Capacité des marqueurs personomiques selon la perception des médecins et des patients	67
<u>Figure 6</u> : Pertinence des marqueurs personomiques selon l'expérience clinique des médecins et les préférences des patients	68
<u>Figure 7</u> : Participation liée à l'utilisation de la JITAI pour les patients et les professionnels de santé.....	114

INTRODUCTION

Avec l'évolution des méthodes scientifiques et des connaissances techniques, la médecine devient de plus en plus précise. Le concept de médecine de précision ou médecine personnalisée a émergé pour prendre en compte les nouvelles prises en charge tournées vers le patient. En effet, chaque patient a des caractéristiques qui peuvent influencer sur sa maladie et modifier sa prise en charge.

Le développement de traitements, pharmacologiques ou non pharmacologique requiert de prendre en compte cette variabilité individuelle. En ce qui concerne les traitements pharmacologiques, il est fréquent de cibler une molécule ou un récepteur pour mettre en place un traitement spécifique. Un patient atteint d'une hypercholestérolémie familiale pourra être traité par un inhibiteur de PCSK-9, protéine identifiée dans l'hypercholestérolémie familiale. En ce qui concerne les traitements non pharmacologiques, il est souvent nécessaire de prendre en compte des facteurs dit « personomiques » (« *personomics* ») qui correspondent par exemple, aux habitudes de vie, à l'environnement et aux préférences du patient. Ainsi, les méthodes de personnalisation de ces interventions sont moins codifiées et moins étudiées.

L'objectif du premier projet de cette thèse était donc de développer une classification des méthodes de personnalisation utilisables dans les interventions non pharmacologiques. Dans un second projet, nous avons étudié si les éléments concernant le développement d'une intervention participative personnalisée étaient adaptés à la mise en place de la personnalisation. Enfin, dans un troisième projet, nous proposons une méthode pour sélectionner les variables de personnalisation issues de la personomique à utiliser dans une intervention non pharmacologique.

1) La médecine personnalisée : définitions

Les années 1990 ont été marquées par la rationalisation de la médecine avec le développement de l'*Evidence Based Medicine* (EBM) (Guyatt et al., 1992; D. L. Sackett et al., 1996). Elle se définit comme étant « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données probantes actuelles dans la prise de décisions concernant les soins aux patients individuels » (D. L. Sackett et al., 1996). Bien que l'EBM ait initialement été développée selon un concept pédagogique pour améliorer la formation et la pratique de la médecine, elle est devenue un mouvement visant à rationaliser les soins en intégrant les données de la science dans la pratique médicale. Cela s'est inscrit dans le même temps que le développement et l'amélioration des méthodes employées dans les essais cliniques. Ainsi, la pratique des médecins a pu être plus pertinente, plus harmonisée entre les différents praticiens, en utilisant des traitements éprouvés et en limitant ceux dont le bénéfice était incertain (Laue et al., 2016; Ziegelstein, 2018).

Dans la démarche scientifique actuelle, les essais cliniques randomisés rapportent généralement les avantages et les inconvénients globaux d'une moyenne de patients avec des caractéristiques standardisées sans explorer la variabilité de l'effet du traitement entre les individus, ce qui favorise une approche « *one size fits all* » (Ziegelstein, 2017a). Ensuite, des recommandations prise en charge tirées de ces essais s'appliquant à des catégories de patients sont produites pour s'implémenter dans les pratiques des médecins et permettre une certaine standardisation assurant la qualité des prises en charge (Castel & Robelet, 2009).

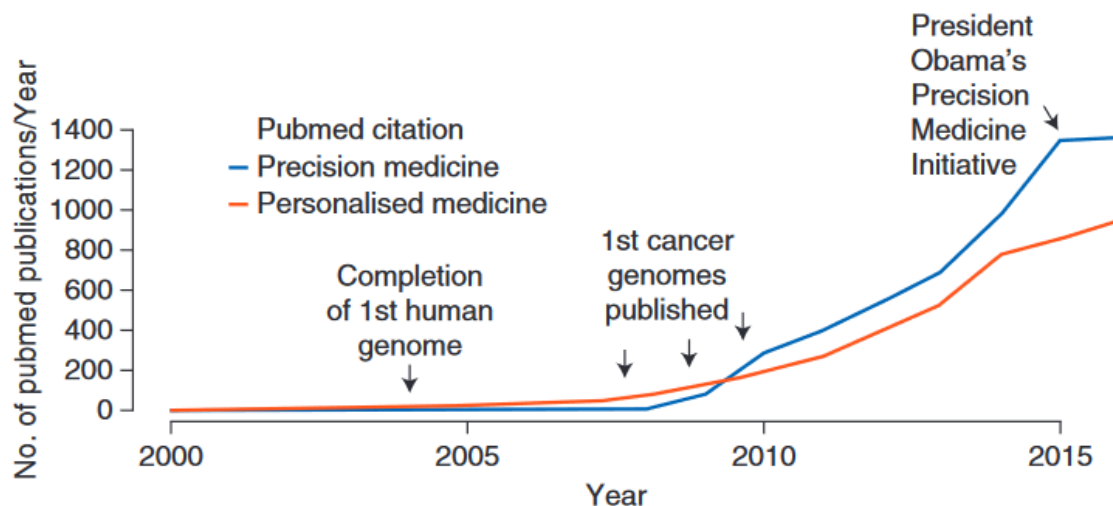
Depuis le début des années 2010, les médecins ont essayé de développer une médecine personnalisée pour changer du modèle « *one size fits all* », une même médecine pour tous (Ashley, 2015). Complémentaire de l'approche EBM, la médecine personnalisée est un modèle médical dans lequel les décisions, pratiques, interventions et/ou produits médicaux sont adaptés

aux caractéristiques individuelles de chaque patient. (Academy of Medical Sciences. et al., 2015; Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease; National Research Council., 2011). Cette personnalisation des interventions vise à optimiser le traitement (moment, dose, nature, etc.) pour tenir compte de l'hétérogénéité potentielle des effets du traitement selon les individus et améliorer ainsi l'efficacité thérapeutique (Jameson & Longo, 2015; Janiaud et al., 2019; Kent et al., 2020).

Il existe une grande variabilité dans les termes et les définitions en rapport avec la médecine personnalisée. Les termes de « médecine de précision », « médecine personnalisée » et « médecine individualisée » ont été utilisés pour décrire la personnalisation des interventions (Schleidgen et al., 2013). Dans la plupart des cas, ils sont interchangeables et font référence à la même notion (Jameson & Longo, 2015; President's Council of Advisors on Science and Technology., 2008). Le terme de « médecine de précision » est devenu plus utilisé que celui de « médecine personnalisée » depuis 2010 suite à la découverte des premiers génomes de cancers et semble plus particulièrement adapté aux traitements ciblés en oncologie (Figure 1) (Yates et al., 2018). Plus rarement, des auteurs utilisent les termes de médecine individualisée pour souligner le fait que les soins sont adaptés pour une personne en particulier (Topol, 2014). Cependant, d'après le National Research Council, la médecine personnalisée ne vise pas à développer des traitements pour chaque individu mais plutôt à classer les individus en sous-catégorie de patients qui diffèrent dans leur sensibilité à une maladie particulière ou dans leur réponse à un traitement spécifique (Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease; National Research Council., 2011). Le concept de médecine personnalisée peut ainsi se rapprocher d'une médecine stratifiée, permettant la mise en place de traitements adaptés pour des sous-catégories de patients plutôt qu'au niveau de chaque individu (Yates et al., 2018). Cette notion serait plus proche de ce qui est réalisé en pratique (Smith, 2012) et a été reprise dans une définition de médecine personnalisée élaborée suite à une revue

systematique de la littérature : la médecine personnalisée peut être définie comme l'ensemble des stratégies de prise en charge visant à « améliorer la stratification et la planification des soins de santé en utilisant des caractéristiques personnelles du patient » (Schleiden et al., 2013).

Figure 1: Nombre de publications PubMed par an comprenant les termes "precision medicine AND cancer" et "personalised medicine OR personalized medicine (Yates et al., 2018).



Dans ce travail, nous utiliserons le terme de « médecine personnalisée ». En effet, ce terme conserve un sens « général » de la personnalisation. Il n'oriente pas vers un type pathologie (oncologique ou non-oncologique), un type de traitement (médicamenteux ou non médicamenteux) ou un type de caractéristique (génomique, biologique, phénotypique ou psycho-sociales). Ainsi, il est adapté à l'étude de la personnalisation d'intervention non-pharmacologiques qui repose essentiellement sur des caractéristiques cliniques comme nous le verrons.

2) Le développement de la médecine personnalisée

La production de données provenant d'essais contrôlés randomisés a permis le développement de la médecine fondée sur les preuves, qui permet de produire des directives de pratique clinique différentes selon les « types » de patients. Les soins indiqués pour un patient se sont donc basés sur les résultats concernant des groupes d'individus aux caractéristiques similaires qui présentent un état de santé similaire à un stade de progression similaire dans les essais cliniques (Ziegelstein, 2017a). Les traitements ont donc été individualisés selon l'appartenance des patients à des sous-groupes ayant des caractéristiques similaires. Puis le développement de bases de données à grande échelle comme le séquençage du génome humain, de méthodes pour caractériser les patients comme la protéomique, la métabolomique et la génomique, et d'outils informatiques pour analyser des données ont permis le développement de la médecine personnalisée en affinant les caractéristiques ciblées par les traitements (Collins & Varmus, 2015).

Cette médecine personnalisée vise à mettre en œuvre des traitements appropriés plus précocement et d'optimiser les traitements en évitant d'exposer les patients à des traitements inutiles, et en améliorant l'efficacité des interventions (Beck et al., 2010; Jameson & Longo, 2015). Ainsi, l'existence d'une surexpression de HER2 dans le cancer du sein est devenue une indication à l'ajout d'un traitement par anticorps monoclonal anti-HER2, permettant ainsi une réduction du risque de progression de 49% et une réduction de la mortalité de 20% (Slamon et al., 2001). Dans le sevrage tabagique, une prise en charge personnalisée selon le stade motivationnel est plus efficace pour obtenir un sevrage prolongé qu'une intervention standardisée (Prochaska et al., 1993). Une revue systématique concernant les patients atteints de maladies chroniques a mis en évidence que des interventions comportementales personnalisées telles que les consultations d'entretien motivationnel ou les applications

mobiles permettaient d'améliorer l'observance thérapeutique des patients (Kreyenbuhl et al., 2016). Enfin, pour limiter l'utilisation de traitements potentiellement risqués, la recherche de prédispositions génétiques telles que l'allèle HLA-B*5801 avant un traitement par allopurinol dans les populations asiatiques permet de ne pas les exposer à un risque élevé de réactions cutanées sévères (Ke et al., 2017).

Néanmoins, les interventions personnalisées testées dans essais cliniques n'améliorent pas toujours le taux de succès des interventions. En effet, une revue de littérature publiée en 2002 trouvait qu'une intervention personnalisée était plus efficace qu'une intervention standardisée dans 50% des études et aussi efficace dans les autres études (Ryan & Lauver, 2002). Dans le cas du sevrage tabagique par exemple, une revue systématique de la Cochrane montre que les patients recevant une intervention personnalisée étaient plus fréquemment sevrés que ceux recevant une intervention standardisée non-active de type fiche d'information ou soins courant (risque relatif de succès du sevrage : 1,15 ; intervalle de confiance à 95% : [1,01 – 1,30])(Taylor et al., 2017). Cependant, lorsque l'on s'intéresse à des interventions interactives personnalisées et non personnalisées, les interventions personnalisées n'amélioraient pas significativement le taux de sevrage tabagique par rapport aux interventions non personnalisées (RR= 1,10 ; IC95% [0,99-1,22]). D'un point de vue plus global, les interventions personnalisées ont un effet variable, allant de faible à modéré en comparaison avec des interventions non personnalisées ou l'absence d'intervention (Baker et al., 2015). Une des hypothèses avancées pour expliquer cette hétérogénéité de résultats est que certaines peuvent peut-être échouer parce qu'elles ne répondent pas aux besoins ou aux préférences des individus en matière de soins, ce qui peut contribuer à la non-observance et à l'échec thérapeutique (Beck et al., 2010).

En effet, le patient nécessite une prise en charge globale et ses besoins de personnalisation sont multifactoriels. La personnalisation a initialement reposé sur des caractéristiques biologiques individuelles des patients que l'on appelle les « -omiques ». La génomique, la métabolomique,

l'épigénomique, la protéomique, la pharmacogénomique, la transcriptomique, la microbiomique et un certain nombre d'autres -omiques définissent une partie de l'identité biologique du patient et peuvent être utilisées pour personnaliser les traitements (Hoosien & Elshazly, 2017; Jameson & Longo, 2015; Ziegelstein, 2015). Les caractéristiques psychosociales de la personne comme les préférences et les circonstances de vies des individus peuvent également être utilisées pour personnaliser une intervention et constituent la « personomique » (Hoosien & Elshazly, 2017; Jameson & Longo, 2015; Ziegelstein, 2015). Ces caractéristiques personomiques représentent leur situation psychosociale unique, leurs préférences personnelles, leurs croyances en matière de santé, leurs réseaux de soutien social et leurs ressources financières. Elles ont un impact sur la susceptibilité de l'individu à la maladie, sur le phénotype et sur la manière dont l'individu atteint de la maladie répondra au traitement. (Ziegelstein, 2015, 2018). La prise en compte de ces différents aspects de la personne lors des interventions peut permettre d'améliorer l'efficacité des interventions. En effet, dans une revue systématique d'interventions personnalisées, l'utilisation cumulée de plusieurs facteurs différents, notamment comportementaux, motivationnels et socio-démographiques semblait améliorer la taille d'effet obtenue comme illustré dans la figure 2 (Noar et al., 2007).

Ainsi, une fois que les informations pharmacogénomiques ont permis de sélectionner le meilleur traitement à la bonne dose pour un patient présentant des caractéristiques spécifiques, ce traitement ne pourra être efficace que : si le patient peut se le permettre d'un point de vue financier, s'il est adapté à ses contraintes quotidiennes et si l'adhésion au traitement n'est pas affectée par les préoccupations relatives aux effets secondaires potentiels (Ziegelstein, 2017b).

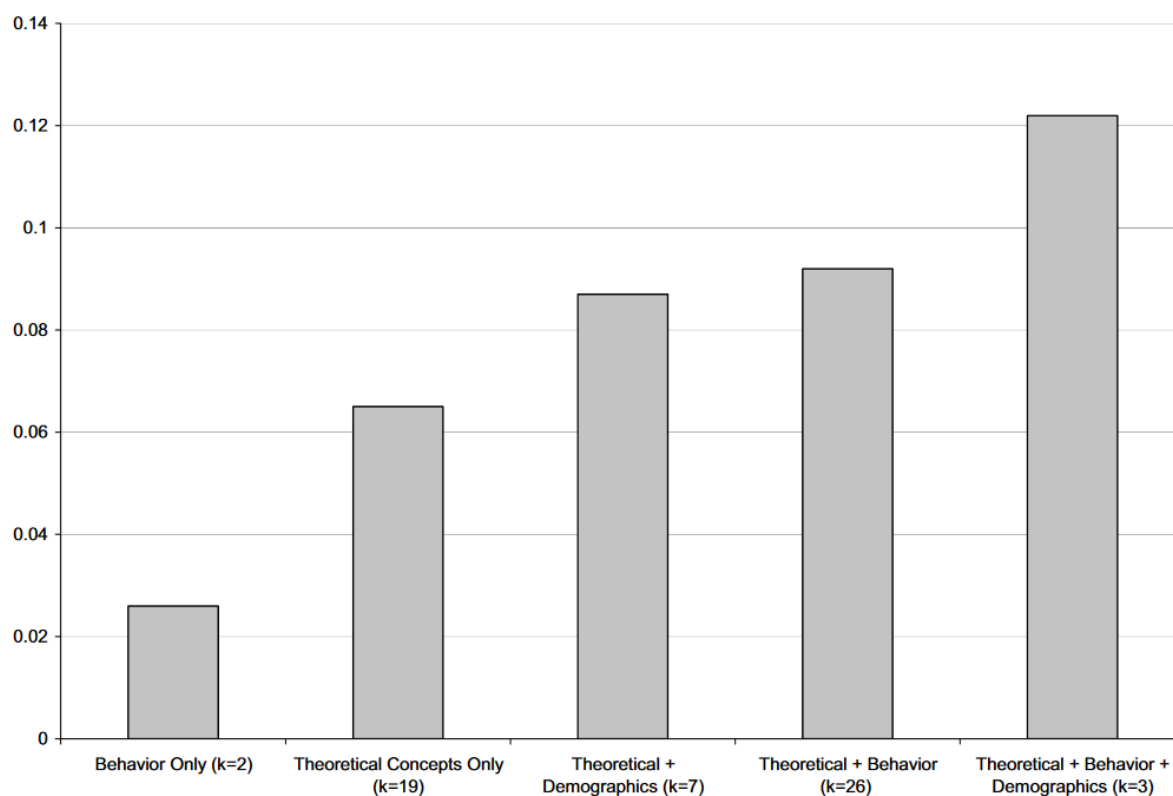


Figure 2: Comparaison des tailles d'effet en fonction de différentes combinaisons de facteurs de personnalisation (Noar et al., 2007)

Le Conseil national de recherche américain considère qu'il existe un système d'information global qui comprend l'ensemble des informations permettant de connaître la maladie du patient, en prenant en compte les données de la recherche biomédicale et celles de la pratique clinique (Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease; National Research Council., 2011). Ces données s'intègrent dans un référentiel qui relie différents de niveaux de données : données génétiques et moléculaires, des antécédents médicaux, des données sur l'environnement social et physique, et des résultats de santé qui seront propres à chaque patient pour permettre une prise en charge personnalisée. Cette vision globale de la personnalisation, requérant à la fois les caractéristiques biologiques du patients et les éléments permettant de le

reconnaitre comme un individu unique dans son contexte, permettrait d'atteindre réellement l'objectif de réaliser une médecine personnalisée efficiente (Ziegelstein, 2018).

3) Les interventions non-pharmacologiques et leur personnalisation

Les traitements non-pharmacologiques regroupent la kinésithérapie, l'éducation, la psychothérapie, les interventions comportementales, la chirurgie, les procédures techniques, les dispositifs médicaux et les médecines complémentaires et alternatives (Boutron et al., 2007, 2008). Ils semblent avoir été omis des études sur la médecine de précision, car la plupart des essais sur la médecine personnalisée concernent l'utilisation de la génomique pour des interventions médicamenteuses (P. P. Glasziou, 2009; Jameson & Longo, 2015). En effet, l'approche mécaniste utilisée pour personnaliser le traitement dans la plupart des autres « omiques » (par exemple, le traitement d'une patiente atteinte d'un cancer du sein exprimant HER2 personnalisé par l'ajout d'un traitement par anticorps monoclonal anti-HER2) ne peut pas être utilisée de façon simple pour les traitements non pharmacologiques. Il y a, cependant, une réelle nécessité de développer la personnalisation dans ce type d'intervention.

Premièrement, les interventions non pharmacologiques sont efficaces pour améliorer l'état de santé des patients atteints de maladies chroniques. Par exemple, adopter un régime méditerranéen permet de réduire de 25% à 30% le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire (Delgado-Lista et al., 2022; Estruch et al., 2018). Chez les patients insuffisants cardiaque, la réhabilitation cardiologique réduit les hospitalisations à court terme et pourrait améliorer la mortalité à long terme (Long et al., 2019). Le sevrage tabagique ou la perte de poids seraient plus efficaces que des actions médicamenteuses pour améliorer l'espérance de vie (P. Glasziou & The Royal Australian College of General Practitioner, 2013; Taksler et al., 2013, 2021). Enfin, un article

incluant des revues systématiques comparant l'efficacité de l'exercice physique par rapport à des traitements médicamenteux a montré que l'activité physique réduisait davantage la mortalité que les anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires chez les patients avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (Naci & Ioannidis, 2013).

Deuxièmement, des études ont étayé les bénéfices de la personnalisation de ces interventions sur l'amélioration de la qualité des soins, de la prise en charge thérapeutique et de la réalisation de soins centrés sur le patient (Granja et al., 2018). Dans le sevrage tabagique la personnalisation permet d'améliorer l'initiation, l'acceptabilité, l'adhésion et l'effet post-intervention. (Belisario et al., 2012; Morgan et al., 1996; Prochaska et al., 1993). Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, des interventions personnalisées permettait d'améliorer la connaissance des patients, l'observance et ainsi, diminuer les décompensations cardiaques, la mortalité et les coûts de prise en charge (Belardinelli et al., 2012; Sohn et al., 2012).

4) La personnalisation dans les essais contrôlés randomisés

Les essais cliniques doivent pouvoir prendre en compte de nombreuses variables pour estimer les avantages et les risques individualisés. La personnalisation de ces interventions peut se faire selon le type de pathologie, les comorbidités, les capacités du patient ou ses préférences (Hoffmann et al., 2016; Kent et al., 2020; Rothwell et al., 2005). Cependant, pour être réalisées de façon homogène et être reproductibles, les interventions personnalisées doivent être décrites suffisamment et de façon standardisée. En effet, les rapports d'études incomplets ou inutilisables rendent les études non reproductibles contribuent au gaspillage de la recherche (P. Glasziou et al., 2014).

À ces fins, certains auteurs proposent de décrire de façon plus développée les interventions dans des documents supplémentaires fournis avec les articles publiés, et d'améliorer la qualité des rapports en utilisant des lignes directrices de publication (Michie et al., 2009).

Le *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) Statement* décrit les informations qui doivent être présente dans un protocole d'essai contrôlé randomisé pour permettre la reproduction de l'intervention. L'item 11b requiert que soient décrits « *les critères d'interruption ou de modification des interventions allouées à un participant donné à l'essai (par exemple, modification de la dose de médicament en réponse à des effets néfastes, à la demande du participant ou à l'amélioration/aggravation de la maladie)* » (Chan et al., 2013). Ainsi, il est recommandé de décrire ce qui correspond à des variables sur lesquelles reposent la personnalisation de l'intervention.

Le *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement* concerne la description des interventions dans les essais et comporte une extension concernant spécifiquement les interventions non pharmacologiques (Boutron et al., 2017). L'item 5a aborde la description de l'intervention et sa personnalisation : « *description des différentes composantes des interventions et, le cas échéant, description de la procédure de personnalisation des interventions aux participants individuels* ». Ainsi, le détail des éléments devant figurer dans une description de « *procédure de personnalisation* » n'est pas abordé, mais la notion qui s'y rattache semble correspondre à un algorithme de personnalisation.

Enfin, la liste *Template for Intervention Description and Replication (TIDieR)* a été spécifiquement élaborée pour améliorer la qualité des rapports sur les interventions dans les essais et permettre leur réplique (Hoffmann et al., 2014). L'item 9 est entièrement dédié à la personnalisation et requiert que les auteurs d'expliquent quoi, pourquoi, quand et comment l'intervention est personnalisée : « *Item 9. Personnalisation : Si l'intervention était prévue pour être personnalisée, titrée ou adaptée, décrire quoi, pourquoi, quand et comment* ». Il s'agit de la liste la plus précise concernant les éléments requis pour décrire et ensuite reproduire la

personnalisation d'une intervention. Ces éléments, abordés brièvement dans les autres checklists, correspondent à la description des différents points de décision, des variables utilisées pour décider de la personnalisation, des règles de personnalisation et de la nature de la personnalisation ultérieure.

Malgré ces propositions pour améliorer la description des interventions, plusieurs auteurs retrouvent que la personnalisation des interventions non-pharmacologiques reste insuffisamment décrite dans les méthodes des essais cliniques (Gallois et al., 2017; Hoffmann et al., 2013). Ceci a été confirmé par une revue systématique retrouvant que la personnalisation était rapportée de façon inadéquate dans plus de 80% des rapports d'essais cliniques d'interventions non pharmacologiques en se basant sur l'item 9 de la checklist TIDieR (Hoffmann et al., 2015).

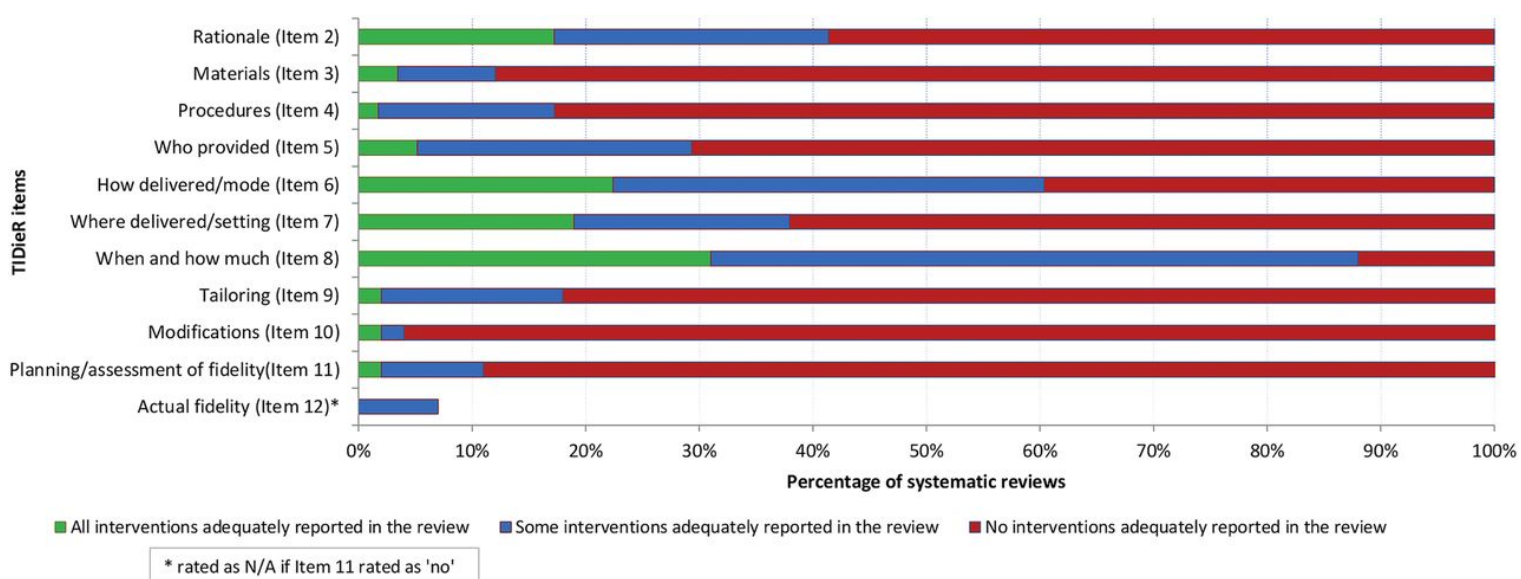


Figure 3 : Qualité de la description des interventions rapportées dans chaque intervention incluse dans des revues systématiques d'interventions non-pharmacologiques (Hoffmann et al., 2015)

Quelques auteurs ont proposé des outils pour standardiser la façon de laquelle la personnalisation pouvait être mise en place dans des types d'étude précis. Ainsi, Lei et al. et Nahum-Shani et al. ont décrit les 4 composantes nécessaires pour effectuer une personnalisation

dans un Sequential Multiple Assignment Randomized Trial (SMART) et pour les Just-in-time adaptive interventions (JITAI) : les règles de décision, les moment de décision, les variables de personnalisation et les options de l'intervention (Lei et al., 2012; Nahum-Shani et al., 2018). Ces éléments permettent en effet de répondre aux questions sur la personnalisation requis dans la checklist TIDieR. Cependant, ils ont été élaborés dans le cadre de types d'études spécifiques. De plus, ils correspondent à des catégories larges qui ne présentent pas aux chercheurs les options de personnalisation pouvant s'intégrer dans chaque composant et qui permettraient de mieux décrire la personnalisation.

5) Problématique

Il y a donc une discordance majeure entre, d'une part, la volonté des chercheurs, des cliniciens et des auteurs de recommandations de tendre vers une médecine personnalisée, et d'autre part, les données de la science sur lesquels ils s'appuient qui ne mettent en valeur ni personnalisation dans les interventions non pharmacologiques, ni la reproductibilité la personnalisation de l'intervention quand elle est réalisée.

Les enjeux de la qualité de ces essais résident ensuite dans l'application des interventions à la pratique clinique. Pour améliorer cette applicabilité, plusieurs difficultés sont à surmonter dès le développement de l'étude. Il nécessaire que la personnalisation soit établie sur des variables de personnalisation pertinentes et utilisables en pratique clinique (Beck et al., 2010). Une des propositions faites pour améliorer leur pertinence est d'inclure des patients dans les stades précoces de la recherche pour permettre de prendre en considération leur point de vue sur l'intervention et la façon dont elle sera personnalisée (Concannon et al., 2012). De plus, les variables de personnalisation potentielles peuvent être trop nombreuses et il est difficile de faire une sélection à utiliser dans les essais. Certains auteurs utilisent des résultats les plus

significatifs retrouvés dans d'autres études, et d'autres celles déjà utilisées par des cliniciens pourrait permettre de se baser sur ce qui est déjà effectué, assurant la faisabilité de la personnalisation de l'intervention (Beck et al., 2010).

OBJECTIF DE LA THESE

L'objectif de cette thèse est de développer des méthodes permettant de standardiser le développement et la mise en place d'interventions personnalisées non pharmacologiques dans les essais randomisés.

Dans un premier travail, nous avons cherché à développer une classification des méthodes utilisées pour personnaliser les interventions participatives dans les essais contrôlés randomisés (ECR).

Ensuite, dans un travail ancillaire du premier, nous nous sommes intéressés aux éléments concernant le développement d'une intervention participative personnalisée et avons étudié s'ils étaient adaptés à la mise en place de la personnalisation dans les protocoles d'ECR.

Enfin, nous avons développé une méthode pour identifier les marqueurs personomiques qui devraient être pris en compte lors de la conception ou de la mise en œuvre d'interventions personnalisées, avec l'exemple du sevrage tabagique.

CHAPITRE 1 : Méthodes de personnalisation et développement des essais personnalisés

1) Justification de la recherche

La description des méthodes de personnalisation dans les rapports d'étude et les protocoles est essentielle pour assurer la réplication des interventions (Michie et al., 2009; Open Science Collaboration, 2015). Pourtant, dans la dernière version du Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement, de la Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) checklist et de la Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist, les composantes à rapporter pour décrire la personnalisation des interventions ne sont pas clairement définies (Boutron et al., 2017; Chan et al., 2013; Hoffmann et al., 2014; Turner, Shamseer, Altman, Schulz, et al., 2012)

Par exemple, le point 9 de la liste de contrôle TIDieR indique seulement que les auteurs doivent expliquer «*si l'intervention était prévue pour être personnalisée, titrée ou adaptée, alors décrivez quoi, pourquoi, quand et comment* ». Par conséquent, il est possible de s'attendre à ce que la personnalisation des interventions soit mal décrite dans les méthodes des essais cliniques publiés. En effet, dans une étude évaluant 568 essais d'interventions non pharmacologiques, 83% ne décrivaient pas les composantes liées à la personnalisation ou à l'adaptation (Hoffmann et al., 2015). Bien que cette étude ne se soit pas concentrée sur les essais évaluant des interventions personnalisées, ce chiffre semblait faible compte tenu de l'importance de la personnalisation dans les interventions non pharmacologiques (P. Glasziou et al., 2008; Rochon et al., 2018)

Cette étude avait pour objectif de décrire les méthodes utilisées pour personnaliser les interventions non pharmacologiques, en s'intéressant aux interventions participatives dans les

protocoles d'essais cliniques randomisés, afin de classer ces méthodes et de faciliter la description du processus de personnalisation.

De façon ancillaire, nous avons aussi pour objectif d'étudier le développement des interventions non pharmacologiques et l'implication des différents intervenants (professionnels de santé et patients) dans le développement de l'intervention et dans la personnalisation de l'intervention.

2) Méthode

Nous avons analysé les méthodes utilisées pour personnaliser les interventions participatives dans une revue systématique de protocoles d'essais cliniques et avons développé une classification de ces méthodes. Ensuite, nous avons utilisé la classification développée pour évaluer la qualité du compte-rendu des interventions dans les protocoles, et si la personnalisation des interventions était suffisamment bien décrite pour permettre la réplique.

a) Critères d'éligibilité

Nous avons inclus les protocoles d'essais cliniques randomisés (ECR) évaluant des interventions participatives (la kinésithérapie, l'éducation, la psychothérapie, les interventions comportementales, les médecines complémentaires et les dispositifs impliquant une collaboration entre les participants et les prestataires de soins) qui concernaient des patients adultes (Boutron et al., 2007, 2008). Nous avons exclu les essais portant sur des individus en bonne santé, des interventions concernant d'autres dispositifs, la chirurgie et les procédures techniques. Nous avons choisi d'étudier les protocoles car la description des méthodes est plus complète dans les protocoles que dans les articles publiés. (Mhaskar et al., 2012; Soares et al., 2004).

b) Stratégie de recherche et extraction des données

Nous avons sélectionné des protocoles d'ECR publiés ou enregistrés entre le 1er juin 2018 et le 31 mai 2019. Nous avons recherché 1) les protocoles publiés sous forme d'articles de journaux grâce à une recherche PubMed en utilisant des termes “personaliz* OR personalis* OR custom* OR tailor*” , 2) les protocoles fournis avec les études enregistrées dans ClinicalTrials.gov, 3) les protocoles fournis en tant que matériel supplémentaire dans les articles publiés dans le Journal of the American Medical Association (JAMA) et le New England Journal of Medicine (NEJM) qui ont été retrouvés par une recherche PubMed d'ECR dans ces revues, à l'exclusion de ceux portant sur la chirurgie et les traitements médicamenteux. L'extraction des données a été réalisée par deux chercheurs de façon indépendante en utilisant un formulaire d'extraction standardisé. Les désaccords étaient résolus par discussion jusqu'à obtention d'un consensus.

Le formulaire d'extraction a été développé par deux chercheurs et testé par un chercheur sur une dizaine de protocoles avant le début de l'étude. Il comprenait des items portant sur 1) les caractéristiques des études et 2) les méthodes utilisées pour personnaliser les interventions en se basant sur les éléments de personnalisation présents dans les recommandations du CONSORT Statement for non-pharmacological treatments (Boutron et al., 2017), du SPIRIT statement (Chan et al., 2013), de la TIDieR checklist (Hoffmann et al., 2014), du Consensus on Exercise Reporting Template (Slade, Dionne, et al., 2016) et de Lei et al. (Lei et al., 2012) (Appendix 4 de l'article ci-après).

c) Classification et description des méthodes de personnalisation

La classification s'est inspirée des quatre composants de base décrits dans la checklist TIDieR (Hoffmann et al., 2014):

- (1) les points de décision de la personnalisation : les moments où toute personnalisation de l'intervention se produit (« quand l'intervention est personnalisée »),
- (2) les variables de personnalisation : toutes les caractéristiques et variables qui peuvent être utilisées pour déterminer la personnalisation de l'intervention (« sur quoi l'intervention est personnalisée »),
- (3) les règles de décision de la personnalisation : les éléments qui décrivent comment opérationnaliser la personnalisation en spécifiant différentes options (« pourquoi, comment et par qui l'intervention est personnalisée ») et,
- (4) la nature de la personnalisation ultérieure : les différentes options ou composantes de l'intervention qui peuvent être utilisées pour personnaliser l'intervention (« ce qui est personnalisé dans l'intervention »).

Pour chacun des quatre composants de base de la liste TIDieR, des groupes homogènes de méthodes (ci-après appelés sous-composants) distincts et exclusifs ont été créés et des définitions précises pour chacune de ces sous-composantes ont été élaborées.

Enfin, la description des interventions dans les protocoles a été étudiée à la lumière de la classification précédemment élaborée, afin de déterminer dans quelle mesure elle était suffisamment décrite pour permettre la réplique.

d) Développement des interventions non pharmacologiques

De façon ancillaire, nous nous sommes intéressés à l'implication des intervenants de ces interventions (professionnels de santé et patients) dans les étapes de développement des traitements non pharmacologiques en ce qui concerne la mise en œuvre de la personnalisation. Ainsi, nous avons recueillis dans cette revue systématique des données sur 1/ le niveau de preuve sur lequel l'intervention est basée, 2/ la disponibilité d'études pilotes, 3/ la nature et le nombre d'intervenants impliqués dans le développement, 4/ le rôle des intervenants dans le

processus de développement, 5/ la nature des intervenants impliqués dans la personnalisation de l'intervention.

Nous avons d'abord étudié si les intervenants étaient impliqués dans le développement de l'intervention et quels étaient les différents types d'intervenants (patients, médecins, personnel paramédical...) Puis, nous avons examiné si les rôles des intervenants dans le développement de l'intervention étaient décrits et quels étaient les différents rôles (rédaction de l'intervention, retour d'information...).

Ensuite, des analyses de concordance entre la nature des personnes impliquées dans le développement de l'intervention (c'est-à-dire les développeurs) et celles impliquées dans la personnalisation de l'intervention (c'est-à-dire les opérateurs) ont été menées pour évaluer si les intervenants impliqués dans la personnalisation étaient représentés dans le développement de l'intervention. Nous avons calculé l'accord positif (AP) avec la formule suivante : $AP = \frac{2a}{2a+b+c}$, en considérant un tableau deux par deux avec quatre cellules (a, b, c et d) comme le résultat des rapports des opérateurs et des développeurs (Cicchetti & Feinstein, 1990). Enfin, nous avons évalué l'association entre l'implication déclarée des patients d'une part, et des soignants d'autre part, avec les méthodes de personnalisation mises en œuvre dans chaque protocole à l'aide de régressions logistiques simples.

3) Résultats

a) Caractéristiques des protocoles inclus

Notre recherche a permis d'examiner 487 protocoles, dont 125 correspondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, 16 protocoles ont été exclus car ils ne décrivaient pas d'interventions personnalisées. Nous avons donc inclus 109 protocoles d'interventions personnalisées. Les protocoles concernaient principalement des interventions comportementales à 54,1%, 29%

décrivaient l'évaluation d'interventions multi-composantes et les essais étaient majoritairement dans le domaine de la psychiatrie (20%).

b) Classification des méthodes de personnalisation

Nous avons complété les quatre composantes principales utilisées de TiDieR pour décrire les interventions personnalisées par de nouvelles sous-composantes spécifiques et exclusives. Nous détaillons ci-dessous les composantes et sous-composantes de la nouvelle classification.

Les **points de décision** font référence au moment de la personnalisation. Elle peut avoir lieu au départ, pendant l'intervention (à des moments programmés ou non), ou aux deux moments. La personnalisation à la base implique une personnalisation effectuée avant le début de l'intervention. La personnalisation à des moments programmés implique toute modification de l'intervention qui se produit après le début de l'intervention à des moments pré-spécifiés dans le protocole. La personnalisation à des moments non programmés implique une personnalisation qui peut avoir lieu à tout moment pendant l'étude.

Les **variables de personnalisation** font référence aux éléments qui sont utilisés pour déterminer la personnalisation de l'intervention. Les caractéristiques des patients correspondent aux caractéristiques sociodémographiques, cliniques, comportementales, aux capacités du patient et aux caractéristiques de la maladie. Les préférences du patient correspondent à toute référence au désir du patient de personnaliser l'intervention. Les variables extrinsèques correspondent aux variables utilisées pour la personnalisation qui ne sont pas liées aux caractéristiques ou aux préférences du patient.

Les **règles de décision** pour la personnalisation décrivent comment opérationnaliser la personnalisation sur la base des variables de personnalisation. La personnalisation pilotée par un algorithme correspond à une personnalisation dépendant d'un algorithme conduisant à une standardisation de la personnalisation en fonction des variables utilisées. La personnalisation

pilotée par un opérateur correspond aux règles de personnalisation décidées par une personne humaine sans suivre un algorithme prédéfini. Il convient de noter que la personnalisation pilotée par le patient correspond à un cas particulier de personnalisation pilotée par l'opérateur, dans lequel les patients sont responsables de la personnalisation de l'intervention.

La **nature de la personnalisation** ultérieure correspond aux différentes options d'intervention qui peuvent être mises en œuvre à un point de décision selon les règles de décision. Un changement de contenu de l'intervention correspond à des modifications du contenu de l'intervention, telles que les informations fournies lors d'un entretien ou dans des messages, le type d'exercice physique proposé, la méthode de psychothérapie, le contenu des ateliers ou des modules, et les déclencheurs pour inciter les changements de comportement. La modification du mode d'exécution de l'intervention correspond à toute modification concernant le contexte de l'intervention qui n'implique pas son contenu. Elle comprend des modifications du mode de communication (par exemple, courriel, appel téléphonique, face à face), de la présentation de l'information (texte, vidéo...). La modification de l'intensité ou de la fréquence de l'intervention correspond à toute augmentation ou diminution de la dose, de la durée ou du rythme d'une composante de l'intervention. L'ajout ou l'arrêt de parties de l'intervention correspond à des modifications partielles de l'intervention qui peuvent être mises en œuvre ou supprimées séparément en fonction des variables et des constructions d'adaptation.

Dans 103 (94,5%) protocoles, la description d'au moins une composante ou sous-composante de la classification présentée ci-dessus n'était pas suffisamment détaillée pour permettre la réplique. Parmi les 835 composantes et sous-composantes extraites, 308 (36,5%) ont été considérées comme insuffisamment précises pour permettre la réplique.

Tableau 1: Classification des composants de personnalisation dans les 109 protocoles inclus

Composants de la personnalisation dans les protocoles inclus (n=109)	n (%)
<u>Points de décision de la personnalisation*</u> :	
Nombre de type de points de décision dans les protocoles, <i>moyenne (écart-type)</i>	1.7 (0.69)
- Personnalisation au début de l'intervention	70 (64.2)
- Personnalisation à des moments programmés	92 (84.4)
- Personnalisation à des moments non programmés	28 (25.7)
<u>Variables de personnalisation*</u> :	
Nombre de type de variables dans les protocoles, <i>moyenne (écart-type)</i>	1.9 (0.63)
- Caractéristiques des patients	103 (94.5)
o Caractéristiques socio-démographiques ^a	52 (47.7)
o Caractéristiques cliniques ^b	57 (52.3)
o Caractéristiques de la maladie ^c	66 (60.6)
o Efficacité des traitements reçus	71 (65.1)
- Préférences des patients	87 (79.8)
- Variables extrinsèques	21 (19.3)
o Lieu de soin	4 (3.7)
o Professionnel de santé	5 (4.6)
o Autres	9 (8.3)
- Non décrit	4 (3.7)
<u>Règles de décision de la personnalisation*</u> :	
Nombre de intervenants dans la personnalisation, <i>moyenne (écart-type)</i>	1.9 (0.7)
- Personnalisation pilotée par un algorithme	58 (53.2)
- Personnalisation pilotée par un opérateur	99 (90.8)
o Par le patient	81 (74.0)
o Par un médecin	14 (12.8)
o Par un infirmier	14 (12.8)
o Par un kinésithérapeute	17 (15.6)
o Par un psychologue	9 (8.3)
o Par un diététicien	9 (8.3)
o Par un autre type d'intervenant	20 (18.3)
<u>Nature de la personnalisation ultérieure*</u> :	
Nombre de types de modification dans les protocoles, <i>moyenne (écart-type)</i>	2.16 (0.8)
- Changement de contenu	97 (89.0)
- Modification du mode d'exécution	43 (39.5)
o Mode de communication	31 (28.4)
o Lieu de l'intervention	6 (5.5)
o Professionnel de santé réalisant l'intervention	11 (10.1)
o Autre	8 (7.3)
- Modification de l'intensité ou de la fréquence	68 (62.4)
o Augmentation	68 (62.4)
o Baisse	60 (55.0)
- Ajout ou arrêt de parties de l'intervention	69 (63.3)
o Ajout de parties de l'intervention	54 (49.5)
o Arrêt de parties de l'intervention	37 (33.9)

Souligné: les composants de base de personnalisation issus de la checklist TIDieR. **En gras**: les sous-composants.

* Une étude pourrait mettre en œuvre plusieurs sous-composantes de personnalisation

^a Caractéristiques socio-démographiques: âge, sexe, origine, entourage, famille, emploi, ressources financières, assurance médicale, habitudes et comportement

^b Caractéristiques cliniques: pression artérielle, fréquence cardiaque, force musculaire, capacités cognitives

^c Caractéristiques de la maladie : ancienneté de la maladie, sévérité, traitements antérieurs, génétique

Figure 4: Implémentation et reproductibilité des composants de personnalisation dans les 109 protocoles inclus selon le type de traitement



c) Développement des interventions non pharmacologiques

Parmi les 109 interventions étudiées dans ces protocoles, 40 protocoles (36,7 %) avaient été évaluées dans le cadre d'études pilotes, 26 protocoles (23,9%) correspondait à l'étude pilote et 43 protocoles (39,5 %) n'avaient pas fait l'objet d'études pilotes. Les intervenants impliqués dans le développement de l'intervention ont été décrits dans 43 (39%) protocoles d'interventions. Les caractéristiques des protocoles dans ce sous-groupe étaient similaires à celles du sous-groupe décrivant l'implication des intervenants dans le développement de l'intervention.

Ils ont indiqué que 2,74 (+/-1,4) catégories différentes de soignants étaient impliquées dans chaque protocole, en particulier les médecins dans 36 (83,7 %) protocoles, les patients dans 26 (60,5 %) protocoles et les infirmières dans 15 (11,6 %) protocoles, qui étaient les catégories les plus fréquemment mentionnées. Le rôle des intervenants a été décrit et extrait dans 30 protocoles (67 % des protocoles décrivant des intervenants). Les rôles les plus fréquemment décrits concernent les patients, les infirmières, les thérapeutes et les médecins (respectivement 85%, 73%, 63% et 61%).

Les intervenants ont été impliqués dans 8 rôles différents : l'identification des besoins, le développement du contenu, le développement de l'algorithme, l'élaboration du cadre, l'élaboration du soutien, la fourniture de retours d'information, le test de l'intervention et la validation de l'intervention. Tous les intervenants ont été impliqués dans le développement de l'intervention, dans plus de 80 % des protocoles pour les soignants et dans 57 % des protocoles pour les patients. En outre, les patients ont souvent fourni des informations en retour et testé l'intervention (Tableau 2)

Tableau 2: Rôles des intervenants dans le développement des interventions non-pharmacologiques

	Patients n (%) N=28	Médecins n (%) N=23	Infirmiers n (%) N=11	Psychologues n (%) N=5	Kinésithérapeutes n (%) N=2	Diététiciens n (%) N=2	Autres n (%) N=13
Nombres de rôles <i>moyenne(écart-type)</i>	1.64 (0.68)	1.35 (0.71)	1.36 (0.67)	1.2 (0.45)	1.5 (0.71)	1.0(0.0)	1.38 (0.51)
Identification des besoins	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0
Algorithme	0	2 (8.7)	1 (9.1)	0	1 (50.0)	0	1 (7.7)
Contenu	16 (57.1)	19 (82.6)	8 (81.8)	4 (80.0)	2 (100.0)	2(100.0)	11 (84.6)
Mise en place	2 (7.1)	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (7.7)
Support de l'intervention	2 (7.1)	3 (13.0)	0	1 (20.0)	0	0	2 (15.4)
Retour d'information <i>(feedback)</i>	14 (50.0)	4 (17.4)	1 (9.1)	0	0	0	2 (15.4)
Test	9 (32.1)	2 (8.7)	2 (18.2)	0	0	0	1 (7.7)
Validation	2 (7.1)	1 (4.3)	2 (18.2)	1 (20.0)	0	0	1 (7.7)

L'accord positif entre l'implication des intervenants dans le développement de l'intervention et leur implication en tant qu'opérateur de la personnalisation de l'intervention varie selon la nature des intervenants. Pour les patients, il était de 73% [0.67;0.79], pour les médecins de 24% [0.15;0.33], pour les infirmières de 45% [0.32;0.59], et pour les autres (c'est-à-dire, thérapeutes, physiologistes, diététiciens, gestionnaires de soins) de 52% [0.43;0.62] (Tableau 3).

L'implication des patients dans le développement était associée à une prise en compte plus fréquente des préférences des patients dans les variables d'adaptation ($p < 0,01$) et à une personnalisation davantage axée sur le patient ($p < 0,01$). Cependant, il n'y avait pas d'association entre l'implication des patients dans le développement et les autres composantes de la personnalisation, ni entre l'implication des autres professionnels de santé et les composantes de la personnalisation (Tableau 4).

Tableau 3: Accord entre les intervenants impliqués dans le développement de l'intervention et les intervenants impliqués en tant qu'opérateurs de la personnalisation de l'intervention

	Intervenant impliqué dans le développement (N=43 études)	Intervenant impliqué comme opérateur de personnalisation (N=43 études)	Concordance développeur/opérateur				Accord positif
			D-/O-	D+/O-	D-/O+	D+/O+	
Patients	26 (60.4)	37 (86.0)	3	3	14	23	0.73 [0.67-0.79]
Médecins	36 (83.7)	6 (14.0)	6	31	1	5	0.24 [0.15-0.33]
Infirmiers	15 (34.9)	7 (16.3)	26	10	2	5	0.45 [0.32-0.59]
Autres	20 (46.5)	22 (51.2)	12	9	11	11	0.52 [0.43-0.62]

D+: Intervenant impliqué dans le développement;
D-: Intervenant non impliqué dans le développement
O+: Intervenant impliqué comme opérateur de personnalisation ;
O-: Intervenant non impliqué comme opérateur de personnalisation

Tableau 4 : Association entre les intervenants impliqués dans le développement de l'intervention et les 4 composantes de la personnalisation

	Patients impliqués n (%)			Professionnels de santé impliqués n (%)		
	Oui N=46	Non N=63	p	Oui N=35	Non N=74	p
<u>Points de décision de la personnalisation :</u>						
- Personnalisation au début de l'intervention	21(63.0)	49(65.1)	0.83	24(68.6)	46(62.2)	0.51
- Personnalisation à des moments programmés	40(87.0)	52(82.5)	0.53	29(82.9)	63(85.1)	0.76
- Personnalisation à des moments non programmés	12(26.1)	16(25.4)	0.94	6(17.1)	11(14.9)	0.64
<u>Variables de personnalisation :</u>						
- Caractéristiques des patients	43(93.5)	60(95.2)	0.70	33(94.3)	70(94.6)	1
- Préférences des patients	42(91.3)	45(71.4)	0.01	30(85.7)	57(77.0)	0.29
- Variables extrinsèques	6(13.0)	15(23.8)	0.16	5(14.3)	16(21.6)	0.36
<u>Règles de décision de la personnalisation :</u>						
- Personnalisation pilotée par algorithme	23(50.0)	35(55.6)	0.56	19(54.3)	39(52.7)	0.88
- Personnalisation pilotée par un opérateur	44(95.7)	55(87.3)	0.19	33(94.3)	66(89.2)	0.50
o Personnalisation pilotée par le patient	41(89.1)	40(63.5)	0.002	29(82.9)	52(70.3)	0.16
<u>Nature de la personnalisation ultérieure :</u>						
- Modification du contenu	44(95.7)	53(84.1)	0.058	33(94.3)	64(86.4)	0.33
- Modification du mode d'exécution	16(38.4)	27(42.9)	0.39	15(42.9)	28(37.8)	0.62
- Modification de l'intensité ou de la fréquence	30(65.2)	38(60.3)	0.60	21(60.0)	47(63.5)	0.72
- Ajout ou arrêt de parties de l'intervention	25(54.3)	44(69.8)	0.10	19(54.3)	50(67.6)	0.18

4) Discussion

Notre revue systématique évaluant 109 protocoles fournit une description détaillée des méthodes de personnalisation dans les interventions participatives non-pharmacologiques en partant des quatre composants utilisés pour décrire les interventions personnalisées dans la checklist TIDieR. En utilisant cette nouvelle classification, nous avons montré que la description des méthodes de personnalisation des interventions dans les protocoles d'interventions participatives était insuffisante, avec seulement 5% des essais fournissant suffisamment de détails pour reproduire entièrement la personnalisation de l'intervention. En particulier, les variables de personnalisation et la nature de la personnalisation ultérieure étaient les plus fréquemment insuffisamment détaillées.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés précédemment par Hoffman et al, qui ont constaté que les descriptions de personnalisation manquaient dans plus de 80 % des essais issus d'un échantillon aléatoire d'ECR provenant de revues systématiques d'interventions non pharmacologiques contre les accidents vasculaires cérébraux. (Hoffmann et al., 2015). Les différences avec notre étude pourraient s'expliquer par l'accent que nous mettons sur la personnalisation dans les protocoles d'étude. Notre classification peut également être étendue aux JITAIs, comme le montre la similitude de nos résultats avec ceux de Nahum-Shani et al. (Nahum-Shani et al., 2018).

Concernant le développement des interventions, la concordance faible à modérée des professionnels de santé impliqués dans le développement de l'intervention et intervenant comme opérateur de la personnalisation laisse penser que les éléments du développement des interventions ne sont pas parfaitement adaptés à la mise en place de la personnalisation de l'intervention. Cependant, la présence de patients lors du développement de l'intervention semble avoir une influence importante sur la personnalisation ultérieure.

Les interventions non pharmacologiques nécessitant régulièrement la participation des intervenants pour mettre en œuvre l'intervention et la personnaliser pour chaque patient, il apparaît important qu'ils soient impliqués à différents stades du développement de l'intervention pour améliorer la pertinence de l'intervention (Byrne, 2019; Concannon et al., 2014). Nous avons mis en évidence les rôles précis des intervenants dans le développement des interventions. Cependant, alors que la majorité des interventions étaient nouvellement développées, la description de leur développement n'a été rapportée que dans 39% des cas et le rôle des intervenants que dans 28 % des cas. D'après la littérature, 44 % des articles n'indiquent pas clairement comment les intervenants sont impliqués dans le projet, ce qui confirme que l'implication des parties prenantes n'est pas suffisamment prise en compte dans les études (Concannon et al., 2014). Cependant, les patients ont souvent été impliqués dans le développement des études, notamment lorsque le patient est également opérateur de la personnalisation de l'intervention. En outre, l'implication des patients dans le développement était associée à une utilisation plus fréquente des préférences des patients comme variable d'adaptation.

Notre étude présente plusieurs points forts. Premièrement, nous avons utilisé plusieurs sources pour identifier les protocoles éligibles : les protocoles publiés, les protocoles fournis avec les entrées dans ClinicalTrials.gov et les protocoles fournis comme matériel supplémentaire dans les essais publiés. Deuxièmement, en se concentrant principalement sur les protocoles des essais en cours, notre étude fournit une description de l'état actuel de la science.

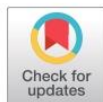
Néanmoins, l'étude présente des limites. Premièrement, notre stratégie de recherche dans PubMed spécifiait des mots-clés liés à la personnalisation. Ce choix a pu conduire à omettre des protocoles ne déclarant pas explicitement utiliser de telles méthodes. Deuxièmement, nous avons inclus les protocoles et non les essais cliniques publiés. Ce choix a été effectué car les protocoles fournissent également des informations plus détaillées sur les méthodes que les

articles publiés. Cependant, ce choix peut limiter la généralisation de nos résultats aux essais publiés. Troisièmement, nos critères d'inclusion ont également pu conduire à omettre des méthodes de personnalisation. En effet, nous avons limité la sélection des protocoles sur 1 seule année pour utiliser les données de protocoles récents et aux interventions sur des patients malades pour des raisons de faisabilité. Il serait cependant pertinent d'étudier si les interventions de prévention utilisent d'autres méthodes de personnalisation. Finalement, nous avons développé une classification générique des méthodes de personnalisation des interventions participatives qui est utile pour fournir un cadre général à ces méthodes. Cependant, notre classification peut ne pas tenir compte des spécificités de chaque discipline. D'autres classifications pourraient être nécessaires pour décrire avec précision les interventions participatives en fonction de ces spécificités disciplinaires.

Notre étude apporte une contribution importante à la façon de laquelle rapporter les ECR impliquant des interventions personnalisées. En effet, leur description doit être améliorée pour garantir la transparence et la reproductibilité de ces études (P. Glasziou et al., 2014; Michie et al., 2009; Scott & Glasziou, 2012). Il est donc nécessaire de faire évoluer les recommandations du SPIRIT et du CONSORT afin de prendre en compte les sous-composantes suggérées dans notre étude. En effet, l'intégration de composantes à des checklists reconnues semble améliorer la description des interventions (Gray et al., 2012; Turner, Shamseer, Altman, Schulz, et al., 2012; Turner, Shamseer, Altman, Weeks, et al., 2012). Bien que notre classification soit basée sur la personnalisation dans les études participatives, elle peut servir de base à l'élaboration d'outils permettant d'examiner les méthodes de personnalisation dans d'autres types d'essais. Enfin, l'utilisation du guide "Practical Guide to Stakeholder Involvement in Health Research" pourrait permettre d'impliquer les intervenants de façon systématique et de décrire leur implication de façon standardisée pour expliciter la façon de laquelle ils ont influencé la personnalisation de l'intervention (Concannon et al., 2019).



ELSEVIER



Journal of Clinical Epidemiology 133 (2021) 80–93

**Journal of
Clinical
Epidemiology**

A classification of methods used to personalize participative interventions revealed inadequate reporting in trial protocols

Alexandre Marmartel^{a,b,*}, Philippe Ravaud^{a,c}, Lina Ghosn^a, Viet-Thi Tran^{a,c}

^aUniversité de Paris, METHODS Team, CRESS, INSERM, INRA, F-75004 Paris, France

^bDépartement de médecine générale, Université de Paris, F-75014 Paris, France

^cCentre d'Epidémiologie Clinique, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

Accepted 12 January 2021; Published online 19 January 2021

Abstract

Objectives: The objective of the study was to develop a classification of methods used to personalize participative interventions in randomized controlled trials (RCTs).

Study Design and Setting: We conducted a systematic review including protocols of RCTs assessing participative interventions in PubMed and [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) between June 2018 and May 2019. Data extraction was performed by two independent reviewers. We developed a precise classification of methods used to personalize interventions. Then, protocols were reviewed to determine whether personalization was sufficiently described to enable replication.

Results: We included 109 protocols. The classification used four components and 13 subcomponents accounting for decision points (when interventions were personalized), tailoring variables (on what interventions were personalized), decision rules (how and by whom interventions were personalized), and nature of the subsequent tailoring (what was personalized in the interventions). In 95% of protocols, at least one component or subcomponent of our classification was not adequately reported to enable the replication of the intervention. Components the least well described were tailoring variables (72% of protocols insufficiently described) and the nature of the subsequent tailoring (46% of protocols).

Conclusion: This study provides the first detailed classification of methods used to personalize interventions. This is required to transparently implement personalization and improve reporting in RCTs. © 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Systematic review; Therapeutics; Precision medicine; Nonpharmacological treatments; Personalization; Methodological study

1. Introduction

Personalized medicine is a medical model in which medical decisions, practices, interventions, and/or products are tailored to the individual characteristics of each patient [1,2]. The personalization of interventions aims at

optimizing the treatment (timing, dose, nature, etc.) to account for potential treatment-effect heterogeneity and thus improve outcomes [3]. For example, adding monoclonal antibody therapy for patients with gastric cancer presenting a high expression of a specific cell receptor can improve median overall survival [4]. As well, the personalization of Web-based behavioral smoking cessation materials has shown greater effectiveness than standardized Web-based materials to remain abstinent [5].

Reporting of methods of personalization in study reports and protocols is critical to ensure the replication of interventions [6,7]. Yet, in the latest version of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT), and Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklists, components to be reported to describe the personalization of interventions are not clearly defined [8–11]. For example, item 9 of the TIDieR checklist only states that authors should explain “if the intervention was planned to

Competing interests: The authors declare no support from any organization for the submitted work, no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years, and no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Funding: This study received no funding.

Availability of data and materials: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

* Corresponding author. Université de Paris, Faculté de Santé, UFR de Médecine Paris Centre, Département de médecine générale, Site Cochin 24, rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris, France. Tel: +33-1-44-41-23-63; fax: +33-1-44-41-23-64.

E-mail address: alexandre.marmartel@u-paris.fr (A. Marmartel).

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.004>
0895-4356/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

What is new?**Key findings**

- This study provides a detailed classification of the methods to personalize participative interventions.
- In 95% of protocols, the description of at least one component or subcomponent was not sufficiently detailed to allow for replication.

What this adds to what was known?

- Inspired by TIDier, our classification is based on four core components and thirteen subcomponents describing, when, on what, how, by whom and what was personalized in the interventions.
- Using our classification, we highlight that the description of methods used to personalize interventions in protocols of participative interventions was not sufficient.

What is the implication and what should be done now?

- This study contributes to the global effort of improving the reporting of RCTs for better transparency and reproducibility.
- The description of the precise list of tailoring variables (on what interventions were personalized) and of the nature of the subsequent tailoring (what was personalized in the interventions) need to be improved as they are the most insufficiently described components of personalization.

be personalized, titrated, or adapted, then describe what, why, when, and how” [11]. As a result, personalization of the interventions is often poorly described in the methods of published clinical trials. In a study assessing 568 trials of nonpharmacological interventions, 83% did not describe the components related to personalization or tailoring [12]. Although this study did not focus on trials evaluating personalized interventions, this figure seemed low considering the importance of personalization in non-pharmacological interventions [13–15].

This study aimed to describe the methods used to personalize nonpharmacological interventions, focusing on participative intervention in clinical trial protocols to classify these methods and facilitate the description of the personalization process.

2. Materials and methods

We analyzed the methods used to personalize participative interventions in a systematic review of clinical trial

protocols and developed a classification of these methods. Then, we used the classification developed to assess the quality of the reporting of interventions in protocols and whether the interventions were well enough described to enable replication.

2.1. Eligibility criteria

All protocols of randomized controlled trials (RCTs) assessing participative interventions including adult patients were eligible. Participative interventions were defined as rehabilitation, education, psychotherapy, behavioral interventions, complementary and integrative health and devices involving a collaboration between participants and care providers (e.g., m-health and e-health interventions) [16,17]. Complex interventions involving both drugs and a participative component were eligible. We excluded trials of healthy individuals, interventions concerning other devices, surgery, and technical procedures. We chose to investigate protocols because the description of the methods is more complete in protocols than in published articles [18,19].

2.2. Search strategy and selection of relevant protocols

We examined protocols of RCTs assessing participative interventions published or recorded from June 1, 2018 to May 31, 2019. We searched for 1) protocols published as journal articles and retrieved by a PubMed search using terms such as “personaliz* OR personalis* OR custom* OR tailor*” (Appendix 1), 2) protocols provided with entries in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) for all registered trials but those of “drug therapies” and “procedures” (Appendix 2), 3) protocols provided as supplementary materials in articles published in the Journal of the American Medical Association (JAMA) and New England Journal of Medicine (NEJM) that were retrieved by a PubMed search for RCTs in these journals, excluding those on surgery and drug therapies (Appendix 3).

Two reviewers (A.M. and L.G.) independently selected potentially relevant protocols on the basis of the title and abstract. If there was any doubt regarding these criteria from the information given in the title and abstract, the full article was retrieved for clarification. In case of duplicates, the less recent versions of the protocol were excluded. Disagreements were resolved by discussion.

2.3. Data extraction

Two reviewers (A.M. and L.G.) independently extracted data from the protocols by using a standardized form. Before data extraction, as a planned calibration exercise, the two reviewers independently evaluated a separate set of 25 reports. At a meeting, the group reviewed evaluations and resolved any disagreements by consensus. The form included 43 items related to 1) characteristics of studies and 2) methods used to personalize the interventions.

Regarding the study characteristics, the reviewers extracted the name of the journal, funding source (public, private, or mixed), type of intervention (rehabilitation, psychotherapy, behavioral intervention, education, complementary and integrative health, other), the medical domain of the study, the number of investigating centers, the planned sample size, and blinding information.

Regarding the methods used to personalize the interventions, the reviewers extracted 21 items relevant for the personalization of interventions in accordance with the recommendations from the CONSORT statement for nonpharmacological treatments [8], SPIRIT statement [9], TIDieR checklist [11], Consensus on Exercise Reporting Template [20], and Lei et al. [21] (Appendix 4).

Illustrative quotes were extracted from the protocols to capture the components of personalization.

2.4. Classification of methods used to personalize participative intervention

Two researchers (A.M. and V-T.T.) reviewed the extracted data and collaboratively established a classification of components to be reported in the description of personalized interventions. The classification was inspired by the four core components from the TIDieR checklist [11]:

- (1) the decision points of personalization: the times when any personalization of the intervention occurs (“when the intervention is personalized”),
- (2) tailoring variables and constructs: any components that can be used to determine the personalization of the intervention (“on what the intervention is personalized”),
- (3) the decision rules for personalization: describes how to operationalize the personalization by specifying different options (“why, how and by whom the intervention is personalized”), and
- (4) the nature of the subsequent tailoring: the different intervention options or components that may be used to personalize the intervention (“what is personalized in the intervention”).

Two researchers (A.M. and V-T.T.) reviewed the extracted data during meetings to develop the classification. For each of the four core components from the TIDieR checklist, they defined homogenous groups of methods (hereafter called subcomponents) that were distinct and exclusive. The researchers also elaborated precise definitions for each of these subcomponents. All components, subcomponents, and definitions were then reviewed by a third researcher with experience in methods used in non-pharmacological trials (P.R.). Any disagreement was resolved by consensus. Finally, the researchers ensured the coherence of the classification by applying it to all protocols included in the study.

2.5. Reporting of methods of personalization in protocols

One researcher clinician (A.M.) reviewed the description of interventions in protocols in light of the classification previously developed to determine how well it was described to allow for replication. For example, for decision points, the researcher examined whether the times of the personalization were clearly stated (e.g., at the end of the session, at day 4). For tailoring variables and constructs, he assessed whether the list of variables was reported. For decision rules, he assessed whether the individuals involved in the personalization process were named and the criteria (algorithms, cutoffs, etc.) for determining the modifications of the intervention were clearly presented. Finally, for the nature of the subsequent tailoring, he checked whether the modifications in the intervention were clearly listed and defined.

3. Results

3.1. Characteristics of the included protocols

Our search retrieved 487 protocols, 125 corresponded to the inclusion criteria of the review. Among them, 16 protocols were excluded because they did not describe personalized interventions. Therefore, we included 109 protocols of personalized interventions: 92 (84%) from PubMed, 10 (9%) from [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), and 7 (6%) provided as supplementary materials in articles from JAMA and NEJM (Fig. 1).

The protocols involved mainly behavioral (54.1%), educational (27.5%), and rehabilitation (27.5%) interventions. Overall, 32 (29%) protocols described assessing multicomponent interventions. The trials were mainly in the fields of psychiatry (20%), mainly multicentric (72.5%); their mean planned sample size was 449.4 (standard deviation 775.7), and 11% had at least one private funding source (Table 1).

3.2. Classification of methods used to personalize participative intervention

We expanded the four core components used to describe personalized interventions from TiDieR with new specific and exclusive subcomponents (Box 1 and Table 2). We detail in the following the components and subcomponents of the new classification. Examples are provided in Table 3.

3.2.1. Decision points of personalization

Decision points refer to the timing of the personalization. It can occur at baseline, during the intervention (at scheduled or unscheduled points), or at both times.

3.2.1.1. Personalization at baseline. Personalization at baseline involves personalization conducted before

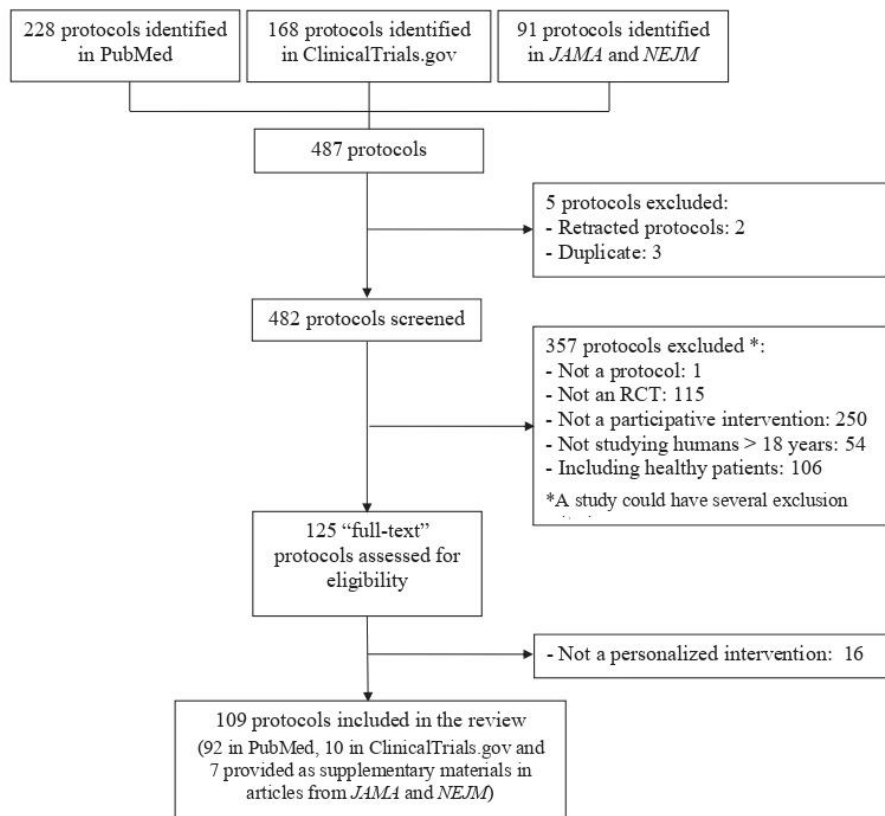


Fig. 1. Flowchart of the literature search and protocol inclusion.

beginning the intervention. The variables determining the personalization are collected in a first step, and the intervention is initiated afterward. Personalization at baseline was used in 70 (64.2%) protocols, and all included a description sufficiently precise to enable replication of the timing of personalization (Fig. 2).

3.2.1.2. Personalization at scheduled times. Personalization at scheduled times involves any modification of the intervention that occurs after the beginning of the intervention at times prespecified in the protocol. Scheduled time personalization was used in 92 (84.4%) protocols, and 16 (17.4%) were not sufficiently detailed to enable replication of the timing of personalization (Fig. 2).

3.2.1.3. Personalization at unscheduled times. Personalization at unscheduled times involves personalization that can occur at any time during the study. These time points for personalization are not prespecified in the protocol and are determined during the study by the patient or caregiver. Unscheduled time points were used in 28 (25.7%) protocols, and all included a description sufficiently precise

to enable replication of the timing of personalization (Fig. 2).

3.2.2. Tailoring variables and constructs

Tailoring variables and constructs refer to the components that are used to determine the personalization of the intervention. These variables and constructs can be patients' characteristics, patients' preferences, or extrinsic variables. In four (3.7%) protocols, the tailoring variables and constructs were not described at all, so the characteristics on which the interventions were personalized could not be determined (Table 2).

3.2.2.1. Patients' characteristics. Patients' characteristics correspond to sociodemographic (age, sex, family, relationship), clinical (cardiac rhythm, blood pressure, weight), health behavior (diet, salt income, physical activity, etc.), abilities (muscular strength, asthenia, cognitive abilities, etc.), and disease characteristics (stage, treatments, genetics, health condition assessed by a questionnaire, etc.). Patients' characteristics were used for personalization in 103 (94.5%)

Table 1. Characteristics of the included trials ($n = 109$)

Characteristics	<i>n</i> (%)
Medical domain	
Psychiatry	22 (20.2)
Endocrinology and nutrition	13 (11.9)
Musculoskeletal system	11 (10.1)
Cardiac and cardiovascular system	11 (10.1)
General medicine	10 (9.2)
Neurology	8 (7.3)
Oncology	8 (7.3)
Urology and nephrology	7 (6.5)
Gynecology and obstetrics	6 (5.5)
Anesthesiology and critical care	4 (3.7)
Gastroenterology	3 (2.8)
Infectiology	2 (1.8)
Ophthalmology and otorhinolaryngology	2 (1.8)
Pulmonology	2 (1.8)
Experimental treatment ^a	
Rehabilitation	29 (26.6)
Psychotherapy	21 (19.3)
Behavioral intervention	59 (54.1)
Education	30 (27.5)
Other ^b	6 (5.5)
International study	8 (7.3)
Multicentric study	79 (72.5)
Number of centers for multicentric studies, mean (SD)	11.8 (23.8)
Planned sample size, mean (SD)	449.4 (775.7)
Funding	
Public	97 (89.0)
Private	4 (3.7)
Mixed (public and private)	8 (7.3)
Blinding ^a	
Blinded participants	9 (8.3)
Blinded care provider	10 (9.2)
Blinded assessors	73 (67.0)

Abbreviation: SD, standard deviation.

^a Protocols could report more than one type of experimental treatment and more than one blinding characteristic.

^b Complementary and integrative health, supportive care, and collaborative care.

protocols, and 61 (40.8%) were not sufficiently detailed to enable replication of tailoring variables (Fig. 2).

3.2.2.2. Patients' preferences. Patients' preferences correspond to any reference to the patients' desires to personalize the intervention. Patient preferences were used in 87 (79.8%) protocols, and 77 (88.5%) were not sufficiently detailed to enable replication of tailoring variables (Fig. 2).

3.2.2.3. Extrinsic variables. Extrinsic variables correspond to variables used for personalization that are not related to patients' characteristics or preferences. Extrinsic variables were used in 21 (19.3%) protocols, and 14

(66.7%) were not sufficiently detailed to enable replication of tailoring variables (Fig. 2).

3.2.3. Decision rules for personalization

Decision rules for personalization describe how to operationalize the personalization based on tailoring variables and constructs. We identified two methods to operationalize personalization: algorithm-driven and operator-driven personalization.

3.2.3.1. Algorithm-driven personalization. Algorithm-driven personalization corresponds to personalization depending on an algorithm leading to a standardization of

Box 1 Definitions

Component/subcomponent	Definition
Decision points	When does the personalization happen
Personalization at baseline	Personalization occurring before beginning the intervention.
Personalization at scheduled times	Personalization occurring after the beginning of the intervention at times prespecified in the protocol
Personalization at unscheduled times	Personalization occurring after the beginning of the intervention without prespecification of times in the protocol
Tailoring variables and constructs	On what elements is determined the personalization of the intervention
Patients' characteristics	Sociodemographic, clinical, health behavior, abilities, and disease
Patients' preferences	Patients' preferences (e.g., "at the participants' request" or "participants' choice of mode of delivery")
Extrinsic variables	Variables not related to patients' characteristics or preferences (e.g., local site resources or the caregiver's preferences)
Decision rules	How were the tailoring variables accounted to operationalize the personalization
Algorithm-driven personalization	An algorithm led to standardized decisions as a function of the values of the variables and constructs measured.
Operator-driven personalization	A human person (i.e., the operator) decided on how to modify the intervention without following a predefined algorithm
Nature of the subsequent tailoring	How was the intervention modified in accordance with the decision rules
A switch in the content	Modifications of the content of the intervention (e.g., the information provided in messages, the type of physical exercise, the method of psychotherapy)
Modification of the mode of delivery	Modification of the context of the intervention (e.g., the order of parts of the intervention, the language of the information delivered, the location of the intervention)
Modification in the intensity or frequency	Increase or decrease of dosage, duration or rhythm of a component of the intervention (e.g., the frequency of messages or intensity of physical exercises)
Adding or stopping parts	Adding or stopping parts of the intervention while keeping other parts unchanged (e.g., adding modules in an intervention, stopping a session of a physical exercise)

Table 2. Classification of components of personalization in included protocols ($n = 109$)

Components of personalization	<i>n</i> (%)
<i>Decision points of personalization³</i>	
Number of types of decision points in the protocols, mean (SD)	1.7 (0.69)
Personalization at baseline	70 (64.2)
Personalization at scheduled time	92 (84.4)
Personalization at unscheduled time	28 (25.7)
<i>Tailoring variables and constructs⁴</i>	
Number of types of variables in the protocols, mean (SD)	1.9 (0.63)
Patients' characteristics	103 (94.5)
Sociodemographic characteristics ^a	52 (47.7)
Clinical characteristics ^b	57 (52.3)
Disease characteristics ^c	66 (60.6)
Treatment outcomes	71 (65.1)
Patients' preferences	87 (79.8)
Extrinsic variables	21 (19.3)
Location	4 (3.7)
Care provider	5 (4.6)
Other	9 (8.3)
Not described	4 (3.7)
<i>Decision rules for personalization⁴</i>	
Number of people in charge of personalization in the protocols, mean (SD)	1.9 (0.7)
Algorithm-driven personalization	58 (53.2)
Operator-driven personalization	99 (90.8)
Patient-driven personalization	81 (74.0)
Physician-driven personalization	14 (12.8)
Nurse-driven personalization	14 (12.8)
Physiotherapist-driven personalization	17 (15.6)
Psychologist-driven personalization	9 (8.3)
Dietician-driven personalization	9 (8.3)
Other provider in charge of the personalization	20 (18.3)
<i>Nature of the subsequent tailoring⁴</i>	
Number of type modifications in the protocols, mean (SD)	2.16 (0.8)
Switch in the content	97 (89.0)
Modification of the mode of delivery	43 (39.5)
Delivery media	31 (28.4)
Location of the intervention	6 (5.5)
Caregiver	11 (10.1)
Other	8 (7.3)
Modification in the intensity or frequency	68 (62.4)
Increase	68 (62.4)
Decrease	60 (55.0)
Adding or stopping parts	69 (63.3)
Adding parts	54 (49.5)
Stopping parts	37 (33.9)

the personalization depending on the variables and constructs used. In these situations, personalization is decided without human intervention. The decision rules are not modified by the nature of the caregiver who applies pre-established rules. Algorithm-driven personalization was used in 58 (53.2%) protocols, and 26 (44.8%) were not sufficiently detailed to enable replication of the decision rule (Fig. 2).

3.2.3.2. Operator-driven personalization. Operator-driven personalization corresponds to personalization rules decided by a human person (i.e., the operator) without following a predefined algorithm. Depending on the intervention, operators could be physicians, paramedics (nurse, physiotherapists, psychotherapists, dietitians, etc.) or nonmedical persons such as social workers acting as chronic care managers. There could be more than one person adapting the intervention depending on the modification and the time point. Operator-driven personalization was implemented in 99 (90.8%) protocols, and all included a description sufficiently precise to enable replication of the decision rule (Fig. 2).

Of note, patient-driven personalization corresponds to a particular case of operator-driven personalization in which patients are responsible for the personalization of the intervention. Patient-driven personalization was implemented in 81 (74.0%) protocols, and all included a description precise enough to allow for replication (Fig. 2).

3.2.4. Nature of the subsequent tailoring

The nature of the subsequent tailoring corresponds to the different intervention options that can be implemented at a decision point in accordance with the decision rules. The nature of the subsequent tailoring may involve switching the content of the intervention; modifying the mode of delivery, the intensity, or frequency of the intervention; and/or adding or stopping parts of the intervention.

3.2.4.1. Switch in the content of the intervention. A switch in the content of the intervention corresponds to modifications of the content of the intervention, such as the information provided during an interview or in messages (personalized counseling, feedback, aims, etc.), the type of physical exercise proposed, the method of psychotherapy, the content of workshops or modules, and the triggers to prompt behavior changes. A switch in content was used in 97 (89.0%) protocols, and 61 (62.9%) did not provide

sufficient details to allow replication of the switch in content (Fig. 2).

3.2.4.2. Modification of the mode of delivery. Modification of the mode of delivery of the intervention corresponds to any modification concerning the context of the intervention that does not involve its content. It includes modifications of a method of communication (e.g., email, phone call, face to face), the presentation of the information (text, video, patient stories), the order of parts of the intervention, the language of the information (e.g., native language), the location of the intervention (e.g., center-based, home-based), or the person providing the intervention (e.g., primary care physician, social worker). Modification of the mode of delivery was used in 43 (39.5%) protocols, and all included a description sufficiently precise to enable replication of the modification of the mode of delivery (Fig. 2).

3.2.4.3. Modification in the intensity or frequency of the intervention. Modification in the intensity or frequency of the intervention corresponds to any increase or decrease of dosage, duration, or rhythm of a component of the intervention. Modification in the intensity or frequency was used in 68 (62.4%) protocols: 47 (69.1%) did not provide a description precise enough to enable replication of the modification (Fig. 2).

3.2.4.4. Adding or stopping parts of the intervention. Adding or stopping parts of the intervention corresponds to partial modifications of the intervention that could be implemented or removed separately depending on the tailoring variables and constructs. Stopping parts can lead to stopping the intervention while keeping the patient in the study. Adding or stopping parts of the intervention was used in 69 (63.3%) protocols, and 19 (27.5%) did not provide sufficient detail to enable replication of the modification of the intervention (Fig. 2).

3.3. Reporting of methods of personalization

In 103 (94.5%) protocols, the description of at least one component or subcomponent of the classification presented previously was not sufficiently detailed to allow for replication. Among the 835 components and subcomponents extracted, 308 (36.5%) were considered not sufficiently precise to allow for replication (Fig. 2). Excerpts of protocols and the justification for the decision to classify them as insufficiently well described are available in Table 4.

Abbreviation: SD, standard deviation.

In Italics: the core components of personalization based on the TIDieR checklist.

In bold: the core components of personalization.

^a Sociodemographic characteristics: age, sex, origin, relationship, family, employment, financial resources, med insurance, habits, and behavior.

^b Clinical characteristics: blood pressure, cardiac frequency, muscular strength, cognitive abilities.

^c Disease characteristics: age of disease, severity, previous treatments, genetics.

^d A study could implement several personalization components in each core component.

Table 3. Examples of methods of personalization from included articles

Subcomponent of personalization	Quote	Authors
The decision points of personalization		
Personalization at baseline	<p>“Men in this group answer a series of questions about their exercise and diet habits and preferences at baseline to generate a personalized exercise and diet program”</p> <p>“Results from this initial testing determine which method participants randomized to the intervention group will practice daily during the 4-week intervention (i.e., the method which induced the greatest increase in HRV for that participant)”</p>	Winters-Stone et al. Macnamara et al.
Personalization at scheduled time	<p>“With an emphasis on safety and monitoring procedures, each session will be protocolled, stance width and frequency will be individually adjusted”</p> <p>“At the bottom of the module, participants can change consumption levels, which changes the normative feedback interactively”</p>	Streckmann et al. Bendtsen et al.
Personalization at unscheduled time	<p>Patients could “instantly book an appointment at a time and location of their choice”</p> <p>“Participants can request at any time to move to a more difficult or easier exercise level”</p>	Fulton et al. Allen et al.
The tailoring variables and constructs		
Patients' characteristics	<p>“These questions depict the I-Change users' profile, providing information about their behavioral determinants (attitudes, social support, skills, self-efficacy, intentions, action planning, etc.). After that information is known, the system iterates over a set of 228 different messages that can be sent to the user”</p> <p>“If a patient shows signs of distress or fatigue, the session can be stopped”</p>	Hors-Fraile et al. Wade et al.
Patients' preferences	<p>“Appointments can be conducted face to face in the practice or over the phone, depending on patient preference.”</p> <p>“Four optional targeted modules that can be applied according to [...] the young person's goals and formulation”</p>	Fletcher et al. Cotton et al.
Extrinsic variables	<p>The intervention was adapted according “to local site resources and preferences”</p> <p>“The system selects the message which has the highest usefulness rating by other users. The usefulness rating is recorded every time a user receives a message in their phone with a five-star scale”</p>	Butow et al. Hors-Fraile et al.
The decision rules for personalization		
Algorithm-driven personalization	<p>“If the participant's rating of perceived exertion exceeds 8, then in the next training session, the challenge level of [the] trained task will be scaled down</p>	NCT03921359 Summers et al.

(Continued)

Table 3. Continued

Subcomponent of personalization	Quote	Authors
	until they are at or below 8 on the Borg scale [...] This provides the training therapist [with] a standardized guideline” “Physical intervention type and frequency (dose) is determined on an individual basis by the intervention algorithm”	
Operator-driven personalization	“At the visits, the kinesiologist will adjust programs” “If contacts with a general practitioner have been too infrequent or nonexistent, the chronic care manager will help to establish this provider relationship with adequate frequency of contact”	Negm et al. Frank et al.
The nature of the subsequent tailoring		
Switch the content	“Selection of modules for the third phase (up to eight sessions) [...] can include [...] any of the targeted modules which include the following: (a) relationship issues and family work; (b) alcohol, substance use, and other comorbid disorders; (c) exploring medication” “Sedated patient (Ramsay score > 3 and RASS <0) or in awaking phase and MRC ≤28: Passive leg bicycling on a cycle ergometer [...] Awake and 47 ≤MRC: Active leg bicycling on a cycle ergometer”	Cotton et al. Fossat et al.
Modify the mode of delivery	“Participants will be prompted monthly via their preferred method (SMS, telephone, or email)” “Participants will be free to determine how, when, and how often they access the website. They will be free to decide which content they use and the format they prefer (e.g., text, video, patient stories, etc.)”	Hodges et al. Hall et al.
Modify the intensity or frequency	“Participants can increase or decrease the frequency of support that they receive at any time by texting the keywords MORE or LESS” “the intensity will be reduced as deemed necessary to ensure the overall well-being of the participant”	Whitemore et al. Towmey et al.
Add or stop parts	“If a patient shows signs of distress or fatigue, the session can be stopped and a new visit can be arranged at a more appropriate time” “Four optional targeted modules that can be applied according to clinical need”	Wade et al. Cotton et al.

4. Discussion

Our systematic review assessing 109 protocols provides a detailed description of methods of personalization in non-pharmacological participative interventions. Starting from the four components to describe personalized interventions in the TIDieR checklist, we propose the precise definition

of 13 subcomponents. In all, our new classification provides a framework to read, understand, and report the methods used to personalize participative interventions. Using this new classification, we showed that the description of methods to personalize interventions in protocols of participative interventions was lacking, with only 5% of trials providing enough detail to entirely replicate the

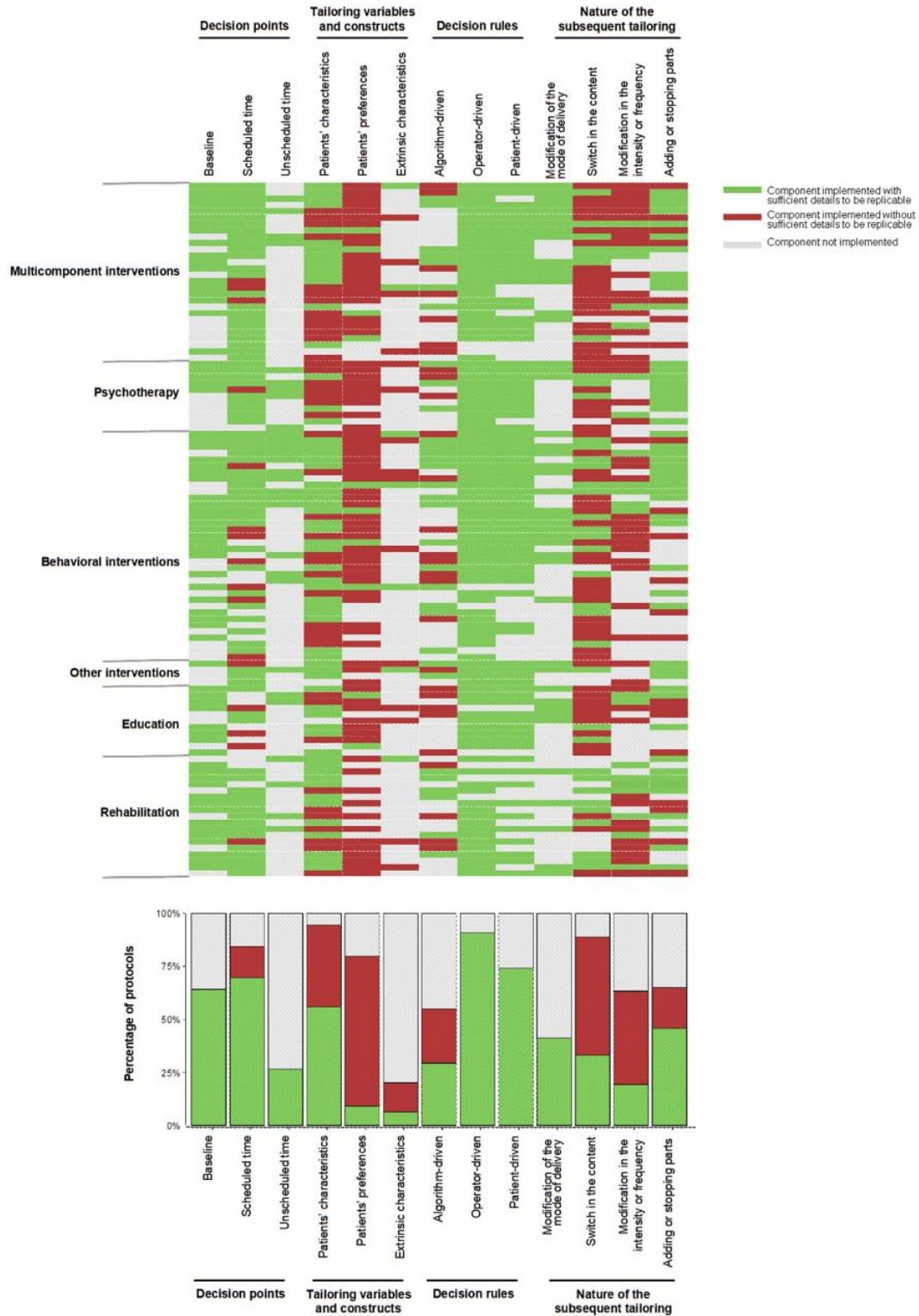


Fig. 2. The protocols are ordered by experimental treatment: from those with more personalization components implemented (at the top) to those with fewer components implemented (at the bottom). For experimental treatment, the protocols are ordered: those with more implemented and sufficiently described components (at the top), those with more implemented and insufficiently described components (in the middle), and those with fewer implemented components (at the bottom).

Table 4. Examples of components not sufficiently detailed to replicate the personalization

Component of personalization	Quote	Comment
The decision points of personalization		
Personalization at baseline	- ^a	- ^a
Personalization at scheduled time	<i>“Scheduled phone calls with an accredited practicing dietitian will also occur across a 4-month period.”</i>	This protocol did not describe precisely when the phone calls were scheduled and their frequency to replicate the implementation of the personalization at these time points.
Personalization at unscheduled time	- ^a	- ^a
The tailoring variables and constructs		
Patient characteristics	<i>“Dynamically determine the category (i.e., content and type) of the message that is delivered to the individual according to [...] user health conditions.”</i>	This protocol did not sufficiently detail the health conditions needed to personalize the intervention.
Patient preferences	<i>“Participants follow disorder-specific exercises by choosing either problem-solving targeted at depressive symptoms or exposure to anxiety-provoking situations, depending on individual preference.”</i>	To be more precise and replicate the personalization in accordance with patient preference, it would be useful to know what the patient preference focuses on and if it is collected in a reproducible way (e.g., by questionnaire), as in this other protocol: <i>“Men in this group answer a series of questions about their exercise and diet habits and preferences at baseline to generate a personalized exercise and diet program”</i>
Extrinsic variables	<i>“Tailor to local site resources”</i>	This protocol did not describe the local resources on which relies the adaptation of the intervention.
The decision rules for personalization		
Algorithm-driven personalization	<i>“the research nurse will respond to the patient’s self-referral according to a predefined, standardized response-algorithm”</i>	The algorithm used to deliver the intervention is not described in this protocol to allow for replication of the personalization of the intervention.
Operator-driven personalization	- ^a	- ^a
The nature of the subsequent tailoring		
Switch in the content	<i>“Content is tailored to 12 participant characteristics collected at baseline”</i>	This protocol did not explain what part of the content was modified in accordance with patients’ characteristics. Examples are sometimes provided in other protocols.
Modification of the mode of delivery	- ^a	- ^a
Modification in the intensity or frequency	<i>“The exercise specialist may adjust intensity or duration based on observation and judgment”</i>	To be replicated, the protocol needs to specify how the intensity of the intervention is modified (e.g., reduction of the duration in 2-min increments)
Adding or stopping parts	<i>“The website will send automated messages to encourage users to return and access additional content and refresh their knowledge if they have opted to receive the regular emails.”</i>	In this protocol, patients could choose to receive additional content, but this content is not described.

^a All protocols encompassed a description precise enough to enable replication.

intervention. Especially, tailoring variables and constructs and the nature of the subsequent tailoring were often insufficiently detailed.

4.1. Strengths and limitations

Our study has several strengths. First, we used multiple sources to identify eligible protocols: published protocols, protocols provided as supplementary materials in published trials, and protocols provided with entries in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Second, our study, focusing mainly on protocols of ongoing trials, provides a description of the current state of science. Yet, this choice may have limited the sample size and the precision of estimates of the quality of reporting. Third, we could successfully classify the personalization components and subcomponents for all protocols included, which supports the robustness of our proposed classification for any participative study.

Nevertheless, the study has limitations. First, our search strategy in PubMed specified keywords related to personalization. This choice might have led to omitting protocols not explicitly stating to use such methods, especially for some specific medical domains, such as infectious diseases or nursing. We made this choice because our aim was not to provide an exhaustive overview of trials assessing participative interventions but to provide a description of the methods to implement personalization. Therefore, we chose to limit our electronic search to trials reporting, in the title or abstract, search terms pertaining to personalization. This choice was driven by the fact that 83% of trials evaluating nonpharmacological interventions do not describe the methods used to personalize interventions [12]. Yet, we acknowledge that many trials (e.g., of complementary medicine approaches) may have reported a personalized intervention although not specifying it as such and thus were not included in the review. To mitigate this issue, we complemented our search with protocols provided as supplementary materials in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) or with published RCTs. These latter protocols were not selected on the basis of specific keywords and allowed us to diversify the included protocols. However, the inclusion of protocols from the NEJM and JAMA tends to be better reported and therefore would overestimate the quality of reporting of trials. Second, we included protocols and not published articles. This choice aimed at providing a timely picture of the evidence. In addition, protocols also provide more detailed information on methods than do the published articles. However, this choice may limit the extension of our results to published articles. Third, our extraction form was developed before the inclusion of protocols by using sources limited in detail about personalization. Thus, it could not be modified during the extraction process. Nevertheless, comments could be added to collect the components of personalization that were not anticipated. Finally, we developed a generic classification of methods to personalize interventions in participative interventions that is use-

ful to provide a general framework of these methods. However, our classification may not account for the specificities of each discipline (e.g., training intensity in physiotherapy, psychological concepts in psychology, genetic typing in oncology). Further classifications may be needed to accurately describe participative interventions in these disciplines.

4.2. Comparison with existing literature

The literature on methods to personalize nonpharmacological interventions is scarce. Our results are similar to those previously reported by Hoffman et al., where they found tailoring descriptions missing in 83% of trials in a random sample of RCTs from systematic reviews of non-pharmacological stroke interventions [12]. The differences with our study could be explained by our focus on personalization in the study protocols, which are probably more detailed than the published trials.

Our classification may also be extended to just-in-time adaptive interventions, as shown by the similarity of our findings with those from Nahum-Shani et al. For example, the authors classified tailoring variables in accordance with type of assessment (active assessment: self-assessment or requiring individual input; or passive assessment: requiring minimal involvement of individuals) considering that active assessment could increase the burden and lead to less frequent decision points [22].

4.3. Implications

Our study provides an important contribution to the reporting of RCTs involving personalized interventions, which needs to be improved to ensure the transparency and reproducibility of these studies [7,14,23]. This calls for an evolution of the SPIRIT and CONSORT Statements to possibly account for the subcomponents suggested in our study [10,24,25]. Finally, although our classification was based on personalization in participative studies, it may be used as a basis for the development of tools to examine methods of personalization in other trial types (i.e., non-pharmacological trials).

In conclusion, only 5% of participative interventions involving personalization were sufficiently well described in protocols to enable replication. We provide a new classification of methods of personalization in RCTs based on components of the TIDieR checklist to ease the reading and reporting of these interventions.

Acknowledgments

We thank Elise Diard (French Cochrane Center) for help with the infographics and Laura Smales for reviewing the manuscript before submission.

Authors' contribution: A.M. was involved in the study conception, search for trials, selection of trials, data

extraction, data analysis, interpretation of results, and drafting the manuscript. P.R. was involved in the study conception, interpretation of results, and drafting the manuscript. L.G. was involved in the search for trials, selection of trials, data extraction, and data analysis. V-T.T. was involved in the study conception, data analysis, interpretation of results, and drafting the manuscript.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.004>.

References

- [1] Academy of Medical Sciences. University of Southampton, Science Europe, Medical Research Council. Stratified, personalised or P4 medicine: a new direction for placing the patient at the centre of healthcare and health education (Technical report). London: Academy of Medical Sciences; 2015.
- [2] Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease; National Research Council. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
- [3] Kent DM, Paulus JK, van Klaveren D, D'Agostino R, Goodman S, Hayward R, et al. The predictive approaches to treatment effect heterogeneity (PATH) statement. *Ann Intern Med* 2020;172:35.
- [4] Bang Y-J, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97.
- [5] Strecher VJ, Shiffman S, West R. Randomized controlled trial of a web-based computer-tailored smoking cessation program as a supplement to nicotine patch therapy. *Addiction* 2005;100:682–8.
- [6] Open Science Collaboration. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science* 2015;349:aac4716.
- [7] Michie S, Fixsen D, Grimshaw JM, Eccles MP. Specifying and reporting complex behaviour change interventions: the need for a scientific method. *Implement Sci* 2009;4:40.
- [8] Boutron I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT NPT Group. CONSORT statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic trial abstracts. *Ann Intern Med* 2017;167:40–7.
- [9] Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- [10] Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev* 2012;1:60.
- [11] Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687.
- [12] Hoffmann TC, Walker MF, Langhorne P, Eames S, Thomas E, Glasziou P. What's in a name? The challenge of describing interventions in systematic reviews: analysis of a random sample of reviews of non-pharmacological stroke interventions. *BMJ Open* 2015;5:e009051.
- [13] Rochon PA, Stall NM, Savage RD, Chan A-W. Transparency in clinical trial reporting. *BMJ* 2018;363:k4224. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4224>.
- [14] Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;383:267–76.
- [15] Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472–4.
- [16] Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008;148:295–309.
- [17] Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing non-pharmacological treatments. *PLoS Med* 2007;4:e61.
- [18] Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, Swann S, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ* 2004;328:22–4.
- [19] Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazín A, Soares HP, Kumar A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol* 2012;65:602–9.
- [20] Slade SC, Dionne CE, Underwood M, Buchbinder R, Beck B, Bennell K, et al. Consensus on exercise reporting template (CERT): modified Delphi study. *Phys Ther* 2016;96:1514–24.
- [21] Lei H, Nahum-Shani I, Lynch K, Oslin D, Murphy SA. A “SMART” design for building individualized treatment sequences. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:21–48.
- [22] Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ, Collins LM, Witkiewitz K, Tewari A, et al. Just-in-Time adaptive interventions (JITAs) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446–62.
- [23] Scott IA, Glasziou PP. Improving the effectiveness of clinical medicine: the need for better science. *Med J Aust* 2012;196:304–8.
- [24] Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:MR000030.
- [25] Gray R, Sullivan M, Altman D, Gordon-Weeks A. Adherence of trials of operative intervention to the CONSORT statement extension for non-pharmacological treatments: a comparative before and after study. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94:388–94.

Annexes de l'article

Appendix 1: Search for PubMed published protocols:

- 1: "2018/06/01" [Date - Publication] : "2019/05/31" [Date - Publication]
- 2: Clinical Trial Protocol [Publication Type]
- 3: Protocol [Title]
- 4: randomized [TIAB]
- 5: randomised [TIAB]
- 6: placebo [TIAB]
- 7: randomly [TIAB]
- 8: trial [TIAB]
- 9: groups [TIAB]
- 10: drug therapy [Subheading]
- 11: 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12: 3 and 11
- 13: 2 or 12
- 14: personaliz*[TIAB]
- 15: personalis*[TIAB]
- 16: custom*[TIAB]
- 17: tailor*[TIAB])
- 18: 14 or 15 or 16 or 17
- 19: drug therapy [Subheading]
- 20: surgery [Subheading]
- 21: 19 or 20
- 22: animals [mesh]
- 23: humans [mesh]
- 24: 22 not 23
- 25: 21 or 24
- 26: 1 and 13 and 18 not 25

Appendix 2: Search in clinicaltrials.gov

Interventional Studies | NOT (drug OR procedure) | Adult, Older Adult | First posted from 06/01/2018 to 05/31/2019 | Study Protocols

Appendix 3: Search in PubMed for articles in JAMA and NEJM

- 1: "2018/06/01" [Date - Publication] : "2019/05/31" [Date - Publication]
- 2: N Engl J Med [Journal]
- 3: JAMA [journal]
- 4: 2 or 3
- 5: Clinical Trial [Publication Type]
- 6: drug therapy [Subheading]
- 7: surgery [Subheading]
- 8: 6 or 7
- 9: animals [mesh]
- 10: humans [mesh]
- 11: 9 not 10
- 12: 8 or 11
- 13: 1 and 4 and 5 not 12

Appendix 4: Sources and items concerning personalization in the standardized form

1) Description of personalization components in guidelines and checklists:

Consort statement NPT[1] Item 5a : Description of the different components of the interventions and, when applicable, description of the procedure for tailoring the interventions to individual participants
Spirit Statement [2,3] 11b Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)
TIDieR [4]: Item 9. Tailoring: If the intervention was planned to be personalised, titrated or adapted, then describe what, why, when, and how
Consensus on Exercise Reporting Template (CERT) [5,6]: Item 7 (decision rules for exercise progression) was subdivided into items: 7a (detailed description of the decision rule(s) for determining exercise progression) and 7b (detailed description of how the exercise program was progressed) Item 14 Whether exercises are generic (“one size fits all”) or tailored to the individual Item 15 Decision rule that determines the starting level for exercise

- 1 Boutron I, Altman DG, Moher D, *et al.* CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med* 2017;**167**:40–7. doi:10.7326/M17-0046
- 2 Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, *et al.* SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;**346**:e7586. doi:10.1136/bmj.e7586
- 3 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;**158**:200–7. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
- 4 Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, *et al.* Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;**348**:g1687. doi:10.1136/bmj.g1687
- 5 Slade SC, Dionne CE, Underwood M, *et al.* Consensus on Exercise Reporting Template (CERT): Modified Delphi Study. *Phys Ther* 2016;**96**:1514–24. doi:10.2522/ptj.20150668
- 6 Slade SC, Finnegan S, Dionne CE, *et al.* The Consensus on Exercise Reporting Template (CERT) applied to exercise interventions in musculoskeletal trials demonstrated good rater agreement and incomplete reporting. *Journal of Clinical Epidemiology* 2018;**103**:120–30. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.07.009

2) Items concerning personalization in the standardized form:

1. Justification of why the intervention is personalized
 - Not explained
 - Explained
2. Are there components of personalization at the beginning of the trial (eg. on baseline data)?
 - No
 - Yes
3. On what characteristics was the personalization determined at the beginning of the study? (*one or more*)
 - Not described
 - Patient's demographic characteristics (age, sex, origin)
 - Patient's environment characteristics (relationship, family)
 - Patient's social characteristics (employment, financial resources, med insurance)
 - Patient's disease characteristics (age of disease, severity)
 - Patient's clinical characteristics (BP, cardiac frequency, muscular strength...)
 - Patient's abilities (physical, cognitive, autonomy...)
 - Genetic characteristics
 - Other patient's characteristics (behavior, habits, culture...)
 - Patient's desire and priorities
 - Response to treatment (prior to the study)
 - Location of the investigating center
 - Care provider desire/habits (not linked to patient's characteristics)
 - Other: _____
4. What aspect of the intervention is personalized at baseline ? (*one or more*)
 - Not described
 - Switch in the nature of the intervention (eg. Phone call to personal visits)
 - Switch in the content of the intervention (eg. Change in physical exercise)
 - Addition of a new component of the intervention (nature or content)
 - Stop part of the intervention (nature or content)
 - Stop all the intervention
 - Increase intensity (or Frequency)
 - Decrease intensity (or Frequency)
 - The trigger for a behavioral change
 - Location of the intervention
 - Change in the person delivering the intervention
 - Other: _____
5. Quote parts about the personalization at the beginning of the trial
6. Are there components of personalization at fixed times during the trial (at specific or all visits)?
 - No
 - Yes, during visits planned by the researchers/physicians
 - Yes, during visits planned by patients
7. On what characteristics is the personalization determined at fixed times ? (*one or more*)
 - Not described
 - Patient's environment characteristics (relationship, family)
 - Patient's social characteristics (employment, financial resources, med insurance)

- Patient's disease characteristics (age of disease, severity)
 - Patient's clinical characteristics (BP, cardiac frequency, muscular strength...)
 - Patient's abilities (physical, cognitive, autonomy)
 - Patient's desire and priorities
 - Genetic characteristics
 - Other patient's characteristics (behavior, habits, culture...)
 - Response to treatment
 - Adverse events
 - Location of the investigating center
 - Care provider desire/habits (not linked to patient's characteristics)
 - Other: _____
8. What aspect of the intervention is personalized at fixed times? (*one or more*)
- Not described
 - Switch in the nature of the intervention (eg. Phone call to personal visits)
 - Switch in the content of the intervention (eg. Change in physical exercise)
 - Addition of a new component of the intervention (nature or content)
 - Stop part of the intervention (nature or content)
 - Stop all the intervention
 - Increase intensity (or Frequency)
 - Decrease intensity (or Frequency)
 - The trigger for a behavioral change
 - Location of the intervention
 - Change in the person delivering the intervention
 - Other: _____
9. Quote parts about the personalization at fixed times
10. Are there components of personalization at any time during the trial (eg. real time adaptation of interventions)?
- No
 - Yes
11. On what characteristics is the personalization determined at any time? (*one or more*)
- Not described
 - Patient's disease characteristics (age of disease, severity)
 - Patient's clinical characteristics (BP, cardiac frequency, muscular strength...)
 - Patient's desire and priorities
 - Genetic characteristics
 - Other patient's characteristics
 - Response to treatment
 - Adverse events
 - Other: _____
12. What aspect of the intervention is personalized at any time? (*check one or more*)
- Not described
 - Switch in the nature of the intervention (eg. Phone call to personal visits)
 - Switch in the content of the intervention (eg. Change in physical exercise)
 - Addition of a new component of the intervention (nature or content)
 - Stop part of the intervention (nature or content)
 - Stop all the intervention
 - Increase intensity (or Frequency)
 - Decrease intensity (or Frequency)
 - The trigger for a behavioral change
 - Location of the intervention

- Change in the person delivering the intervention
 - Other: _____
13. Quote parts about the personalization at any time
14. Who determines the personalization? (*one or more*)
- The investigator (algorithmic) / Automatic personalization
 - The investigator (algorithmic) / manual adaptation
 - The patient
 - Physician
 - Nurse,
 - Physiotherapist
 - Psychologist
 - Dieticians
 - Other care provider: _____
 - Other: _____
15. Quote parts about who determines the personalization
16. Is the blinding taken into account during personalization?
- Not applicable (no blinding in the study)
 - Yes
 - No
17. Quote how is the blinding taken into account during the personalization
18. In how many sections of the protocol are the personalization components described?
19. What are the title of these sections? (*one or more*)
- Background
 - Objectives
 - Design
 - Randomization
 - Population
 - Intervention
 - Control
 - Personalization
 - Outcomes
 - Safety
 - Statistical analysis
 - Ethics
 - Other: _____
20. Which components are details enough to allow their reproducibility?
- The moment of personalization: baseline
 - Baseline characteristics
 - Baseline aspects
 - The moment of personalization: fixed time
 - Fixed time characteristics
 - Fixed time aspects
 - The moment of personalization: any time
 - Anytime characteristics
 - Anytime aspects
 - People in charge of personalization
21. Are there any other information about the personalization of the intervention?

Appendix 5: Characteristics of the included trials according to the source of the protocols

	Protocols from PubMed Search N=92 n (%)	Protocols from ClinicalTrials.gov, JAMA and NEJM N=17 n (%)
Medical domain:		
- Psychiatry	20 (21.7)	2 (11.8)
- Endocrinology and nutrition	12 (13.0)	1 (5.9)
- Musculoskeletal system	9 (9.8)	2 (11.8)
- Cardiac and cardiovascular system	9 (9.8)	2 (11.8)
- General medicine	9 (9.8)	1 (5.9)
- Oncology	8 (8.7)	0 (0.0)
- Neurology	6 (6.5)	2 (11.8)
- Urology and nephrology	6 (6.5)	1 (5.9)
- Gynaecology and obstetrics	5 (5.4)	1 (5.9)
- Anaesthesiology and critical care	1 (1.1)	3 (17.7)
- Gastro-enterology	2 (2.2)	1 (5.9)
- Infectiology	2 (2.2)	0 (0.0)
- Ophthalmology and otorhinolaryngology	2 (2.2)	0 (0.0)
- Pulmonology	1 (1.1)	1 (5.9)
Experimental treatment*:		
- Rehabilitation	20 (21.7)	9 (52.9)
- Psychotherapy	19 (20.7)	2 (11.8)
- Behavioral intervention	56 (60.9)	3 (17.7)
- Education	27 (29.4)	3 (17.7)
- Other**	4 (4.3)	2 (11.8)
International study:	8 (8.7)	0 (0.0)
Multicentric study:	70 (76.1)	9 (52.9)
Planned sample size, mean (SD):	464.7 (792.1)	367.9 (697.2)
Funding:		
- Public	83 (90.2)	14 (82.4)
- Private	1 (1.1)	3 (17.6)
- Mixed (public and private)	8 (8.7)	0 (0.0)

* Protocols could report more than one type of experimental treatment

** complementary and integrative health, supportive care and collaborative care

SD: standard deviation

Appendix 6: Components of personalization according to the source of the protocols

	Protocols from PubMed Search N=92 n (%)	Protocols from ClinicalTrials.gov, JAMA and NEJM N=17 n (%)
<u>Decision points of personalization*:</u>		
- Personalization at baseline	64 (69.6)	6 (35.3)
- Personalization at scheduled time	79 (85.9)	13 (76.5)
- Personalization at unscheduled time	26 (28.3)	2 (11.8)
<u>Tailoring variables and constructs*:</u>		
- Patient's characteristics	87 (94.6)	16 (94.1)
- Patient's preferences	78 (84.8)	9 (52.9)
- Extrinsic variables	18 (19.6)	3 (17.6)
<u>Decision rules for personalization*:</u>		
- Algorithm-driven personalization	49 (53.3)	9 (52.9)
- Operator-driven personalization	85 (92.4)	14 (82.4)
o Patient-driven personalization	72 (78.3)	9 (52.9)
<u>Nature of the subsequent tailoring*:</u>		
- Switch in the content	88 (95.7)	9 (52.9)
- Modification of the mode of delivery	40 (43.5)	3 (17.6)
- Modification in the intensity or frequency	56 (60.9)	12 (70.6)
- Adding or stopping parts	57 (62.0)	12 (70.6)

Appendix 7: Sections containing components of personalization

	N(%)
Number of sections containing components of personalization in each protocol: median [interquartile range]	2.0 [2-3]
Title of sections containing components of personalization:	
- Intervention group	101 (92.7)
- Procedure	30 (27.5)
- Adherence or discontinuation	21 (19.3)
- Safety	21 (19.3)
- Control group	16 (14.7)
- Tables or figures	10 (9.2)
- Overview or design	9 (8.3)
- Population	6 (5.5)
- Development	5 (4.6)
- Outcomes	5 (4.6)
- Adaptation or tailoring	4 (3.7)
- Objectives	3 (2.8)
- Randomization*	1 (0.9)
- Blinding*	1 (0.9)

* Some elements of the intervention were reported in these sections

CHAPITRE 2 : Sélection des variables de personnalisation

1) Justification de la recherche

Dans la médecine personnalisée, outre les informations issues des « omiques » biologique, comme la génomique ou la protéomique, les soins individuels des patients peuvent être personnalisés en fonction de la « personomique », une catégorie d'éléments du patient comprenant sa situation psychosociale unique, ses préférences personnelles, ses croyances en matière de santé, ses réseaux de soutien social et ses ressources financières (Ziegelstein, 2015, 2018). Ces composantes de l'individualité, appelées après « marqueurs personomiques », peuvent modifier la réponse des patients au traitement et l'efficacité des interventions non pharmacologiques en renforçant l'initiation, l'acceptabilité, l'adhésion et les effets post-intervention (Beck et al., 2010; Belisario et al., 2012; Morgan et al., 1996; Prochaska et al., 1993). Pourtant, il existe un écart entre, d'une part, la pratique quotidienne des médecins, où les soins sont personnalisés en fonction de la personomique des patients, par exemple en tenant compte de leur situation financière, et d'autre part, les données probantes à l'appui de la personnalisation des interventions fournies aux médecins notamment par le biais des recommandations : « *dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, les médecins généralistes ont décrit utiliser leur connaissance des conditions contextuelles uniques d'un patient pour individualiser les soins, même si cela signifiait s'écarter de l'application directe des recommandations* » (Damarell et al., 2020; Ziegelstein, 2018). En effet, deux revues systématiques évaluant des interventions personnalisées de traitements non pharmacologiques ont montré que moins de 50 % des essais incluaient une personnalisation basée sur les marqueurs personomiques des patients. (Head et al., 2013; Malmartel et al., 2021)

Choisir les bons marqueurs personomiques à utiliser pour personnaliser les interventions est complexe. Nous proposons donc une approche inspirée de celle de la médecine fondée sur les preuves (EBM), à savoir « *les meilleures preuves de la recherche avec l'expertise clinique et les valeurs et circonstances uniques du patient* », pour identifier les marqueurs personomiques qui devraient être pris en compte lors de la conception ou de la mise en œuvre d'interventions personnalisées (D. Sackett et al., 2000). Nous illustrons notre méthode en l'appliquant aux interventions de sevrage tabagique. De façon ancillaire, nous avons étudié les discordances entre les points de vue des patients et des médecins sur les marqueurs personomiques à prendre en compte lors du sevrage tabagique.

2) Méthodes

Nous avons identifié des marqueurs personomiques potentiels à l'aide : (1) d'une revue systématique des protocoles concernant les interventions personnalisées de sevrage tabagique publiés ou enregistrés entre juin 2018 et mai 2019 ; (2) d'une recherche PubMed de revues systématiques décrivant des variables associées au succès du sevrage tabagique ; (3) d'entretiens ouverts avec 8 médecins généralistes français.

Ensuite, nous avons évalué le point de vue des médecins et celui des patients en utilisant des comparaisons par paires. Des médecins impliqués dans le sevrage tabagique ont été invités à participer par une campagne sur les réseaux sociaux et par des invitations envoyées par mail à des réseaux de médecins généralistes. Un échantillon de fumeurs ou d'anciens fumeurs adultes de l'e-cohorte ComPaRe a été invité à participer par courrier.

Les participants ont évalué 10 paires de marqueurs personomiques choisis au hasard parmi les marqueurs personomiques précédemment identifiés et ont sélectionné, au sein de chaque paire, le marqueur qu'ils considéraient comme le plus pertinent à prendre en compte lors d'une tentative d'arrêt du tabac. Les données de comparaison par paires des médecins et des patients

ont été analysées par des modèles de Bradley Terry Luce. Ces modèles estiment la probabilité qu'un marqueur *i* soit préféré à un marqueur *j* ; cette probabilité dépend de la « capacité » (« *ability* ») de ce marqueur à être préféré aux autres. Pour effectuer des comparaisons entre marqueurs, la capacité d'un marqueur de référence a été contrainte à 0 (ici, le sexe, qui a été choisi le moins souvent). Le résultat des analyses est la « capacité » de tous les marqueurs étudiés : plus la capacité est élevée, plus le marqueur est susceptible d'être préféré par le participant. (Bradley & Terry, 1952; Cattelan, 2012; Luce, 1959).

Pour étudier la discordance entre les points de vue des médecins et des patients, nous avons 1) estimé la corrélation entre les capacités de chaque facteur contextuel de chaque point de vue, en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson ; 2) estimé la concordance absolue entre les capacités de chaque facteur contextuel de chaque point de vue, en utilisant le coefficient de corrélation intra-classe ; et 3) comparé le classement des 10 facteurs contextuels ayant les capacités les plus élevées de chaque point de vue.

3) Résultats

a) Identification de marqueurs personomiques pour les interventions de sevrage tabagique

Tout d'abord, nous avons sélectionné sept protocoles d'essais évaluant des interventions personnalisées pour le sevrage tabagique publiés ou enregistrés entre juin 2018 et mai 2019. Ces protocoles décrivaient 25 marqueurs personomiques utilisés pour personnaliser le contenu de l'intervention en fonction des caractéristiques des patients. Ensuite, nous avons trouvé sept revues systématiques concernant les prédicteurs du succès du sevrage tabagique dans différentes populations. Cette recherche nous a permis d'ajouter 13 marqueurs personomiques potentiels à notre liste. Enfin, huit entretiens avec des médecins généralistes (dont 5 femmes ; âge médian de 37,5 ans, IQR [36,5 ; 40,0]) ont permis d'ajouter deux variables potentielles de personnalisation à celles de la littérature. L'exclusion de trois marqueurs relatifs à d'autres

« omiques » a permis d'obtenir une liste finale de 36 marqueurs personomiques utilisables dans les interventions personnalisées de sevrage tabagique.

b) Classification de marqueurs personomiques pour les interventions de sevrage tabagique selon les médecins et les patients

Nous avons inclus 795 médecins (âge médian : 34 (IQR [30 ;38]) ans ; 61,5 % de femmes ; 95 % de médecins généralistes) qui ont effectué 6050 comparaisons par paires et 793 patients (âge médian : 54 (IQR= [42 ;64]) ans ; 66 % de femmes, 87,2 % de personnes atteintes de maladies chroniques, 28,6 % de fumeurs actifs et 71,4 % d'anciens fumeurs) qui ont effectué 5913 comparaisons par paires.

Les médecins ont sélectionné les éléments suivants comme étant les cinq marqueurs personomiques les plus pertinents à prendre en compte pour personnaliser le sevrage tabagique: « motivation pour arrêter de fumer » (capacité=5,20 ; écart-type=0,28), « préférences et attentes » (capacité=4,88 ; écart-type=0,28), « craintes et croyances concernant le tabagisme » (capacité=4,25 ; écart-type=0,26), « comportement tabagique » (capacité=4,24 ; écart-type=0,26) et « tentatives antérieures d'arrêt » (capacité=4,02 ; écart-type=0,26) (Figure 5, figure 6).

Les patients ont choisi les cinq marqueurs personomiques suivants comme étant les plus pertinents : « motivation à arrêter de fumer » (capacité=3,12 ; écart-type =0,21), « comportement tabagique » (capacité=3,00 ; écart-type =0,21), « dépendance au tabac » (capacité=2,70 ; écart-type =0,20), « préférences et attentes » (capacité=2,66 ; écart-type =0,20) et « effets secondaires attendus » (capacité=2,54 ; écart-type =0,20) (Figure 5, figure 6).

c) Comparaison entre les classements des médecins et des patients

Il existait une forte corrélation entre l'évaluation par les médecins de la pertinence des marqueurs personomiques en fonction de leur expertise et les préférences des patients ($r=0,76$, $p<0,0001$) ce qui montre que les médecins et les patients sont d'accord, dans l'ensemble, sur les facteurs les plus importants. Cependant, nous avons constaté une faible concordance entre les capacités des marqueurs personomiques pour les médecins et les patients (ICC= 0,42 [-0,10 ; 0,75] ; $p= 0,09$). Les capacités issues de l'expérience des médecins étaient systématiquement plus élevées que celles des patients (Figure 5). Par exemple, la « motivation à arrêter de fumer » avait une capacité estimée de 3,12 (écart-type =0,21) et de 5,19 (écart-type =0,28) pour les patients et les médecins respectivement. Cela signifie que les médecins étaient plus homogènes dans le classement des marqueurs personomiques : ils ont acquis des connaissances et un savoir qui leurs permettent de répondre de façon plus unanime pour identifier les marqueurs les plus importants. Au-delà de cette différence d'ampleur, il existe également des divergences notables entre les évaluations des médecins et celles des patients (Figure 6). Les médecins considèrent la « présence d'une comorbidité psychiatrique » comme un marqueur important à prendre en compte lors de la personnalisation du sevrage tabagique, mais les patients ne le considéraient pas comme tel. En revanche, les patients considèrent que la personnalisation basée sur leur capacité à « accéder à des spécialistes » pour le sevrage tabagique et sur leurs « habitudes alimentaires » était pertinente, alors que les médecins ne donnaient pas la priorité à ces marqueurs.

En considérant les 10 principaux marqueurs personomiques pour les médecins et les patients, 4 facteurs (40%) de la liste des médecins ne figuraient pas dans celle liste des 10 premiers des patients : craintes/croyances à l'égard du tabagisme, tentatives antérieures d'arrêter de fumer, grossesse actuelle et codépendances. Il y avait 9 marqueurs sur 10 étaient à la fois importants

pour les médecins et les patients et qui étaient utilisés pour personnaliser les interventions de sevrage tabagique dans les protocoles étudiés ; le marqueur personomique restant était les « co-addictions » pour les médecins et les « symptômes liés au tabagisme » pour les patients. Cependant, les essais cliniques prenaient en compte de multiples autres variables de personnalisation telles que le sexe, l'âge, le soutien des proches des patients, le niveau d'éducation, la catégorie socioprofessionnelle et le statut marital, qui ont été classés comme marqueurs les moins importants par les médecins et les patients (Figure 6).

Figure 5: Capacité des marqueurs personomiques selon la perception des médecins et des patients

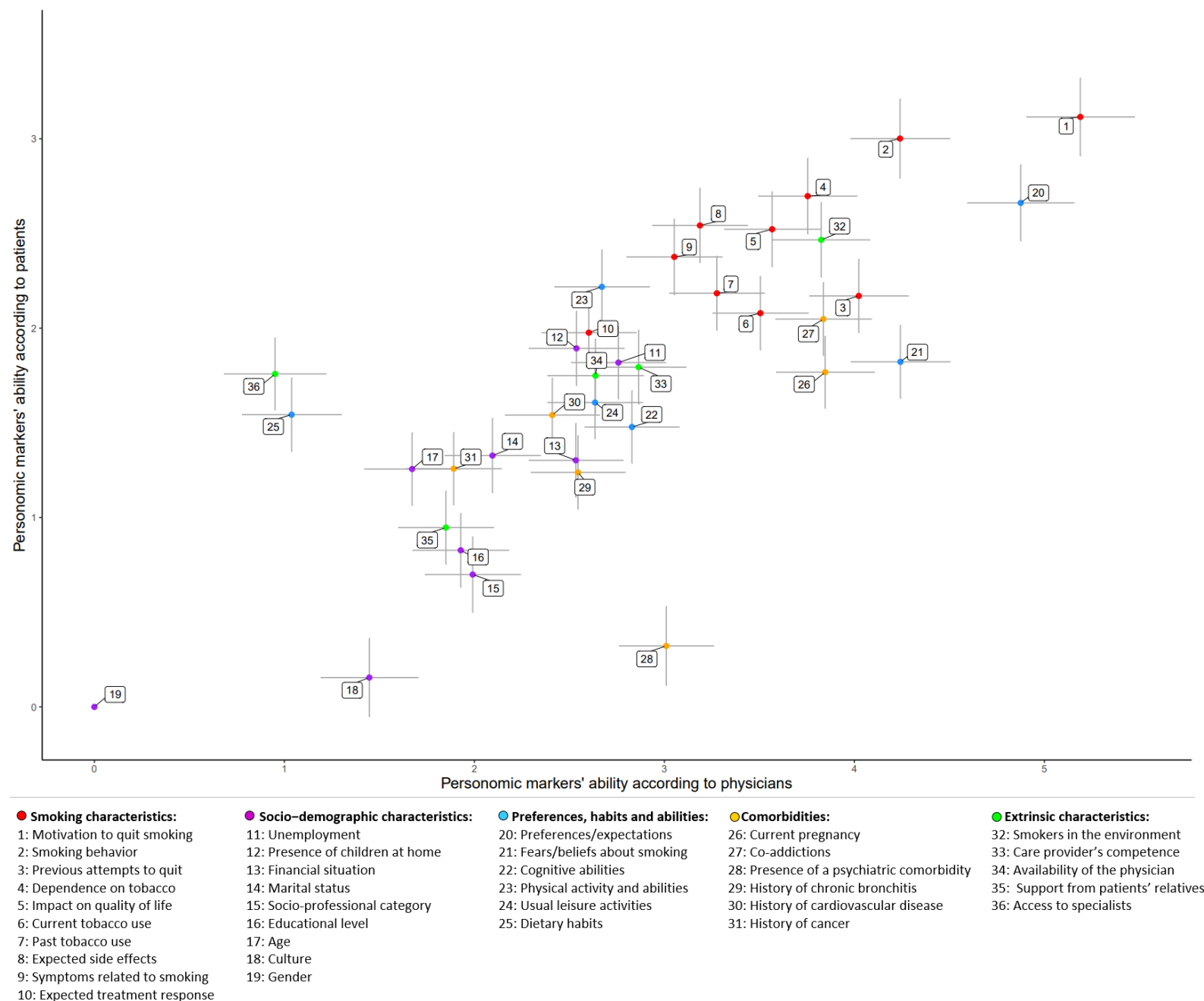
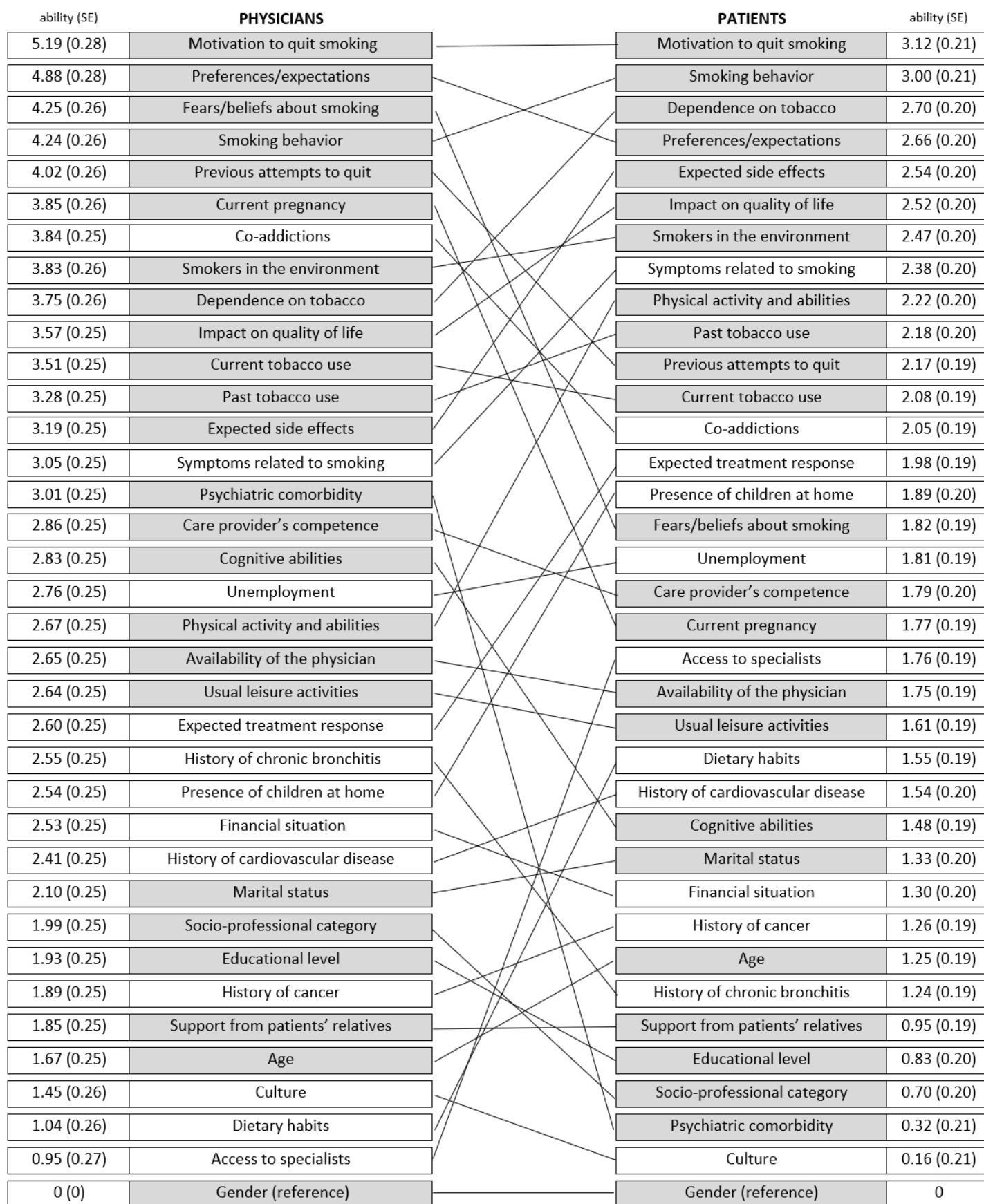


Figure 6: Pertinence des marqueurs personomiques selon l'expérience clinique des médecins et les préférences des patients



Personomic markers retrieved in trial protocols

4) Discussion

Dans cet article, nous proposons un cadre méthodologique pour identifier systématiquement les marqueurs personomiques qui devraient être pris en compte dans la personnalisation des interventions de sevrage tabagique. Nous avons d'abord identifié 36 marqueurs personomiques à partir de données scientifiques, puis, à l'aide de 11 963 comparaisons par paires, nous avons évalué leur pertinence dans la pratique selon 795 médecins et 793 patients. Les médecins et les patients ont convenu que la « motivation à arrêter de fumer », les « préférences et attentes » et le « comportement tabagique » étaient les marqueurs personomiques les plus pertinents à prendre en compte pour personnaliser les interventions de sevrage tabagique.

Dans l'ensemble, les principaux marqueurs personomiques pour les médecins et les patients étaient utilisés pour personnaliser les interventions de sevrage tabagique dans la littérature. Cependant, de nombreuses autres variables de personnalisation étaient fréquemment utilisées dans les interventions bien que les médecins et les patients les considèrent parmi les moins pertinentes.

Notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, elle a utilisé une liste complète de marqueurs personomiques potentiels identifiés en combinant des recherches bibliographiques et des entretiens avec des cliniciens. Deuxièmement, l'utilisation de comparaisons par paires a réduit la charge cognitive que représente pour les participants le classement de 36 éléments (Cattelan, 2012).

Néanmoins, l'étude présente des limites. Premièrement, nous n'avons pas inclus de patient lors de l'étape d'identification des marqueurs personomiques. En effet, nous avons souhaité identifier des marqueurs pouvant avoir une influence sur les interventions dans la littérature. Nous avons donc sélectionné ceux déjà mentionnés dans les protocoles d'essais, puis chercher des marqueurs pouvant avoir une influence sur le résultat de l'intervention. Notre recherche n'étant pas exhaustive, nous avons mené les entretiens avec les médecins pour ne pas omettre

un marqueur potentiellement important dans la pratique clinique. Ainsi, nous n'avons pas souhaité que des entretiens avec des patients fassent apparaître des marqueurs non justifiés sur des bases bibliographiques et avons préféré les impliquer au stade de validation et d'étude d'acceptabilité des marqueurs dans la prise en charge du sevrage tabagique. Deuxièmement, bien que la forte prévalence des médecins généralistes soit cohérente avec l'organisation de la prise en charge du sevrage tabagique en France (Rouillon et al., 2021), plus de la moitié d'entre eux exerçaient depuis moins de 10 ans. De même, la plupart des patients souffraient de maladies chroniques. Ainsi, nos populations ne sont pas représentatives des médecins ou des patients français. Troisièmement, nous avons fait le choix méthodologique de ne pas proposer une option neutre permettant aux participants d'indiquer que les deux marqueurs d'une paire étaient également pertinents. Il a été démontré qu'en l'absence d'une réponse neutre, les personnes ont tendance à sélectionner la catégorie la plus proche de leur perception plutôt que de donner une réponse aléatoire (Menold & Bogner, 2016). Finalement, les marqueurs personomiques extraits de la littérature et utilisés dans cette étude correspondent à des catégories (par exemple, effets secondaires attendus, co-addictions, catégorie socioprofessionnelle), des concepts (par exemple, préférences, dépendance au tabac, impact sur la qualité de vie) ou des types de données à recueillir (par exemple, âge, consommation actuelle et passée de tabac). Ils ne peuvent donc pas être utilisés directement pour induire une modification dans une intervention. Chaque étude évaluant une intervention personnalisée devrait donc utiliser des marqueurs personomiques « généraux » comme point de départ pour déterminer les variables d'adaptation spécifiques qui seront utilisées pour personnaliser l'intervention.

La littérature sur l'identification des variables de personnalisation (y compris les marqueurs personomiques) est rare et ne considérait généralement qu'une seule « source d'expertise » (Beck et al., 2010). Par exemple, Puzhko et al. se sont concentrés sur le point de vue des médecins et ont analysé les dossiers médicaux électroniques pour identifier les variables à

prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement antidépresseur chez les patients obèses (Puzhko et al., 2021). Choi et al., quant à eux, se sont concentrés sur la recherche des preuves publiées afin de développer un outil d'aide à la décision pour personnaliser les traitements de seconde ligne pour les patients atteints de diabète (Choi et al., 2019). Notre approche, qui combine les preuves scientifiques et les points de vue des cliniciens et des patients, offre une vision globale des marqueurs à prendre en compte dans le développement de futures interventions personnalisées et pourrait éviter d'inclure les marqueurs non étayés par des preuves et ceux considérés comme non pertinents par les cliniciens ou inacceptables par les patients.

Nous avons développé un nouveau cadre pour identifier les variables de personnalisation pertinentes à utiliser pour mettre en œuvre la personnalisation dans les essais. Cette méthode en trois étapes peut être reproduite dans d'autres maladies, contextes et pays. Elle permet de hiérarchiser un grand nombre de variables et offre la possibilité de prendre en compte les points de vue de divers utilisateurs : chercheurs, cliniciens et patients.

Selon un point de vue de clinicien, les enjeux de la personnalisation dans les essais cliniques sont en effet d'arriver à valider des interventions qui seront adaptées à leur mise en place en pratique clinique. En effet, dans le cadre d'une pratique EBM de la médecine, il est souhaitable que les décisions prises en consultation s'appuient sur des éléments démontrés par des études de bon niveau de preuve (Guyatt et al., 1992). La proposition thérapeutique est ensuite discutée et personnalisée par le médecin et le patient. Cette relation médecin-patient a besoin d'être satisfaisante car c'est un élément clé de la médecine (Olaisen et al., 2020). En effet, il a été démontré que les soins centrés sur le patient et la prise de décision partagée améliorent l'état de santé et l'efficacité des soins (Jordan et al., 2002; Stewart et al., 2000). Par exemple, dans la gestion des lombalgies, l'obtention d'un accord patient-médecin sur le diagnostic et le plan de

traitement peut améliorer la satisfaction du patient, sa santé mentale, sa fonction sociale et sa vitalité (Staiger et al., 2005). Dans le cadre du sevrage tabagique, plusieurs études qualitatives ont souligné l'importance d'une approche centrée sur le patient et d'une relation médecin-patient permettant une stratégie collaborative (Manolios et al., 2021) et les interventions de sevrage tabagique ont une efficacité qui pourrait être améliorée en renforçant la personnalisation de l'intervention (Belisario et al., 2012). Ainsi, les variables de personnalisation doivent être considérées comme pertinentes par les patients et les médecins pour un processus de personnalisation efficace basé sur des soins centrés sur le patient (Tracy et al., 2005). Une des difficultés que nous avons cependant mise en évidence dans notre étude réside dans le fait qu'il soit possible que l'avis des médecins et des patients soit globalement concordant sur les variables de personnalisation à prendre en compte mais qu'à un niveau de détail plus précis, des discordances apparaissent, notamment sur l'ordre précis d'importance des variables à utiliser. D'autres études ont retrouvé des résultats similaires. En effet, une revue systématique concernant les éléments importants dans la prise en charge thérapeutiques selon les médecins et les patients montrait d'une part, qu'il y avait plus de points de discordance que de concordances et d'autre part, que la relation concordance-discordance n'était pas un phénomène binaire mais plutôt un continuum avec de nombreuses nuances (Harrison et al., 2017).

Les éléments à prendre en compte dans cette prise en charge pour permettre une personnalisation des soins ont été décrits sous plusieurs formes. Les facteurs contextuels ont été développés pour promouvoir une approche EBM s'intégrant dans un modèle bio-médico-psycho-social. Il s'agissait de prendre en compte les éléments psychologiques, culturels, cognitifs, financiers, relationnels et environnementaux (Weiner, 2004). Les premières études montrant leur intérêt résidaient dans la réduction des erreurs médicales et contextuelles nuisant à une prise en charge optimales du patient. Les auteurs retrouvaient que des « erreurs contextuelles » de prise en charge étaient effectuées dans 78% des consultations avec une problématique contextuelle à prendre en compte (Weiner et al., 2010). Le paradigme ayant

conduit à la notion de « personomique » est différent. En effet, l'objectif est moins de limiter les erreurs que de développer un traitement optimal pour le patient centré sur ses caractéristiques dans le cadre d'une médecine personnalisée (Ziegelstein, 2017a). Ces deux notions semblent indispensables et indissociables dans la prise en charge clinique du patient en permettant d'aborder différents objectifs de la personnalisation des soins : instaurer un traitement qui sera plus efficace, et éviter des soins qui pourraient être délétères pour la santé du patient.

Dans l'ensemble, notre étude souligne l'importance de personnaliser les interventions de sevrage tabagique en fonction de la motivation, des comportements et des préférences des patients. Notre cadre nous a permis de mettre en évidence la riche diversité des marqueurs personomiques disponibles pour personnaliser les interventions. L'évaluation du point de vue des médecins et des patients pourrait être un point de départ pour sélectionner les plus pertinents à utiliser. D'autres études devraient examiner comment opérationnaliser ces marqueurs et si la personnalisation des interventions améliore effectivement les résultats cliniques.



ELSEVIER



Journal of Clinical Epidemiology 159 (2023) 235–245

**Journal of
Clinical
Epidemiology**

ORIGINAL ARTICLE

A methodological framework allows the identification of personomic markers to consider when designing personalized interventions

 Alexandre Malmartel^{a,b,*}, Philippe Ravaud^{a,c}, Viet-Thi Tran^{a,c}
^aUniversité Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, Inserm, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), F-75004 Paris, France

^bDépartement de Médecine Générale, Université Paris Cité, F-75014 Paris, France

^cCentre d'Epidémiologie Clinique, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France

Accepted 6 June 2023; Published online 11 June 2023

Abstract

Objectives: To develop a methodological framework to identify and prioritize personomic markers (e.g., psychosocial situation, beliefs...) to consider for personalizing interventions and to test in smoking cessation interventions.

Study Design and Setting: (1) We identified potential personomic markers considered in protocols of personalized interventions, in reviews of predictors of smoking cessation, and in interviews with general practitioners. (2) Physicians, and patient smokers or former smokers selected the markers they considered most relevant during online paired comparison experiments. Data were analyzed with Bradley Terry Luce models.

Results: Thirty-six personomic markers were identified from research evidence. They were evaluated by 795 physicians (median age: 34, IQR [30–38]; 95% general practitioners) and 793 patients (median age: 54, IQR [42–64], 71.4% former smokers) during 11,963 paired comparisons. Physicians identified patients' motivation for quitting (e.g., Prochaska stages), patients' preferences, and patients' fears and beliefs (e.g., concerns about weight gain) as the most relevant elements to personalize smoking cessation. Patients considered their motivation for quitting, smoking behavior (e.g., smoking at home/at work), and tobacco dependence (e.g., Fagerström Test) as the most relevant elements to consider.

Conclusion: We provide a methodological framework to prioritize which personomic markers should be considered when developing smoking cessation interventions. © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Epidemiologic methods; Human characteristics; Methodological study; Personalization; Precision medicine; Smoking cessation

1. Introduction

Over the past 30 years, more than 200 million deaths have been caused by smoking or other tobacco use worldwide. In addition, up to two-thirds of regular smokers could die of a tobacco-related disease [1]. Quitting smoking is associated with a reduced risk of cancer, cardiovascular diseases, respiratory disease, and premature death together

with an improved quality of life [2,3]. Despite more than two-thirds of people who currently smoke being interested in quitting, only 7.4% of smokers who report having attempted to stop remained abstinent for at least one year [4].

Personalizing interventions to participant characteristics can enhance their effectiveness by relating to their specific life and needs or by overcoming obstacles to achieve a desired change [5–8]. The identification of the precise factors that may affect the effectiveness of smoking cessation interventions and that should be considered to personalize them, is therefore of prime importance. This is even more true with the development of personalized digital therapeutic interventions mediated by patients' smartphones or computers, which cannot be adapted by clinicians. These digital interventions have shown to significantly increase the number of patients who stopped smoking at least six months after the intervention, as compared to usual care or printed self-help [9].

Funding: This study received no funding.

Availability of data and materials: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

* Corresponding author. Université de Paris, Faculté de Santé, UFR de Médecine Paris Centre, Département de Médecine Générale - Site Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France, Tel.: +33-1-44-41-23-63; fax: +33-1-44-41-23-64.

E-mail address: alexandre.malmartel@u-paris.fr (A. Malmartel).

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.06.003>

0895-4356/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

What is new?**Key findings**

- This study provides a methodological framework to identify personomic markers to consider when designing personalized interventions.
- According to physicians and patients the most important personomic markers to consider in personalized smoking cessation interventions were motivation to quit, patients' preferences and smoking behavior.

What this adds to what was known?

- The selection of tailoring variables used to personalize interventions often depends solely on the researcher's experience.
- We propose a novel methodological framework inspired by the practice of "evidence-based medicine" to identify the personomic markers to consider when designing personalized interventions.
- In trials evaluating personalized interventions for smoking cessation, several tailoring variables were not considered important by patients nor clinicians.

What is the implication and what should change now?

- This study contributes to the global effort of improving personalized medicine and provides a rigorous framework to select the variables to be considered for the personalization of interventions.
- Our framework can be reproduced in other diseases and contexts.
- We prioritized the personomic variables to consider when designing smoking cessation interventions.

Beyond potential biomarkers such as nicotinic cholinergic receptor $\alpha 5$ subunit (CHRNA5) genotypes or nicotine metabolism ratio (NMR), the development of personalized interventions for smoking cessation requires the careful identification of "*personomics*" markers, which reflect patients' unique psychosocial situation, personal preferences, health beliefs, social support networks, and financial resources. These components of individuality can indeed modify patients' response to treatment as much as their biological variability does [10,11]. Yet, there is a discrepancy between physicians' daily practice, where care is always personalized to patients' personomics [11,12], and the evidence available in randomized trials where the

personalization of the intervention to patients' characteristics is not often explicitly described [13]. Indeed, interventions involving human counseling involve "nonstandardized" personalization equivalent to what may be observed in clinical practice, but "nonstandardized personalization" limits the external validity of results because of the potential difference in expertise between people involved in trials and the people delivering the intervention in real world. Regarding "standardized" personalization, often described in m-Health interventions [14–16], a previous review showed that the tailoring variables used were heterogeneous and often defined from expert opinion alone [13].

Identifying and selecting the right personomic markers to consider when personalizing interventions is complex, and inappropriate selection may result in their failure to demonstrate a clear benefit [9]. Contrarily to other "-omics", a "simple" mechanistic approach (e.g., the lung cancer treatment of a patient with an *EGFR* mutation can be personalized by using *EGFR* tyrosine kinase inhibitors) cannot be used. Furthermore, because of the number of potential personomic markers that could be considered, they cannot be all implemented. "Over" personalization could also lead to useless complexity in interventions and reduce their uptake by clinicians. Therefore, it is necessary to identify the most relevant personomic markers (i.e., tailoring variables), which, when accounted for during interventions, could modify the treatment effect [6].

To answer these challenges, we propose a rigorous methodological framework, inspired by the practice of evidence-based medicine, that leverages on available research evidence, physicians' expertise and patients' values to identify and prioritize the personomic markers that should be considered when designing or implementing personalization in interventions [17]. We illustrate our method with the example of smoking cessation nonpharmacological interventions (e.g., behavioral interventions) that systematically require personalization.

2. Materials and methods

We combined three complementary approaches. First, we appraised the research evidence by identifying personomic markers (i.e., personomic tailoring variables) considered in existing smoking cessation trials and identified in observational studies. Second, we assessed the personomic markers most relevant to help patients attempting to stop smoking by using a paired comparison experiment investigating the elements that physicians consider during their practice. Third, we determined which personomic markers would be considered the most relevant by patients to personalize their smoking cessation, with another paired comparison experiment. The study was approved by the ethics committee from the Université Paris Cité (IRB: 00012022-43).

2.1. Identification of personomic markers

Potential personomic markers were identified in a three-step approach.

First, we searched for protocols of randomized clinical trials assessing personalized smoking cessation nonpharmacological interventions published or registered between June 2018 and May 2019 (precise methods described elsewhere [13]). We chose to focus on protocols because the description of the methods is often more complete in protocols than in published articles [18,19]. These protocols were 1) published as journal articles identified by a PubMed search using keywords related to personalization; 2) provided with entries in [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); or 3) provided as supplementary materials in articles published in the *Journal of the American Medical Association (JAMA)* and the *New England Journal of Medicine (NEJM)*. One investigator (AM) extracted from each protocol all tailoring variables described in the methods section of the protocols and used to adapt the intervention's timing or content.

Second, as we found no articles on the personomic markers which could modify the efficacy of interventions for smoking cessation, we searched PubMed for systematic reviews describing variables that were significantly associated with the success of smoking cessation (i.e., often labeled as predictors), by using the following search strategy: "systematic review" [Publication Type] AND ("Smoking Cessation*" [Mesh] OR Tobacco Use Cessation* [Mesh]) AND "predictors" [TIAB] AND ('2010/01/01' [PDat]: '2021/12/31' [PDat]). One investigator (AM) examined the data from the observational studies included in these systematic reviews, extracted all variables that were significantly associated with the success of smoking cessation (i.e., predictors) in at least one observational study. Then, the investigator grouped the extracted variables according to the similar concepts they referred to. We chose not to consider the effects sizes reported because of the potential heterogeneity of the studies included in the reviews.

Finally, we conducted open interviews with eight primary care physicians recruited from the Department of General Medicine of the University Paris Cité. Each interview began with the question: "To tailor a smoking cessation intervention, which specific patient, smoking, disease, treatment, or other characteristics would you consider?" A single investigator (AM) conducted a thematic analysis of these data.

Two authors (AM and VTT) synthesized the results from the three searches and established a list of potential personomic markers for smoking cessation interventions by 1) grouping similar concepts together and 2) removing variables pertaining to other-omics, such as personalization for the CYP2A6 slow nicotine metabolism [20]. The final list of personomic markers identified from the research evidence was reviewed by three patients and four physicians to ensure their comprehensibility.

2.2. Personomic markers according to physicians

We used paired comparisons to assess from among the personomic markers previously identified those most relevant to helping patients attempting to stop smoking. Studies have shown that paired comparison experiments can close the gap between surveys and the real world by accurately reflecting real decision tasks and reducing social desirability bias [21–23].

Physicians involved in smoking cessation (e.g., general practitioners, pulmonologists, psychiatrists, and addiction specialists) were recruited to participate through a social media campaign and by invitations sent to primary care networks. Those reporting that they were not involved in smoking cessation were excluded.

Physicians completed an online questionnaire on a secured internet platform. Each physician evaluated 10 pairs of personomic markers randomly chosen among those previously identified; within each pair, they selected the marker they considered the most relevant to consider for personalizing an intervention helping patients attempting smoking cessation to successfully quit smoking. The questionnaire was developed by a clinician (AM) and a methodologist (VTT) and pretested by four physicians for clarity and wording before data collection. In addition to the ranking task, physicians described themselves by answering several questions about socio-demographic and professional characteristics (age, gender, medical specialty, workplace, etc.).

2.3. Personomic markers according to patients

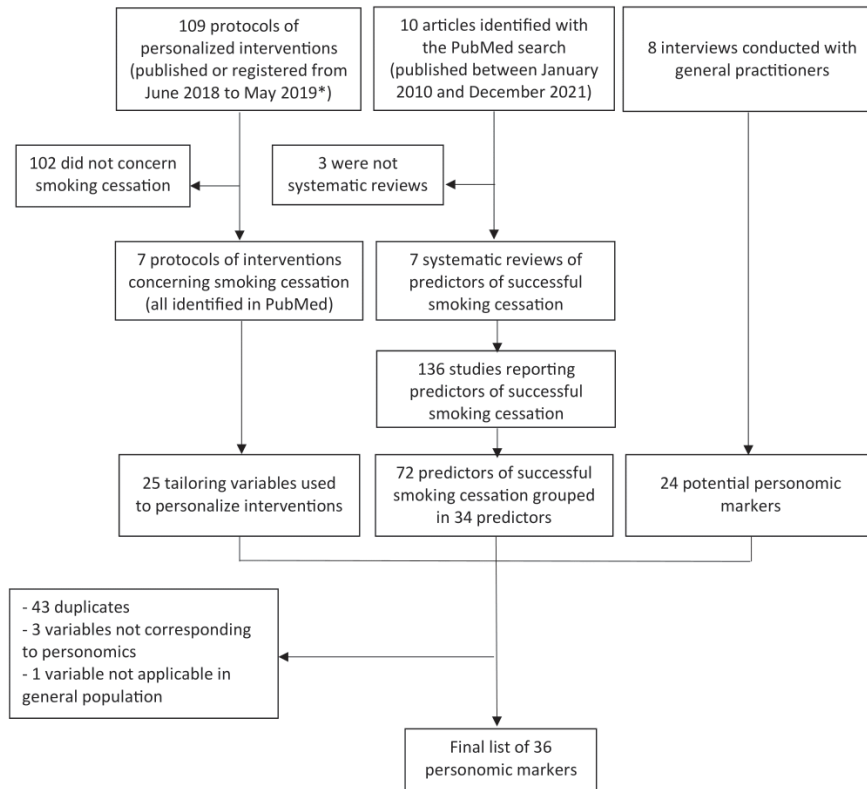
Similarly, we used paired comparisons to determine which personomic markers patients would find the most relevant for smoking cessation, from their perspective.

Among members of the ComPaRe e-cohort, a French nationwide cohort of 50,000 patients with chronic conditions, 4,148 adult smokers or former smokers were invited to participate by email [24]. Patients provided electronic consent before participating in the study.

Patients completed an online questionnaire similar to that for physicians. Each patient evaluated 10 pairs of personomic markers randomly chosen among those previously identified and selected, within each pair, the marker they preferred to be used to personalize their smoking cessation. In addition to the ranking task, patients answered several questions about sociodemographic and clinical characteristics (age, gender, current chronic diseases, smoking status, current tobacco use, smoking history, and history of previous smoking cessation).

2.4. Data analyses

We categorized the personomic markers identified during the literature search according to whether or not they were in fact used as tailoring variables in trial protocols assessing personalized interventions of smoking cessation.



* PubMed search; or provided with entries in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); or provided as supplementary materials in articles published in the Journal of the American Medical Association and New England Journal of Medicine

Fig. 1. Flow chart of the identification of tailoring variables. *PubMed search; or provided with entries in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); or provided as supplementary materials in articles published in the Journal of the American Medical Association and New England Journal of Medicine.

For a given comparison between two markers, for example “smoking behavior” and “age”, if more than 90% of the assessment were in favor of the same marker (e.g., 9 or 10/10 of the assessments were in favor of the same marker), we considered a clear dominance; and if there were as many assessments in favor of one factor as in favor of the other (5/10 vs. 5/10), there was a divergent opinion. We estimated the number (proportion) of comparisons where we found a clear dominance or a divergent opinion of raters, across all possible comparisons.

Paired comparison data from the physician and patient questionnaires were analyzed by fitting Bradley Terry Luce models that considered the hierarchical structure of our data (resulting from the multiple comparisons performed by participants). The Bradley-Terry model is a probability model for predicting the outcome of a paired comparison. Given two markers i and j ($i, j \in \{1, \dots, K\}$), the odds of i “beating” (i.e., being preferred to) j is α_i/α_j , where α_i and α_j are the “ability” of the markers. From the observed data, a reference marker (here, gender, which was chosen least often) had its ability constrained to 0 and the model estimates the ability of

all other markers, with higher abilities corresponding to the preferred markers [21,25,26].

All analyses were performed with R software, Version 4.2 (R Project for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>) and the BradleyTerry2 package [27].

3. Results

3.1. Identification of personomic markers

First, we retrieved seven protocols of trials evaluating personalized interventions for smoking cessation published or registered between June 2018 and May 2019: Three trials evaluated text messaging-based interventions [14–16]; two evaluated e-Health interventions conducted by websites or smartphone applications [28,29]; one was a cognitive behavioral intervention [30], and one was a community-based complex behavioral intervention [31]. The protocols described 25 personomic markers used to modify the content of the intervention based on patients’ characteristics.

Second, we found seven systematic reviews of predictors of smoking cessation success in different populations: the

Table 1. Definitions of the 36 selected personomic markers

Types of markers	Personomic markers	Definitions	Examples
Smoking characteristics	Motivation to quit smoking	Willingness and readiness to quit smoking	<i>Prochaska's, stage of change</i>
	Smoking behavior	Actions taken that are associated with smoking	<i>Personalization depending on whether the patient smokes mainly at work or at home</i>
	Previous attempts to quit	Number and type of methods previously used to try to quit smoking	<i>Adapting treatment, giving preference to techniques that have successfully helped people to quit</i>
	Dependence on tobacco	Physical and psychological factors that make it difficult to quit	Fagerström Test
	Impact on quality of life	Elements reducing the degree to which the patient enjoys the important possibilities of his/her life.	<i>Encouraging the patient if quality of life improves (e.g., as assessed by the SF-36 or eq-5d-5 l) or modify the intervention if it declines</i>
	Current tobacco use	Current average number of cigarettes smoked per day	<i>Number of cigarettes per day</i>
	Past tobacco use	Evaluation of former consumption: age at the beginning, evolution of the number of cigarettes/day	<i>Evaluation in pack-years</i>
	Expected side effects	Any treatment-related medical problem	<i>Patient can ask for additional support or healthcare in case of withdrawal symptoms or craving</i>
	Symptoms related to smoking	Medical symptoms facilitated by smoking condition	<i>Dyspnea (e.g., assessed with mMRC Scale) or cough</i>
	Expected treatment response	Treatment outcomes	<i>Effect on tobacco consumption or on home air quality</i>
Socio-demographic characteristics	Unemployment	Status in relation to paid work	<i>Being employed or unemployed</i>
	Presence of children at home	Children living in the household	<i>Special messages targeting patients with children</i>
	Financial situation	Financial situation	<i>Change healthcare professionals if their fees do not allow the patient to consult them</i>
	Marital status	Marital status	<i>Single/married/separated/divorced/widowed</i>
	Socio-professional category	Classification of the patient's occupation	<i>Employee/crafts worker/independent professional</i>
	Educational level	Educational level	<i>Primary school/secondary school/higher education</i>
	Age	Age	<i>Adapted interventions for patients over 65 years old</i>
	Culture	Beliefs, social forms, and material traits of a racial, religious, or social group	<i>Ethnicity or religion</i>
Preferences, habits, abilities	Gender	Gender	<i>Male/female/other</i>
	Preferences/expectations	Patient's preferences and expectations regarding the treatment	<i>Preference for oral instead of patch nicotine replacement therapy</i>
	Fears and beliefs about smoking	Patient's fears concerning continuing or quitting smoking and beliefs about smoking	<i>Adapted information targeting weight gain, anxiety or withdrawal symptoms depending on patient's fears</i>
	Cognitive abilities	General mental capability including reasoning, problem solving, memory	<i>Complexity of the intervention adapted to the cognitive abilities (e.g., assessed with Mini Mental</i>

(Continued)

Table 1. Continued

Types of markers	Personomic markers	Definitions	Examples
	Physical activity and abilities	General physical capability and ability to perform physical exercise	State examination) <i>Intensity or duration of physical activities adapted to the patient's fatigue</i>
	Usual leisure activities	Activities when the patient is not working	<i>Type of pleasurable activities planned during intervention</i>
	Dietary habits	Habitual decisions regarding what foods are eaten	<i>Diet tips adapted to fried food consumption or to a vegetarian diet</i>
Comorbidities	Current pregnancy	Current pregnancy	<i>Pregnancy status</i>
	Coadditions	Dependence on other substances	<i>Addiction to alcohol/cannabis consumption</i>
	Psychiatric comorbidity	Current psychiatric diseases (excluding addictions)	<i>Adaptation of therapy/support to depression/anxiety</i>
	History of chronic bronchitis	History of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	<i>Adaptation of motivational messages to COPD stage</i>
	History of cardiovascular disease	History of any established cardiovascular disease	<i>Avoiding part of intervention that could increase stroke or acute coronary syndrome recurrence</i>
	History of cancer	History of cancer	<i>Lung cancer/larynx cancer/bladder cancer</i>
Extrinsic characteristics	Smokers in the environment	Smokers in places usually visited by the patient	<i>Presence of smokers in the workplace</i>
	Care provider's competence	Provider's ability to manage smoking cessation and the physical or psychological elements associated	<i>Physician with experience in smoking cessation</i>
	Availability of the physician	Readiness of physician to respond adequately to the patient's therapeutic needs	<i>Possibility of urgent appointments to adapt the intervention at any time</i>
	Support from patients' relatives	External support provided by family and friends that can influence patient's choices and health care	<i>Adaptation of the intervention according to feedbacks given by the family</i>
	Access to specialists	Availability of other medical professionals who can offer guidance on smoking cessation	<i>Adaptation of the intervention if there is no addiction specialist in the area</i>

general population (one review, eight studies), adolescents and young adults (two reviews, 43 studies), pregnant women (two reviews, 60 studies), and patients with a history of stroke (one review, 25 studies) [20,32–36]. This search enabled us to add 13 potential personomic markers to our list. Finally, eight interviews with GPs (five of them women; median age of 37.5 years, IQR [36.5; 40]) provided two additional potential tailoring variables to add to those from the literature: “dietary habits” and “history of chronic bronchitis”.

Exclusion of three markers that pertained to other -omics (e.g., “genetics”, “carbon monoxide level” and “antismoke legislation”) and one to a specific context (“family environment for adolescent patients”) produced a final list of 36 personomic markers (Fig. 1, Appendix 1), described with examples in Table 1. Among them, 24 (e.g., age, gender, current tobacco use, motivation to quit, patients' preferences) had actually been used as tailoring variables in protocols of trials evaluating personalized smoking cessation interventions.

3.2. Personomic markers according to physicians

From April 1 to May 26, 2022, 934 physicians logged on to the online questionnaire and 795 were included in the analyses; nine reported they were not involved in smoking cessation and 130 stopped the questionnaire before assessing at least one pair of personomic markers (Fig. 2). The physicians' median age was 34 (IQR [30; 38]) years and 489 (61.5%) were women. They were mainly general practitioners ($n = 737$, 95.0%) and had a median of 5 (IQR [2; 10]) years of experience (Table 2).

In total, physicians performed 6,050 paired comparisons (median = 9, IQR [9; 9] assessments per physician). Each of the 630 possible paired comparisons was assessed on average 9.6 times. Across all these comparisons, 111 (17.6%) reflected a clear dominance of a marker vs. the other that is, at least 90% of the assessments were in the same direction (e.g., “smoking behavior” was clearly preferred over “age”); and 27 (4.3%) reflected divergent opinions that is, with equal numbers of physicians choosing

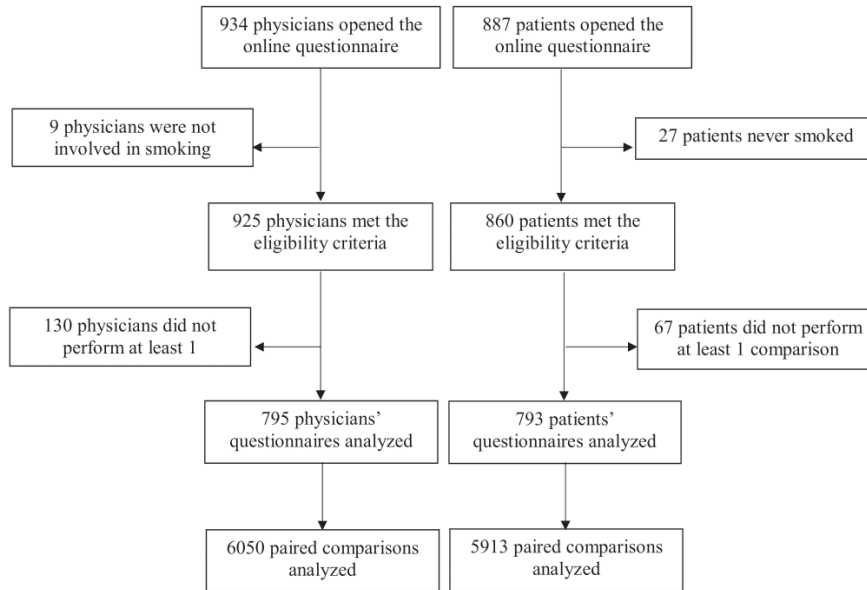


Fig. 2. Flow chart of participants.

each marker in the pair (e.g., “current tobacco use” vs. “dependence on tobacco”).

Physicians selected the following as their five most relevant personomic markers to be considered for use to personalize smoking cessation: “motivation to quit smoking” (e.g., Prochaska stage, ability = 5.20; SD = 0.28), “preferences and expectations” (e.g., nature of the support intervention and its expected effectiveness, ability = 4.88; SD = 0.28), “fears and beliefs about smoking” (e.g., concerns about weight gain, ability = 4.25; SD = 0.26),

Table 2. Physicians' characteristics (n = 795)

Physicians' characteristics n (%)	
Age median (interquartile range) (n = 783)	34 [30; 38]
Gender	
Female	489 (61.5)
Male	305 (38.4)
Other	1 (0.1)
Profession (n = 776)	
General practitioner	737 (95.0)
Addiction specialist	11 (1.4)
Psychiatrist	11 (1.4)
Pulmonologist	4 (0.5)
Other	25 (3.2)
Professional experience in years median (interquartile range) (n = 733)	5 [2; 10]
Workplace (n = 776)	
Private practice	639 (82.3)
Hospital	27 (3.5)
Mixed	91 (11.7)
Other	31 (4.0)

“smoking behavior” (e.g., smoking at home vs. at work, ability = 4.24; SD = 0.26), and “previous attempts to quit” (ability = 4.02; SD = 0.26) (Fig. 2).

3.3. Personomic markers according to patients

From Jun 7 to Jun 21, 2022, 887 patients logged on to the online questionnaire, and 793 were included in the analyses (27 reported they were not involved in smoking cessation and 67 stopped the questionnaire before assessing at least one pair of personomic markers) (Fig. 2). The patients' median age was 54 (IQR = [42; 64]) years, 523 (66.0%) were women, and they smoked a median of 20 (IQR = [12; 25]) cigarettes per day. In all, 227 (28.6%) were active smokers, and 566 (71.4%) former smokers who successfully quit smoking after a median of 2 (IQR = [1; 3]) attempts, mostly without help (56.5%) or with nicotine replacement therapy (26.7%). Patients' main chronic diseases were hypertension (24.9%), autoimmune disease (21.8%), and mental illness (20.6%) (Table 3).

In total, patients performed 5,913 paired comparisons (median = 9, IQR [9; 9] assessments per patient). Each of the 630 possible paired comparisons was assessed on average 9.4 times. Across all these comparisons, 60 (9.5%) reflected a clear dominance of a marker vs. the other (e.g., “symptoms related to smoking” was clearly preferred over “educational level”), and 32 (5.1%) reflected divergent opinions, with equal numbers of patients choosing each (e.g., “unemployment” vs. “presence of children at home”).

Patients chose the following as the five most relevant personomic markers: “motivation to quit smoking” (e.g.,

Table 3. Patients' characteristics ($n = 793$)

Patients' characteristics n (%)	
Age median (interquartile range) ($n = 755$)	54 [42; 64]
Gender	
Female	523 (66.0)
Male	267 (33.7)
Other	3 (0.4)
Chronic diseases ^a ($n = 724$)	
Hypertension	180 (24.9)
Autoimmune disease	158 (21.8)
Mental health disease including addictions	149 (20.6)
Asthma and chronic obstructive pulmonary disease	129 (17.8)
Diabetes	88 (12.2)
Coronary heart disease and stroke	64 (8.8)
Cancer	61 (8.4)
Other chronic disease	311 (43.0)
No active chronic disease declared	93 (12.8)
Number of cigarettes smoked per day median (interquartile range) ($n = 760$)	20 [12,25]
Active smokers	227 (28.6)
Pack-years median (interquartile range) ($n = 214$)	20 [9,30]
Former smokers	566 (71.4)
Number of attempts before quitting median (interquartile range)	2 [1,3]
Cessation methods ^a :	
Without help	320 (56.5)
Nicotine replacement therapy	151 (26.7)
Medical support	54 (9.5)
Pharmacotherapy	28 (4.9)
Web or smartphone application	23 (4.1)
Therapist support	12 (2.1)
Other support	106 (18.7)

^a Patients could have uses more than one of the following items.

Prochaska stage, ability = 3.12; SD = 0.21), “smoking behavior” (e.g., smoking at home vs. at work, ability = 3.00; SD = 0.21), “dependence on tobacco” (e.g., Fagerström Test ability = 2.70; SD = 0.20), “preferences and expectations” (e.g., nature of the support intervention and its expected effectiveness, ability = 2.66; SD = 0.20), and “expected side effects” (e.g., intrusiveness of the support intervention, ability = 2.54; SD = 0.20) (Fig. 3).

4. Discussion

In this study, we prioritized personomic markers that should be considered for the personalization of smoking cessation interventions using a new methodological framework accounting for current scientific evidence, physicians' and patients' perspective. Using 11,963 paired comparisons involving 795 physicians and 793 patients, we found that patients' “motivation to quit smoking (e.g., Prochaska

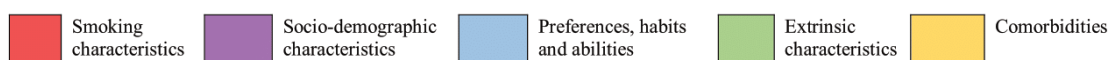
stage),” “preferences and expectations,” (e.g., nature and expected effectiveness of the intervention) and “smoking behavior” (e.g., smoking at home or at work) were considered as the most relevant personomic markers to include in personalized interventions for smoking cessation.

Overall, nine of the 10 of the top personomic markers for physicians and patients have already been used to personalize the smoking cessation interventions found in the literature. The one marker not used in the literature was the “presence of coaddictions” for physicians and “symptoms related to smoking” for patients. Our results also show that multiple other tailoring variables such as gender, age, support from patients' relatives, educational level, socioprofessional category, and marital status, are frequently used in interventions although physicians and patients consider them among the least relevant.

4.1. Strengths and limitations

Our study has several strengths. First, it used a comprehensive list of potential personomic markers identified by combining literature searches and interviews with clinicians. Moreover, our search for smoking cessation protocols focused on interventions reporting elements of personalization to investigate which tailoring variables were currently being used in trials. Second, the use of paired comparisons reduced the cognitive burden on participants of ranking 36 items and allowed them to discriminate between markers that may be both moderately relevant for the participant [21].

Nevertheless, the study has limitations. First, our search strategy to identify potential personomic markers was limited by the time frame of the literature search and could have led to omitting some of them present in nonincluded observational studies. Yet, the combination of three methods including interviews with experts might have minimized the risk of omitting important potential markers. Second, although the high prevalence of general practitioners was consistent with the organization of smoking cessation care in France [37], more than half of them had been in practice for less than 10 years. Similarly, most patients had chronic conditions. Thus, our populations are not representative of French physicians or patients. Third, we made the methodological choice to not offer a neutral option allowing participants to indicate that both markers in a pair were equally relevant. It has been shown that, in the absence of a neutral response, people tend to select the category closest to their perception rather than giving a random response [38]. Fourth, the personomic markers used in this study can be debated, especially for some extrinsic markers such as “availability of the physician”. We chose to keep them the study because they corresponded to the original definition of personomics by Ziegelstein et al. [10], and they were used in trials to personalize smoking cessation [13]. Finally, the studied personomic markers corresponded to categories (e.g., socioprofessional category), concepts (e.g., preferences). Thus, they cannot be used directly to



In bold Personomic markers retrieved in trial protocols

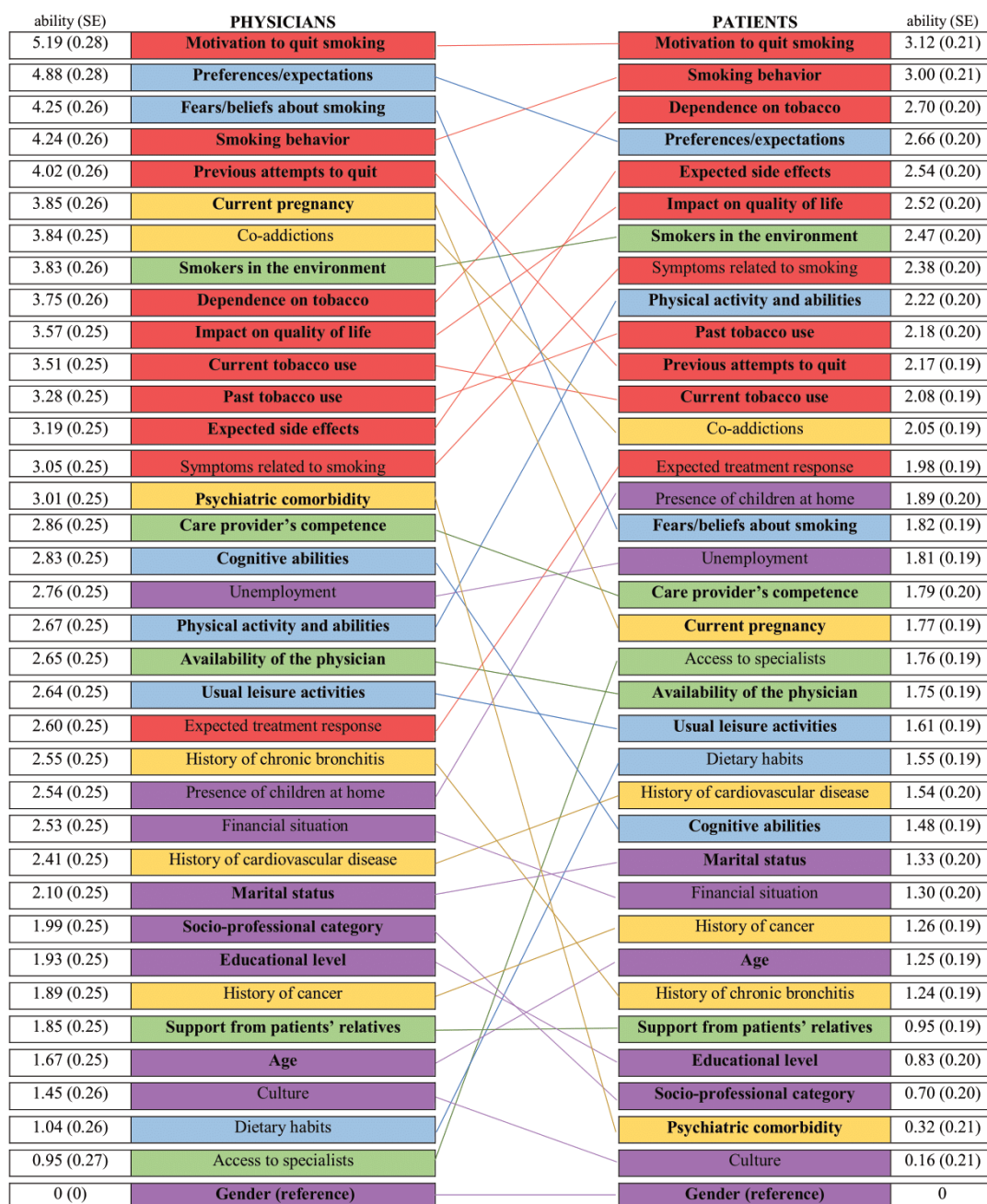


Fig. 3. Relevance of personomic markers according to physicians' clinical experience and patients' preferences. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article).

induce a modification in an intervention but are starting points for determining the specific tailoring variables to use in the intervention.

4.2. Comparison with existing literature

Our study has found results consistent with previous works. In particular, several qualitative studies have highlighted the importance of motivation for successfully quit smoking [39]. The personalization of making cessation interventions according to patient's motivation to quit resulted in doubling smoking cessation rates compared to standardized interventions, making it a clinically relevant personomic marker [7]. Also, a recent systematic review found no benefit in personalizing interventions on socioeconomic criteria, although they are known predictors of smoking cessation [40]. This is in line with our results where neither physicians nor patients ranked socioeconomic factors as the most important for personalizing smoking cessation interventions.

On a methodological point of view, the literature on the identification of tailoring variables (including personomic markers) that should be selected when designing personalized interventions is very scarce. As a result, interventions are often developed solely based on a single “source of expertise” [6]. For example, Puzhko et al. focused on physicians' perspectives and analyzed electronic health records to identify the variables to consider when initiating antidepressant treatment in obese patients [41]. Choi et al., on the other hand, focused on searching the published evidence to develop a decision support tool to personalize second-line treatments for patients with diabetes [42]. Our approach, combining the scientific evidence with the perspectives of both clinicians and patients, offers a comprehensive view of the markers to consider in developing new personalized interventions and could avoid including markers not supported by evidence and those considered irrelevant by clinicians or unacceptable by patients.

5. Implications

Every physician recognizes that personalization of interventions is important to improve its success. This study focused on identifying personomic markers (i.e., tailoring variables), which, when accounted for during interventions, could change the efficacy of the intervention. Patients' “preferences and expectations” and “smoking behavior” are not, by themselves, predictive of smoking cessation success, but taking them into account could improve smoking cessation success.

From a practical point of view, our study underlines that clinicians and future studies should focus on personalizing smoking cessation according to the patients' smoking behaviors, Prochaska stage, and their preferences and expectations. The other personomic markers to be integrated are

slightly less certain and can be integrated in the process if they could have an impact following a discussion between the physician and the patient. We developed a novel framework, that can be reproduced in other diseases and contexts, for identifying relevant tailoring variables to be used for developing personalized interventions. It enables the prioritization of a large number of variables and provides the opportunity to consider the views of diverse stakeholders: researchers, clinicians, and patients. Further studies should investigate how to operationalize these markers and whether personalizing the interventions in fact improves clinical outcomes.

CRedit authorship contribution statement

Alexandre Malmartel: Conceptualization, Data extraction, Formal analysis, Interpretation of results, Writing – original draft. **Philippe Ravaud:** Conceptualization, Interpretation of results, Writing – original draft. **Viet-Thi Tran:** Conceptualization, Formal analysis, Interpretation of results, Writing – original draft.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; and no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Acknowledgments

We thank Jo Ann Cahn for reviewing the manuscript before submission.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.06.003>.

References

- [1] Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2021;397:2337–60.
- [2] Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341–50.
- [3] Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of tobacco smoking: a review. *JAMA* 2022;327:566–77.

- [4] Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting smoking among adults - United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;65:1457–64.
- [5] Belisario JSM, Bruggeling MN, Gunn LH, Brusamento S, Car J. Interventions for recruiting smokers into cessation programmes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009187.
- [6] Beck C, McSweeney JC, Richards KC, Roberson PK, Tsai P-F, Souder E. Challenges in tailored intervention research. *Nurs Outlook* 2010;58:104–10.
- [7] Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Rossi JS. Standardized, individualized, interactive, and personalized self-help programs for smoking cessation. *Health Psychol* 1993;12:399–405.
- [8] Morgan GD, Noll EL, Orleans CT, Rimer BK, Amfoh K, Bonney G. Reaching midlife and older smokers: tailored interventions for routine medical care. *Prev Med* 1996;25:346–54.
- [9] Taylor GMJ, Dalili MN, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD007078.
- [10] Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Intern Med* 2015;175:888–9.
- [11] Ziegelstein RC. Perspectives in primary care: knowing the patient as a person in the precision medicine era. *Ann Fam Med* 2018;16:4–5.
- [12] Laue J, Melbye H, Halvorsen PA, Andreeva EA, Godycki-Cwirko M, Wollny A, et al. How do general practitioners implement decision-making regarding COPD patients with exacerbations? An international focus group study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3109–19.
- [13] Malmartel A, Ravaud P, Ghosn L, Tran V-T. A classification of methods used to personalize participative interventions revealed inadequate reporting in trial protocols. *J Clin Epidemiol* 2021;133:80–93.
- [14] Hors-Fraile S, Malwade S, Spachos D, Fernandez-Luque L, Su C-T, Jeng W-L, et al. A recommender system to quit smoking with mobile motivational messages: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:618.
- [15] Kruse GR, Park E, Haberer JE, Abrams L, Shahid NN, Howard SE, et al. Proactive text messaging (GetReady2Quit) and nicotine replacement therapy to promote smoking cessation among smokers in primary care: a pilot randomized trial protocol. *Contemp Clin Trials* 2019;80:48–54.
- [16] Whitmore R, Leonardi-Bee J, Naughton F, Sutton S, Cooper S, Parrott S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of a tailored text-message programme (MiQuit) for smoking cessation in pregnancy: study protocol for a randomised controlled trial (RCT) and meta-analysis. *Trials* 2019;20:280.
- [17] Sackett D, Strauss S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2 edition. New York: Churchill Livingstone; 2000.
- [18] Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, Swann S, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ* 2004;328:22–4.
- [19] Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazín A, Soares HP, Kumar A. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol* 2012;65:602–9.
- [20] Vallata A, O’Loughlin J, Cengelli S, Alla F. Predictors of cigarette smoking cessation in adolescents: a systematic review. *J Adolesc Health* 2021;68:649–57.
- [21] Cattelan M. Models for paired comparison data: a review with emphasis on dependent data. *Stat Sci* 2012;27:412–33.
- [22] Peabody JW, Luck J, Glassman P, Dresselhaus TR, Lee M. Comparison of vignettes, standardized patients, and chart abstraction: a prospective validation study of 3 methods for measuring quality. *JAMA* 2000;283:1715–22.
- [23] Arnold HJ, Feldman DC. Social desirability response bias in self-report choice situations. *Acad Manage J* 1981;24:377–85.
- [24] Tran V-T, Ravaud P. Collaborative open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2020;124:139–48.
- [25] Bradley RA, Terry ME. Rank analysis of incomplete block designs: I. The method of paired comparisons. *Biometrika* 1952;39:324–45.
- [26] Luce RD. Individual choice behavior; a theoretical analysis. New York: Wiley; 1959.
- [27] Turner H, Firth D. Bradley-terry models in R: the BradleyTerry2 package. *J Stat Software* 2012;48:1–21.
- [28] Fulton E, Newby K, Gokal K, Kwah K, Schumacher L, Jackson LJ, et al. Tailored digital behaviour change intervention with e-referral system to increase attendance at NHS stop smoking services (the MyWay project): study protocol for a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open* 2019;9.
- [29] Jódar-Sánchez F, Carrasco Hernández L, Núñez-Benjumea FJ, Mesa González MA, Moreno Conde J, Parra Calderón CL, et al. Using the social-local-mobile app for smoking cessation in the SmokeFree-Brain project: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc* 2018;7:e12464.
- [30] Baker AL, Borland R, Bonevski B, Segan C, Turner A, Brophy L, et al. “Quitlink”—A randomized controlled trial of peer worker facilitated quitline support for smokers receiving mental health services: study protocol. *Front Psychiatry* 2019;10:124.
- [31] Mdege N, Fairhurst C, Ferdous T, Hewitt C, Huque R, Jackson C, et al. Muslim Communities Learning about Second-hand Smoke in Bangladesh (MCLASS II): study protocol for a cluster randomised controlled trial of a community-based smoke-free homes intervention, with or without Indoor Air Quality feedback. *Trials* 2019;20:11.
- [32] Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, Borland R, West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction* 2011;106:2110–21.
- [33] Cengelli S, O’Loughlin J, Lauzon B, Cornuz J. A systematic review of longitudinal population-based studies on the predictors of smoking cessation in adolescent and young adult smokers. *Tob Control* 2012; 21:355–62.
- [34] Riaz M, Lewis S, Naughton F, Ussher M. Predictors of smoking cessation during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2018;113:610–22.
- [35] Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. *Drug Alcohol Rev* 2010; 29:81–90.
- [36] Noubiap JJ, Fitzgerald JL, Gallagher C, Thomas G, Middeldorp ME, Sanders P. Rates, Predictors, and impact of smoking cessation after stroke or Transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30:106012.
- [37] Rouillon M, Laporte C, Ingrand P, Castéra P, Patrizio PD, Messaadi N, et al. Perceptions, professional responsibility and management experiences of patients with alcohol, tobacco and opioid use disorder by residents in general practice and teaching general practitioners. *Eur J Gen Pract* 2021;27:77–82.
- [38] Menold N, Bogner K. Design of Rating Scales in Questionnaires. Mannheim, Germany: GESIS – Leibniz Institute for the Social Sciences; 2016: GESIS Survey Guidelines.
- [39] Vuong K, Hermiz O, Razee H, Richmond R, Zwar N. The experiences of smoking cessation among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Australian general practice: a qualitative descriptive study. *Fam Pract* 2016;33:715–20.
- [40] Kock L, Brown J, Hiscock R, Tattan-Birch H, Smith C, Shahab L. Individual-level behavioural smoking cessation interventions tailored for disadvantaged socioeconomic position: a systematic review and meta-regression. *Lancet Public Health* 2019;4:e628–44.
- [41] Puzhko S, Schuster T, Barnett TA, Renoux C, Munro K, Barber D, et al. Difference in patterns of prescribing antidepressants known for their weight-modulating and cardiovascular side effects for patients with obesity compared to patients with normal weight. *J Affect Disord* 2021;295:1310–8.
- [42] Choi SE, Berkowitz SA, Yudkin JS, Naci H, Basu S. Personalizing second-line Type 2 diabetes treatment selection: combining network meta-analysis, individualized risk, and patient preferences for unified decision support. *Med Decis Making* 2019;39:239–52.

Annexes de l'article

Appendix 1: Identification of the potential personomic markers for smoking cessation interventions in protocols, systematic reviews and interviews

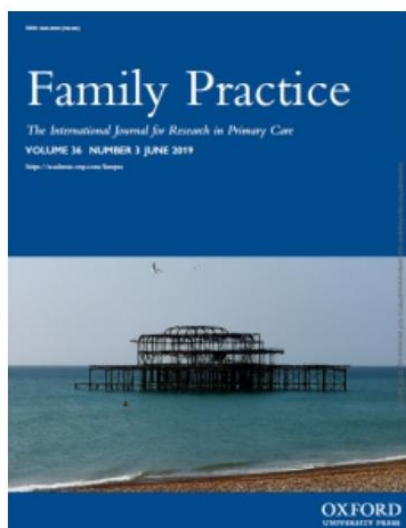
Potential personomic markers from clinical trials protocols of personalized interventions	
Baker et al [1]	Physical activity, patient's usual leisure activities, motivation, current tobacco use, psychiatric diseases, expected side effects, patient's preferences
Hors-Fraile et al [2]	Age, gender, patient's abilities, motivations, previous attempts to quit daily physical activity, social support, patient's preferences, other patients' preferences on best treatment modalities
Whitemore et al [3]	Demographic characteristics, level of education, smoking environment, pregnancy, smoking behavior, quality of life, beliefs about smoking, quit attempts, patient's preferences
Mdege et al [4]	Level of education, ability to perform activities, indoor air quality feedback
Kruse et al [5]	Demographic characteristics, motivation, smoking behavior, expected side effects, patient's preferences, availability of the physician
Fulton et al [6]	Smoking behavior, previous quit attempts, patient's preferences
Jodar-Sanchez et al [7]	Past tobacco use, nicotine dependence, motivation, current tobacco use, skills of the care provider, expected side effects, patient's preferences
Potential personomic markers from systematic reviews	
In general population[8]	Age, nicotine dependence, current tobacco use, smoking belief, motivation, previous attempts to quit, social position, fears about smoking, psychiatric diseases, smokers in the environment, gender, symptoms related to smoking, financial situation, level of education, availability of physicians, culture
In adolescent or young adults[9,10]	Age, past tobacco use, beliefs about smoking, current tobacco use, nicotine dependence, culture, smokers in the environment, motivation, legislation, symptoms related to smoking, adolescent family environment, co-addictions, Body mass index, expected side effects, psychiatric diseases, employment, environment support, gender, level of education, marital status, children at home, past attempts to quit, fears about smoking, physical activity, legislation, slow metabolism of nicotine (genetics)
In women with pregnancy[11,12]	Age, past tobacco use, co-addictions, current tobacco use, nicotine dependence, expected side effects, psychiatric diseases, culture, smokers in the environment, financial situation, motivation, level of education, marital status, pregnancy characteristics, carbon monoxide level, availability of the physician, home environment, employment, access to specialists, beliefs about smoking, fears about smoking, past attempts to quit, symptoms related to smoking
In patients with stroke[13]	Co-addiction, motivation, culture, past attempts to quit, psychiatric diseases, past tobacco use, cardiovascular disease' characteristics, intensive intervention
Potential personomic markers from brief interviews of general practitioners (GPs)	
GP 1	Culture, financial situation, diet
GP 2	Employment, age, smoker in the environment, smoking behavior, nicotine dependence
GP 3	Age, past tobacco use, current tobacco use, previous attempt to quit, motivation, co-morbidities
GP 4	Age, gender, past tobacco use, children at home, physical activity, symptoms related to smoking, psychiatric diseases
GP 5	Motivation, nicotine dependence, co-addictions
GP 6	Age, gender, employment, social position, smoker in the environment, children at home, past tobacco use, current tobacco use, smoking behavior, previous attempts to quit, motivation
GP 7	Age, gender, comorbidities, co-addictions, psychiatric diseases, COPD, cardiovascular diseases, employment, marital status, previous attempts to quit, patient's expectations
GP 8	Smoking behavior, nicotine dependence, smokers in the environment, financial resources, comorbidities

- 1 Baker AL, Borland R, Bonevski B, *et al.* 'Quitlink'-A Randomized Controlled Trial of Peer Worker Facilitated Quitline Support for Smokers Receiving Mental Health Services: Study Protocol. *Front Psychiatry* 2019;**10**:124. doi:10.3389/fpsy.2019.00124
- 2 Hors-Fraile S, Malwade S, Spachos D, *et al.* A recommender system to quit smoking with mobile motivational messages: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;**19**:618. doi:10.1186/s13063-018-3000-1

- 3 Whitemore R, Leonardi-Bee J, Naughton F, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of a tailored text-message programme (MiQuit) for smoking cessation in pregnancy: study protocol for a randomised controlled trial (RCT) and meta-analysis. *Trials* 2019;**20**:280. doi:10.1186/s13063-019-3341-4
- 4 Mdege N, Fairhurst C, Ferdous T, *et al.* Muslim Communities Learning About Second-hand Smoke in Bangladesh (MCLASS II): study protocol for a cluster randomised controlled trial of a community-based smoke-free homes intervention, with or without Indoor Air Quality feedback. *Trials* 2019;**20**:11. doi:10.1186/s13063-018-3100-y
- 5 Kruse GR, Park E, Haberer JE, *et al.* Proactive text messaging (GetReady2Quit) and nicotine replacement therapy to promote smoking cessation among smokers in primary care: A pilot randomized trial protocol. *Contemp Clin Trials* 2019;**80**:48–54. doi:10.1016/j.cct.2019.03.006
- 6 Fulton E, Newby K, Gokal K, *et al.* Tailored digital behaviour change intervention with e-referral system to increase attendance at NHS stop smoking services (the MyWay project): study protocol for a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open* 2019;**9**. doi:10.1136/bmjopen-2018-028721
- 7 Jódar-Sánchez F, Carrasco Hernández L, Núñez-Benjumea FJ, *et al.* Using the Social-Local-Mobile App for Smoking Cessation in the SmokeFreeBrain Project: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc* 2018;**7**:e12464. doi:10.2196/12464
- 8 Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, *et al.* Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction* 2011;**106**:2110–21. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x
- 9 Cengelli S, O’Loughlin J, Lauzon B, *et al.* A systematic review of longitudinal population-based studies on the predictors of smoking cessation in adolescent and young adult smokers. *Tob Control* 2012;**21**:355–62. doi:10.1136/tc.2011.044149
- 10 Vallata A, O’Loughlin J, Cengelli S, *et al.* Predictors of Cigarette Smoking Cessation in Adolescents: A Systematic Review. *J Adolesc Health* 2021;**68**:649–57. doi:10.1016/j.jadohealth.2020.09.025
- 11 Schneider S, Huy C, Schütz J, *et al.* Smoking cessation during pregnancy: a systematic literature review. *Drug Alcohol Rev* 2010;**29**:81–90. doi:10.1111/j.1465-3362.2009.00098.x
- 12 Riaz M, Lewis S, Naughton F, *et al.* Predictors of smoking cessation during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2018;**113**:610–22. doi:10.1111/add.14135
- 13 Noubiap JJ, Fitzgerald JL, Gallagher C, *et al.* Rates, Predictors, and Impact of Smoking Cessation after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;**30**:106012. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106012

Discordances in patients' and physicians' perspectives on which contextual factors should be accounted for during smoking cessation (version préliminaire)

Manuscript Submitted to Family Practice



Reviewers should submit their review online via the journal

Discordances in patients' and physicians' perspectives on which contextual factors should be accounted for during smoking cessation

Journal:	<i>Family Practice</i>
Manuscript ID	FAMPR-226-23
Manuscript Type:	Brief Report
Date Submitted by the Author:	05-Jul-2023
Complete List of Authors:	MALMARTEL, Alexandre; CRESS; Université Paris Cité, Département de médecine générale RAVAUD, Philippe; CRESS; Hopital Hotel-Dieu de Paris TRAN, Viet-Thi; CRESS; Hopital Hotel-Dieu de Paris
Keywords:	doctor-patient relationship, practice management, Primary Care, Smoking / Tobacco Use, Social determinants of health, smoking reduction
Methods:	Observational (Cross-Sectional) Research, Practice-Based Research, Patient involved research

SCHOLARONE™
Manuscripts

<http://www.fampra.oupjournals.org>

1
2
3 **Title:** Discordances in patients' and physicians' perspectives on which contextual factors should
4
5 be accounted for during smoking cessation
6

7
8 **Running head:** Patients-physicians' views on contextual factors
9

10 **Authors:**
11

12
13 Alexandre MALMARTEL^{1,2}, Philippe RAVAUD^{1,3}, Viet-Thi TRAN^{1,3}
14

15 ¹ Université Paris Cité, METHODS Team, CRESS, INSERM, INRA, F-75004 Paris, France
16

17 ² Université Paris Cité, Département de médecine générale, F-75014 Paris, France
18

19 ³ Centre d'Epidémiologie Clinique, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, Paris, France
20
21

22 **Corresponding author**
23

24 Alexandre MALMARTEL
25

26
27 Université de Paris, Faculté de Santé, UFR de Médecine Paris Centre, Département de
28
29 médecine générale
30

31
32 24, rue du Faubourg Saint-Jacques
33

34
35 75014 Paris - France
36

37
38 Tel: +33 1 44 41 23 63; fax: +33 1 44 41 23 64; alexandre.malmartel@u-paris.fr
39
40

41
42 **Declarations**
43

44 **Conflicts of interest:** The authors declare they have no conflict of interest.
45

46
47 **Support:** This study received no funding
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract: (250 words)

Background: Smoking cessation interventions requires attending to the circumstances and needs of individual patients. We aimed at highlighting the discordances between patients' and physicians' perspectives on contextual factors that should be considered during smoking cessation. **Methods:** We identified 36 contextual factors identified that should be considered during smoking cessation using PubMed and interviewing general practitioners. Physicians recruited through social networks campaigns and smoker or former smoker patients from the ComPaRe cohort selected the factors they considered most relevant in two online paired comparison experiment. Bradley Terry Luce models estimated the ability of each factor (i.e, the probability to be preferred). We calculated the Pearson's correlation and the intraclass correlation coefficients for the contextual factor from each perspective and compared the ranking of the 10 contextual factors with the highest abilities. **Results:** 793 patients' and 795 physicians' perspectives estimated the ability (i.e., importance) of the contextual factors in 11963 paired comparisons. We found a high correlation between physicians' and patients' perspectives of the contextual factors to be considered for smoking cessation ($r = 0.76$, $p < 0.0001$). However, the agreement between the abilities of contextual factors was poor ($ICC = 0.42 [-0.10; 0.75]$; $p = 0.09$). Fine-grain analysis of participants' answers revealed many discrepancies. For example, 40% factors ranked in the top 10 most important for physicians were not in patients' top 10 ranking. **Conclusion:** Our results highlight the importance of patient-centered care, the need to engage discussions about patients' values, beyond what is thought to be important, to avoid overlooking their real context.

Keywords: Smoking Cessation, Physician-Patient Relations, Personalization, general practice, non-pharmacological treatment

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Care requires attending to the circumstances and needs of individual patients¹. Accounting for patients' contexts and lives is of special importance for delivering interventions requiring long term efforts and engagement from patients²⁻⁴, such as smoking cessation⁵. Yet, it is still unclear which contextual factors i.e., demographic, psychosocial or environmental elements and comorbidities, should be considered to optimally adapt smoking cessation interventions to each patient⁶.

In the PeRFECT study (*"Personalization for Reaching success: Facilitating the use of the patients' Characteristics for Tobacco cessation"*), patients and physicians ranked contextual factors identified in the literature and found that "motivation to quit smoking" (e.g., Prochaska stage), "preferences and expectations" (e.g., nature and expected effectiveness of the intervention) and "smoking behavior" (e.g., smoking at home or at work) were the most relevant factors to take into account in smoking cessation intervention⁷. Despite this global vision of agreement, it's not uncommon for doctors and patients to disagree on which treatments to undertake or which diseases to prioritize^{8,9}. Thus, at the individual level, some contextual factors may be considered important only by doctors or patients. These discrepancies could have a negative impact on smoking cessation interventions as it has been shown in other contexts such as back pain¹⁰.

In this study, we aimed at highlighting the discordances between patients' and physicians' perspectives on contextual factors that should be considered during smoking cessation.

Methods

Participants and data collection

This study is an ancillary analysis of the PeRFECT study which methodology is available elsewhere⁷. In brief, we identified 36 contextual factors that should be considered for smoking

1
2
3 cessation using 1) protocols of personalized smoking cessation non-pharmacological
4
5 interventions, 2) systematic reviews describing factors associated with smoking cessation success
6
7 (i.e., predictors) and 3) interviews of academic general practitioners (Appendix 1). Then, we
8
9 performed paired comparison experiments to assess the most relevant contextual factors to
10
11 account during smoking cessation for physicians on the one hand and patients on the other.
12
13 French physicians involved in smoking cessation (e.g., general practitioners, pulmonologists,
14
15 psychiatrists, and addiction specialists) were recruited to participate through a social media
16
17 campaign and by invitations sent to primary care networks. Adult smokers or former smokers
18
19 belonging to ComPaRe e-cohort (a French nationwide cohort of 50,000 patients with chronic
20
21 conditions¹¹) were invited to participate by email. From April to June 2022, each participant
22
23 evaluated 10 pairs of contextual factors, randomly chosen among the 36 factors identified and
24
25 they selected, in the pair, the factor they considered the most relevant to account during smoking
26
27 cessation.
28
29
30
31
32
33

34 *Statistical analyses*

35
36 We used Bradley Terry Luce models to estimate the “ability” of each contextual factor. The ability
37
38 represents the probability that a given contextual factor is ranked better than the others. The
39
40 higher the ability, the more likely the marker was to be preferred by the participant ¹².
41
42
43

44 To study the discordance in physicians’ and patients’ perspectives, we 1) estimated the
45
46 correlation between the abilities of each contextual factor from each perspective, using
47
48 Pearson’s correlation coefficient; 2) estimated absolute agreement between the abilities of each
49
50 contextual factor from each perspective, using the intraclass correlation coefficient; and 3)
51
52 compared the ranking of the 10 contextual factors with the highest abilities from each
53
54 perspective. All analyses were performed with R software, Version 4.2 (R Project for Statistical
55
56 Computing, <http://www.R-project.org>) and the BradleyTerry2 package ¹³.
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results

We included 795 physicians (median age: 34 (IQR [30;38]) years; 61.5% women; 95% general practitioners) who performed 6050 paired comparisons and 793 patients (median age: 54 (IQR= [42;64]) years; 66% women, 87.2% with chronic diseases, 28.6% active smokers and 71.4% former smokers) who performed 5913 paired comparisons.

We found a high correlation between physicians' and patients' perspectives of the contextual factors to be considered for smoking cessation ($r = 0.76$, $p < 0.0001$). This highlights that physicians and patients agree, overall, on what factors are more important. For example, they both consider more important to account for smoking characteristics than for sociodemographic characteristics during smoking cessation (Figure 1, Appendix 2).

Despite, we found a poor agreement between the abilities of contextual factors for physicians and patient (ICC= 0.42 [-0.10; 0.75]; $p = 0.09$). Figure 1 shows that abilities from the physicians' experiment were systematically higher than for patients' one. For example, "motivation to quit smoking" had an estimated ability of 3.12 (SD=0.21) and 5.19 (SD=0.28) for patients and physicians respectively (Appendix 2). Physicians almost always chose "motivation to quit smoking" when proposed during the paired experiment, while many patients could have considered another factor as more important. This implies that physicians are more homogenous in ranking contextual factors: they "know" which factors are important. Beyond this difference in magnitude, there were also some notable discrepancies in physicians' and patients' assessments. For example, Physicians consider "presence of a psychiatric comorbidity" and "culture" as relevant factors to consider in smoking cessation, but patients preferred that interventions would not take these elements into account. In contrast, patients considered that the "access to specialists" for smoking cessation and "dietary habits" were relevant, while physicians did not prioritize these factors (Figure 1).

1
2
3 Finally, when focusing on the 10 most relevant contextual factors, 4 factors (40%) from the top
4
5 10 physicians' list were not in the top 10 list from patients: fears/beliefs about smoking, previous
6
7 attempts to quit, current pregnancy and co-addictions (Figure 2).
8
9

10 11 12 **Discussion**

13
14
15 Our study highlights that, at population level, patients and physicians seem to agree on what
16
17 factors are important to consider during smoking cessation. However, fine-grain analysis shows
18
19 many discrepancies. In particular, our results suggest that physicians tend to have strong
20
21 preconceived ideas on which factors are more important. This is important because, in the
22
23 context of time-constrained consultations, if physicians focus on the 5 or 10 factors *they* consider
24
25 the most important, there is a risk of overlooking the patient's real context.
26
27

28 29 ***Strengths and limitations***

30
31
32 Our study included a large number of patients and physicians who performed a total of 11963
33
34 pairwise comparisons, which ensured the robustness of our analyses. However, the main
35
36 limitation of the study is that characteristics of the participants (physicians were essentially
37
38 general practitioners and patients had chronic diseases and were mainly former smokers) may
39
40 limit the generalizability of the results.
41
42

43 44 ***Comparison with existing literature***

45
46
47 Other studies have shown that the physician-patient relationship could affect health outcomes
48
49 including in clinical trials¹⁴ and some have also looked at discordance between patients and
50
51 physicians. Consistent with our study, physicians gave "patients' fears" an important place,
52
53 discussing them regularly, although, most patients reported that their physician never did this¹⁵.
54
55 In another study, patients often ignore their diagnosis of mental health disease⁹. That could
56
57 explain they did not think that "psychiatric comorbidities" could affect their care in our study
58
59
60

1
2
3 about smoking cessation. Finally, “culture” is a well-known cause of disagreement between
4
5 patients and physicians as shown in other studies⁸. However, culture is usually insufficiently
6
7 taken into account by the physicians. In our study, physicians ranked culture higher than patients,
8
9 seeming to try to take better account of this factor, although patients didn't prioritize it.
10
11

12 ***Implications for practice and research***

13
14 Qualitative studies have shown that discussions about smoking cessation between physicians and
15
16 patients could be done without jeopardizing the physician-patient relationship¹⁶. Thus,
17
18 accounting for patients' contexts therefore requires careful and unhurried discussions to foster
19
20 a connection and know the patient as a person^{17,18}. Lists and framework of important contextual
21
22 factors are only tools and should not make discussions standardized and impersonal. This is
23
24 important in the era of personalization in therapeutic interventions: these personalized
25
26 interventions are still designed for “typical patients” and not the unique individual care for and
27
28 should therefore still be adapted by physicians, to account for patients' values and contexts¹⁹.
29
30 Other studies could assess the clinical impact of these discrepancies concerning contextual
31
32 factors in the personalization of the interventions.
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 **Ethics approval:** CER U-Paris Cité, N° IRB : 00012022-43

43
44 **Funding:** This study received no funding.

45
46 **Competing interests:** The authors declare no competing interests.

47 **Author contributions :**

48
49 Conceptualization: Malmartel Alexandre, Viet-Thi Tran, Ravaud Philippe; Methodology:
50
51 Malmartel Alexandre, Viet-Thi Tran, Ravaud Philippe; Formal analysis and investigation:
52
53 Malmartel Alexandre, Viet-Thi Tran ; Writing: Malmartel Alexandre, Viet-Thi Tran, Ravaud
54
55
56
57
58
59
60 Philippe

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Data : The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Weiner SJ. Contextualizing Medical Decisions to Individualize Care. *J Gen Intern Med*. 2004;19(3):281-285. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.30261.x
2. Olaisen RH, Schluchter MD, Flocke SA, Smyth KA, Koroukian SM, Stange KC. Assessing the Longitudinal Impact of Physician-Patient Relationship on Functional Health. *The Annals of Family Medicine*. 2020;18(5):422-429. doi:10.1370/afm.2554
3. Stewart M, Brown JB, Donner A, et al. The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Pract*. 2000;49(9):796-804.
4. Jordan JL, Ellis SJ, Chambers R. Defining shared decision making and concordance: are they one and the same? *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(921):383-384. doi:10.1136/pmj.78.921.383
5. Manolios E, Sibeoni J, Teixeira M, Révah-Levy A, Verneuil L, Jovic L. When primary care providers and smokers meet: a systematic review and metasynthesis. *npj Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):1-8. doi:10.1038/s41533-021-00245-9
6. Belisario JSM, Bruggeling MN, Gunn LH, Brusamento S, Car J. Interventions for recruiting smokers into cessation programmes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(12). doi:10.1002/14651858.CD009187.pub2
7. Malmartel A, Ravaud P, Tran VT. A methodological framework allows the identification of personomic markers to consider when designing personalized interventions. *J Clin Epidemiol*. Published online June 11, 2023:S0895-4356(23)00144-0. doi:10.1016/j.jclinepi.2023.06.003
8. van Bruchem-Visser RL, de Beaufort ID, Mattace-Raso FUS, Kuipers EJ. What to do when patients and physicians disagree? Qualitative research among physicians with different working experiences. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(4):659-666. doi:10.1007/s41999-020-00312-3
9. Sidorkiewicz S, Malmartel A, Prevost L, et al. Patient-Physician Agreement in Reporting and Prioritizing Existing Chronic Conditions. *Ann Fam Med*. 2019;17(5):396-402. doi:10.1370/afm.2444
10. Staiger TO, Jarvik JG, Deyo RA, Martin B, Braddock CH. BRIEF REPORT: Patient-Physician Agreement as a Predictor of Outcomes in Patients with Back Pain. *J Gen Intern Med*. 2005;20(10):935-937. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.0175.x
11. Tran VT, Ravaud P. Collaborative open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2020;124:139-148. doi:10.1016/j.jclinepi.2020.04.021

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

12. Bradley RA, Terry ME. Rank Analysis of Incomplete Block Designs: I. The Method of Paired Comparisons. *Biometrika*. 1952;39(3/4):324-345. doi:10.2307/2334029
13. Turner H, Firth D. Bradley-Terry Models in R: The BradleyTerry2 Package. *Journal of Statistical Software*. 2012;48:1-21. doi:10.18637/jss.v048.i09
14. Kelley JM, Kraft-Todd G, Schapira L, Kossowsky J, Riess H. The Influence of the Patient-Clinician Relationship on Healthcare Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*. 2014;9(4):e94207. doi:10.1371/journal.pone.0094207
15. Olson DP, Windish DM. Communication Discrepancies Between Physicians and Hospitalized Patients. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1302-1307. doi:10.1001/archinternmed.2010.239
16. van Rossem C, Spigt MG, Kleijnsen JR, Hendrix M, van Schayck CP, Kotz D. Smoking cessation in primary care: Exploration of barriers and solutions in current daily practice from the perspective of smokers and healthcare professionals. *European Journal of General Practice*. 2015;21(2):1-7. doi:10.3109/13814788.2014.990881
17. Ziegelstein RC. Perspectives in Primary Care: Knowing the Patient as a Person in the Precision Medicine Era. *The Annals of Family Medicine*. 2018;16(1):4-5. doi:10.1370/afm.2169
18. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, et al. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. *JAMA*. 2020;323(1):70-81. doi:10.1001/jama.2019.19003
19. Ziegelstein RC. Personomics: The Missing Link in the Evolution from Precision Medicine to Personalized Medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 2017;7(4):11. doi:10.3390/jpm7040011

Figure 1: Contextual factors' abilities according to physicians' and patients' perspectives

Legends:

● **Smoking characteristics:**

- 1: Motivation to quit smoking
- 2: Smoking behavior
- 3: Previous attempts to quit
- 4: Dependence on tobacco
- 5: Impact on quality of life
- 6: Current tobacco use
- 7: Past tobacco use
- 8: Expected side effects
- 9: Symptoms related to smoking
- 10: Expected treatment response

● **Socio-demographic characteristics:**

- 11: Unemployment
- 12: Presence of children at home
- 13: Financial situation
- 14: Marital status
- 15: Socio-professional category
- 16: Educational level
- 17: Age
- 18: Culture
- 19: Gender

● **Preferences, habits and abilities:**

- 20: Preferences/expectations
- 21: Fears/beliefs about smoking
- 22: Cognitive abilities
- 23: Physical activity and abilities
- 24: Usual leisure activities
- 25: Dietary habits

● **Comorbidities:**

- 26: Current pregnancy
- 27: Co-addictions
- 28: Presence of a psychiatric comorbidity
- 29: History of chronic bronchitis
- 30: History of cardiovascular disease
- 31: History of cancer

● **Extrinsic characteristics:**

- 32: Smokers in the environment
- 33: Care provider's competence
- 34: Availability of the physician
- 35: Support from patients' relatives
- 36: Access to specialists

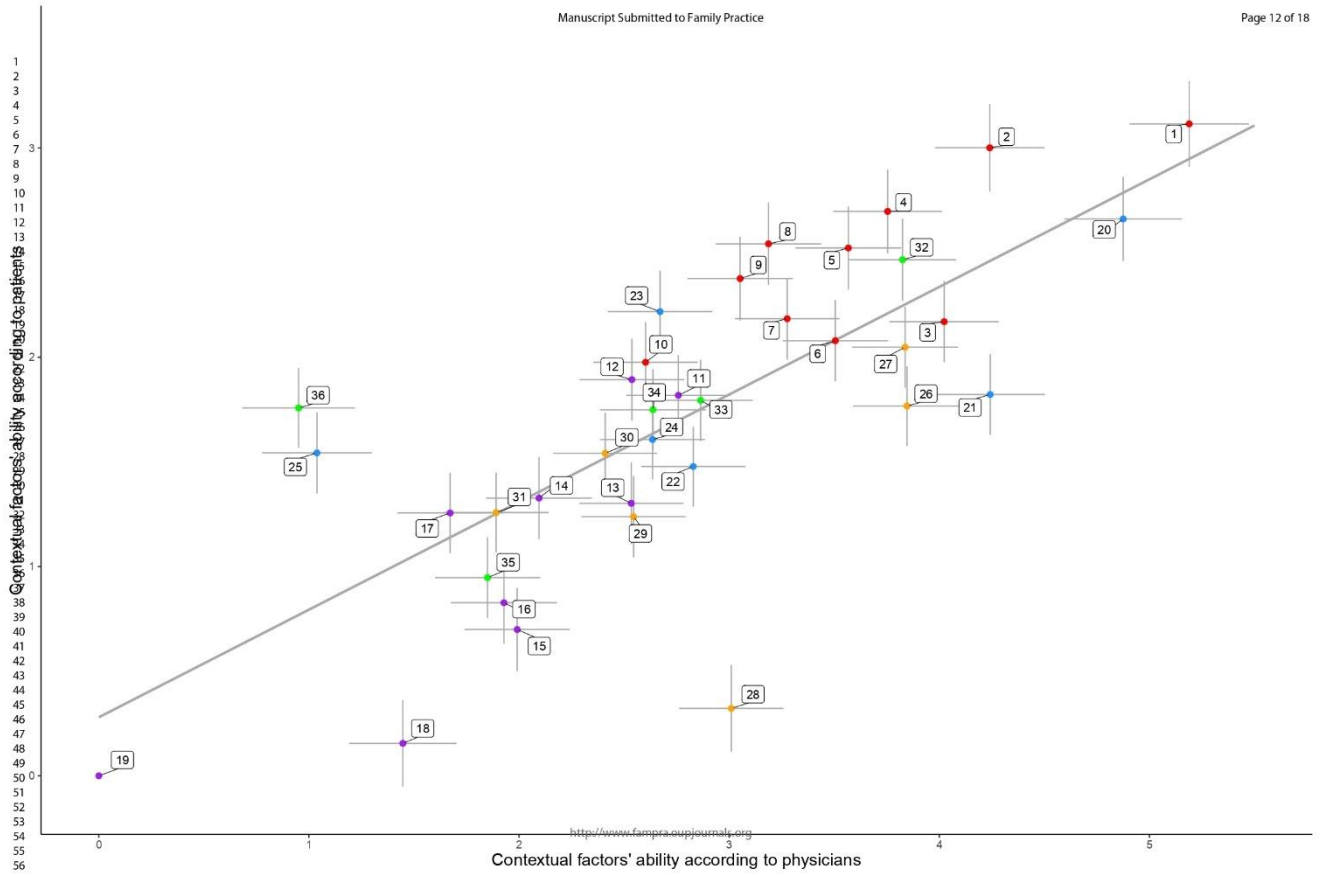
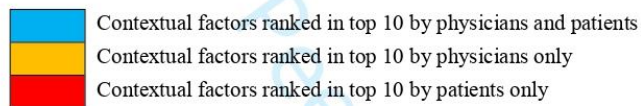


Figure 2: The 10 most relevant contextual factors according to physicians' and patients' perspectives

ability (SE)	PHYSICIANS	PATIENTS	ability (SE)
5.19 (0.28)	Motivation to quit smoking	Motivation to quit smoking	3.12 (0.21)
4.88 (0.28)	Preferences/expectations	Smoking behavior	3.00 (0.21)
4.25 (0.26)	Fears/beliefs about smoking	Dependence on tobacco	2.70 (0.20)
4.24 (0.26)	Smoking behavior	Preferences/expectations	2.66 (0.20)
4.02 (0.26)	Previous attempts to quit	Expected side effects	2.54 (0.20)
3.85 (0.26)	Current pregnancy	Impact on quality of life	2.52 (0.20)
3.84 (0.25)	Co-addictions	Smokers in the environment	2.47 (0.20)
3.83 (0.26)	Smokers in the environment	Symptoms related to smoking	2.38 (0.20)
3.75 (0.26)	Dependence on tobacco	Physical activity and abilities	2.22 (0.20)
3.57 (0.25)	Impact on quality of life	Past tobacco use	2.18 (0.20)



Supplementary materials for:
**Discordances in patients' and physicians' perspectives on which contextual factors should
be accounted for during smoking cessation**

Alexandre MALMARTEL, Philippe RAVAUD, Viet-Thi TRAN

Appendix 1 : List of the 36 contextual factors.

SMOKING CHARACTERISTICS	Motivation to quit smoking
	Smoking behavior
	Previous attempts to quit
	Dependence on tobacco
	Impact on quality of life
	Current tobacco use
	Past tobacco use
	Expected side effects
	Symptoms related to smoking
Expected treatment response	
SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS	Unemployment
	Presence of children at home
	Financial situation
	Marital status
	Socio-professional category
	Educational level
	Age
Culture	
Gender	
PREFERENCES, HABITS, ABILITIES	Preferences/expectations
	Fears/beliefs about smoking
	Cognitive abilities
	Physical activity and abilities
	Usual leisure activities
Dietary habits	
COMORBIDITIES	Current pregnancy
	Co-addictions
	Psychiatric comorbidity
	History of chronic bronchitis
	History of cardiovascular disease
History of cancer	
EXTRINSIC CHARACTERISTICS	Smokers in the environment
	Care provider's competence
	Availability of the physician
	Support from patients' relatives
	Access to specialists

Appendix 2 : Ranking of the contextual factors according to physicians' and patients' perspectives

Contextual factors	PHYSICIANS		PATIENTS	
	Ability	Standard error	Ability	Standard error
Motivation to quit smoking	5.189	0.284	3.115	0.205
Preferences/expectations	4.875	0.280	2.661	0.201
Fears/beliefs about smoking	4.242	0.261	1.822	0.193
Smoking behavior	4.240	0.261	3.001	0.209
Previous attempts to quit	4.023	0.260	2.170	0.194
Current pregnancy	3.846	0.258	1.767	0.190
Co-addictions	3.837	0.252	2.048	0.193
Presence of smokers in the environment	3.825	0.255	2.466	0.197
Dependence on tobacco	3.754	0.259	2.697	0.200
Impact on quality of life	3.567	0.251	2.522	0.198
Current tobacco use	3.505	0.251	2.079	0.194
Past tobacco use	3.276	0.250	2.184	0.195
Expected side effects	3.187	0.250	2.542	0.197
Symptoms related to smoking	3.052	0.251	2.376	0.200
Presence of psychiatric history	3.010	0.248	0.322	0.208
Care provider's competence	2.864	0.249	1.794	0.195
Cognitive abilities	2.829	0.248	1.478	0.191
Unemployment	2.758	0.248	1.818	0.192
Physical activity and abilities	2.671	0.249	2.218	0.196
Availability of the physician	2.637	0.252	1.749	0.194
Patient's usual leisure activities	2.635	0.250	1.607	0.191
Expected treatment response	2.602	0.248	1.976	0.192
History of chronic bronchitis	2.545	0.248	1.238	0.194
Presence of children at home	2.537	0.250	1.893	0.196
Financial situation	2.534	0.248	1.302	0.195
History of cardiovascular disease	2.410	0.248	1.541	0.195
Marital status	2.095	0.251	1.327	0.196
Socio-professional category	1.991	0.251	0.699	0.199
Educational level	1.928	0.253	0.827	0.195
History of cancer	1.891	0.250	1.258	0.191
Support from patients' relatives	1.850	0.251	0.947	0.193
Age	1.672	0.251	1.256	0.192
Culture	1.447	0.256	0.155	0.207
Dietary habits	1.038	0.261	1.543	0.194
Access to specialists	0.951	0.268	1.758	0.190
Gender (reference)	0	0	0	0

Discordances in patients' and physicians' perspectives on which contextual factors should be accounted for during smoking cessation

STROBE Statement-checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	2
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	3
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	3
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	3-4
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	4
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	4
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	-
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	4
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	4
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	4
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	4
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	4
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	4
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	-
		(c) Explain how missing data were addressed	-
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Continued on next page

Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses

-

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	5
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	4
		(c) Consider use of a flow diagram	4
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	5
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	-
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	-
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	-
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	-
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	5
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	5 Fig.1, appendix 2
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	-
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	-
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	6
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	6
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	6-7
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	6
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	7

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

IMPLICATIONS

1) Principaux résultats

Les interventions non pharmacologiques sont des traitements essentiels qui s'ajoutent à l'arsenal pharmacologique disponible dans la prise en charge des patients. Pour améliorer leurs conditions de réalisation et leur observance, les interventions nécessitent d'être adaptées, personnalisées à chaque patient.

Ainsi, le développement de ces interventions personnalisées non pharmacologiques requiert une description précise de la méthode employée et notamment de la façon dont elles sont personnalisées pour que cette personnalisation soit reproductible. Nous avons tout d'abord classifié les méthodes de personnalisation en 4 composantes principales (le moment de la personnalisation, les variables de personnalisation, les règles de décision et la nature de la modification de l'intervention) et défini 13 sous-composantes de personnalisation. Nous avons mis en évidence que 5% des protocoles d'essais cliniques d'interventions non pharmacologiques seulement présentaient une description suffisamment précise de l'ensemble des composantes pour permettre la reproductibilité de l'intervention. Les composantes les moins bien décrites étaient les variables de personnalisation et la nature de la modification de l'intervention. Cette classification et cette structuration des méthodes de personnalisation pourraient permettre d'améliorer la description des interventions pour améliorer leur reproductibilité. De plus, notre étude a permis de décrire précisément l'implication des opérateurs de la personnalisation dans le développement de l'intervention. En particulier, nous avons mis en évidence que l'implication des patients dans le développement des interventions était associée à une utilisation plus fréquente des préférences des patients comme variable d'adaptation.

Ensuite, nous avons étudié l'identification des variables de personnalisation. La sélection de ces variables de personnalisation utilisées dans les essais cliniques nécessite un processus scientifique qui repose souvent sur les données de la littérature. Ces données étant très denses, il est nécessaire de réduire le nombre de variables à utiliser dans les interventions. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur l'expertise des médecins et la perception des patients sur l'utilité de différentes variables de personnalisations utilisées dans le sevrage tabagique. Les données de la science, les données des médecins et de celles des patients étaient globalement concordantes, plaçant les préférences, la motivation et les comportements du patient comme variables les plus importantes de personnalisation. Nous avons mis en évidence que les variables utilisées dans les études, reposant souvent uniquement sur les données de la science, ne semblaient pas toujours pertinentes lorsqu'on les confrontait à la pratique des médecins et au point de vue des patients. Ainsi, les essais cliniques utilisaient des variables telles que le genre, l'âge, le niveau d'éducation, le niveau professionnel ou le statut marital qui n'étaient pas pertinentes selon les participants. Il semble important de réfléchir à une triple approche, adaptée du concept « d'evidence based medicine », reposant sur les données de la science, l'expertise du médecin et les préférences du patient pour sélectionner les variables à utiliser afin de personnaliser une intervention.

2) Développer des interventions non pharmacologiques personnalisées

La personnalisation de l'intervention doit être anticipée et réfléchie lors des stades précoces de son développement. Nous avons vu qu'il n'existait pas de consensus concernant la façon de laquelle les variables de personnalisation sont sélectionnées. Nous avons proposé de croiser les données de la science, la perspective du médecin et celle du patient pour arriver à déterminer les variables les plus pertinentes. En effet, il semble nécessaire de standardiser les étapes de l'élaboration de la personnalisation des interventions en les faisant reposer sur des bases

méthodologiques et scientifiques. Ces étapes étaient rarement décrites dans les protocoles, ce qui laisse penser que la sélection était faite de façon informelle, ou se basait uniquement sur l'avis d'un chercheur plus expérimenté.

En complément de cette approche, et pour aider à développer une intervention adaptée aux patients avec des méthodes de personnalisations acceptables pour les patients, des auteurs proposent d'inclure précocement des patients dans le développement des interventions (Concannon et al., 2019; Wyatt et al., 2008). Cette implication précoce peut participer à améliorer l'acceptabilité de l'intervention et ainsi améliorer l'inclusion des patients et limiter les perdus de vue (Domecq et al., 2014). Des recommandations ont été formulées pour favoriser le développement des recherches concernant la médecine personnalisées. Elles sont, au final, peu spécifiques de cette problématique et mettent notamment en avant le fait d'impliquer les utilisateurs et les patients dès les premiers stades de la recherche, de s'appuyer sur des données de la science, d'être adaptables aux maladies complexes et d'utiliser des technologies adaptatives (Fosse et al., 2023).

3) Favoriser la reproductibilité des interventions la recherche

Nous avons vu que différentes checklists étaient en place pour améliorer la description des interventions, comme le SPIRIT Statement, CONSORT Statement et la checklist TIDIER.

Le SPIRIT Statement permet d'améliorer la description des protocoles des essais cliniques, le CONSORT Statement se rapportant aux interventions non pharmacologiques permet d'améliorer la description des essais randomisés d'interventions non pharmacologiques dans les publications et la checklist TIDieR permet d'améliorer la description des interventions elles-mêmes pour permettre leur reproductibilité. Ce travail pourrait s'intégrer dans l'amélioration de ces checklists pour permettre l'amélioration de la description et de la reproductibilité des

interventions. En effet, il est retrouvé dans la littérature que l'utilisation des checklists telles que le CONSORT Statement permet d'améliorer la qualité des descriptions des interventions lorsque les revues demandent de se référer à la checklist lors de la soumission des articles (Turner, Shamseer, Altman, Schulz, et al., 2012).

La majorité des checklists actuelles ne prend pas en compte l'ensemble des éléments nécessaires à la personnalisation d'une intervention. Seule la checklist TIDieR rappelle de façon succincte les éléments nécessaires pour décrire la personnalisation d'une intervention, intervenant de façon complémentaire aux checklists CONSORT et SPIRIT. Telle la sous-partie « blinding » du CONSORT, une sous-partie « personnalisation » pourrait ainsi détailler les éléments relatifs au développement de la personnalisation de l'intervention ou s'implémenter en sous-items de l'item 9 de la checklist TIDieR. Les éléments constituant cette partie correspondraient alors :

- A la liste des catégories de participants impliqués dans l'élaboration de la personnalisation
- A la description du moment de la personnalisation
- A la description des variables de personnalisation et de la façon de laquelle elles ont été sélectionnées
- A la description des règles de décision
- A la description de la nature de la modification de l'intervention.

Une intervention non pharmacologique peut être modifiée à plusieurs moments selon plusieurs règles de décision. Un tableau synthétique présenté en annexe des articles ou protocoles permettrait ainsi de présenter la personnalisation de l'intervention de façon claire et adaptée pour permettre une reproductibilité de l'intervention.

Tableau 5 : Proposition de tableau synthétique de la personnalisation.

<u>Elément de personnalisation</u>	<u>Adaptation n°1</u>	<u>Adaptation n°2</u>	<u>Adaptation n°...</u>
Nombre, nature (<i>chercheur, médecin, profession paramédicale, patient</i>), et rôles (<i>phase préliminaire, contenu/nature de l'intervention, algorithme de personnalisation, feedback, test, validation...</i>) des professionnels ayant élaboré cette adaptation			
Moment de la personnalisation (<i>au début, en cours d'étude à des moment prédéfini, en cours d'étude à n'importe quel moment</i>)			
Variables de personnalisation : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Méthode de sélection</u> (<i>revue de littérature, méthode de consensus, avis d'expert, avis du patient, combinaison de plusieurs méthodes</i>) - <u>Liste des variables utilisées</u> : caractéristiques des patients (<i>socio-démographiques, cliniques, liées à la maladies, liée au traitement</i>), caractéristiques extrinsèques (<i>liées au lieu, au professionnel, autres...</i>), préférences du patient 			
Règle de décision (<i>personnalisation algorithmique, personnalisation pilotée par un opérateur</i>) Si opérateur : <ul style="list-style-type: none"> - nature de l'opérateur (<i>médecin, patient...</i>) - participation de ce type d'opérateur à l'élaboration de l'intervention (<i>oui/non</i>) 			
Nature de la modification de l'intervention (<i>switch de contenu, modification du mode de délivrance, modification de fréquence ou d'intensité, ajout ou suppression de partie</i>)			
Justification de la nécessité de cette adaptation			

De plus, il est nécessaire de promouvoir la recherche concernant les interventions non-pharmacologiques personnalisées. En effet, comme nous l'avons noté précédemment, la promotion de l'activité physique, le sevrage tabagique et les mesures nutritionnelles font partie des interventions ayant un impact important sur la mortalité des patients (Taksler et al., 2013; Woolf, 1999), avec un nombre de patients à traiter plus faible que la plupart des interventions pharmacologiques. Certaines approches non pharmacologiques permettent d'éviter de recourir à des traitements médicamenteux ayant davantage d'effets indésirables, ou pourraient s'intégrer

dans une approche complémentaire pour améliorer de façon synergique l'état de santé du patient. Par exemple, le bénéfice des antidépresseurs en médecine générale et des psychothérapies est statistiquement significatif mais non cliniquement pertinent lorsqu'ils sont considérés séparément ; la pertinence clinique de leur bénéfice n'est obtenue que lorsque ces 2 types de traitements, pharmacologique et non pharmacologique, sont associés (Cuijpers et al., 2021). Il est donc essentiel de bien caractériser la façon de laquelle la personnalisation est effectuée pour que ces interventions soient reproductibles dans d'autres essais et dans la pratique clinique.

Plusieurs difficultés compliquent les recherches intéressant des essais non pharmacologiques personnalisés. D'une part, à la différence des essais médicamenteux financés par l'industrie du médicament, il est parfois difficile d'obtenir un financement pour des essais cliniques non pharmacologiques de grande envergure. Les financements sont donc soit d'ordre privé par l'intermédiaire de startup cherchant à promouvoir leur application ou leur appareil, soit d'ordre public selon les appels d'offre. Ainsi, un financement indépendant par des organismes publics semble indispensable au développement d'études de qualité (Scott & Glasziou, 2012). D'autre part, les interventions étant souvent légèrement différentes pour s'adapter aux patients, il est difficile d'obtenir des données synthèses ou des méta-analyses permettant de conclure sur le bénéfice de la personnalisation. Cette hétérogénéité est un des points soulevés pouvant expliquer l'inefficacité de certaines interventions personnalisées dans le sevrage tabagique (Taylor et al., 2017).

4) Personnalisation standardisée et non standardisée

Pour réduire cette hétérogénéité de patients et de pratiques entre les différentes disciplines médicales, la standardisation des méthodes de personnalisation est une première option que nous avons développée précédemment. La seconde pourrait être de s'orienter vers des méthodes

différentes. Les essais pragmatiques permettent d'inclure et de réaliser des études dans un contexte plus proche de ce qui serait réalisé dans la pratique (Scott & Glasziou, 2012). Lors d'études pragmatiques, les médecins sont incités mener une intervention avec le moins d'implication possible de la part des chercheurs pour permettre une applicabilité des résultats plus proche de la pratique future. L'hétérogénéité des patients et des pratiques sont deux facteurs de variabilité qui conduisent à une personnalisation de l'intervention proposée. Elles sont alors des éléments respectés dans la recherche pour induire une personnalisation de l'intervention (Giraudeau et al., 2022). Malgré les éléments personnalisés, il est nécessaire que les principaux éléments de l'intervention principale ne soient pas modifiés pour permettre l'analyse. Cependant, le manque de cadre peut également gêner la bonne conduite d'une intervention en ne permettant pas de l'implémenter de façon adéquate auprès des patients (Jansen et al., 2007). Au total, la personnalisation étudiée ici est une personnalisation proche de la pratique, non standardisée laissant les médecins adapter l'intervention aux caractéristiques variées des patients inclus. Néanmoins, ce cadre plus libre ne permet pas de décrire précisément la façon de laquelle l'intervention est personnalisée pour la reproduire dans d'autres contextes.

De façon complémentaire, d'autres méthodes vont permettre de standardiser la personnalisation des interventions et ainsi rendre les interventions plus reproductibles. C'est notamment le cas des interventions de type « interventions adaptatives en temps réel » (Just-in-time adaptive interventions ou JITAIs) dont le développement est favorisé par le développement des technologies digitales et de la « santé mobile » (m-Health). Dans ce type d'études, une modification l'intervention peut être déclenchée (1) en réponse direct à un besoin en temps réel lorsque l'utilisateur déclare son besoin en déclenchant lui-même cette modification (par exemple, un besoin rapide de soutien psychologique dans le cadre d'un sevrage tabagique), (2) en réponse à un déclenchement automatique dit « dynamique », en fonction des données recueillies par le système (par exemple, la localisation GPS à proximité d'un lieu spécifique),

et/ou (3) en réponse à un déclenchement automatique par le système, sans intervention de l'utilisateur, devant des circonstances particulières préétablies (par exemple, une sédentarité de plus de 15 minutes) (Naughton, 2017). Les recommandations relatives à la description des interventions digitales sont décrites dans la « mobile health evidence reporting and assessment (mERA) checklist » (Agarwal et al., 2016). Elles donnent l'occasion aux auteurs de décrire les éléments d'adaptation liés au mode de délivrance de l'intervention dans l'item 4 (« *la mise en œuvre de l'intervention de mHealth est clairement décrite. Elle doit inclure la fréquence des communications mobiles, le mode d'exécution de l'intervention (SMS, face à face, réponse vocale interactive), le moment et la durée de l'exécution.* »), ceux liés à l'intervention elle-même dans l'item 5 (« *les détails du contenu de l'intervention sont décrits. La source et les modifications éventuelles du contenu de l'intervention sont décrites.* ») et ceux permettant d'adapter l'intervention de façon globale à d'autres contextes dans l'item 11 (« *Décrit l'adaptation, ou non, de la solution à une langue, une population ou un contexte différent. Toute adaptation ou modification de l'intervention résultant de l'essai pilote ou de l'évaluation de l'utilisabilité est décrite.* »)(Agarwal et al., 2016). Cependant, les termes de personnalisation, d'adaptation ou d'individualisation ne sont pas directement évoqués. Or, ces interventions correspondent à des interventions personnalisées qui utilisent les composantes décrites précédemment dans le cadre de notre travail: les moments de décision, les options d'intervention, les variables de personnalisation et règles de décision algorithmiques (Nahum-Shani et al., 2018). La programmation de ces interventions digitales nécessite une standardisation de chacune des composantes : les variables de personnalisation seront standardisées, le mode de déclenchement (par le patient, le contexte ou le système) suit un algorithme conduisant aux options d'interventions préétablies. La définition au préalable et la description de ces éléments permet d'améliorer fortement la reproductibilité de l'intervention personnalisée. Il existe cependant une variabilité dans le niveau d'automatisation de la personnalisation dans les interventions adaptatives en temps réel. Une revue systématique a mis

en évidence que le niveau d'automatisation pouvait aller de l'automatisation partielle à une automatisation complète (Oikonomidi et al., 2023). La plupart des interventions requéraient la participation du patient et d'un professionnel de santé (36%) et seulement 17% étaient entièrement automatisées. Il est intéressant de noter que la description des différentes composantes de personnalisation était bien rapportée dans les articles analysés par cette revue : dans 95% des articles pour le type de variables de personnalisation, 82% pour les moments de personnalisation, 94% pour les règles de décisions, et 100% pour les options thérapeutiques.

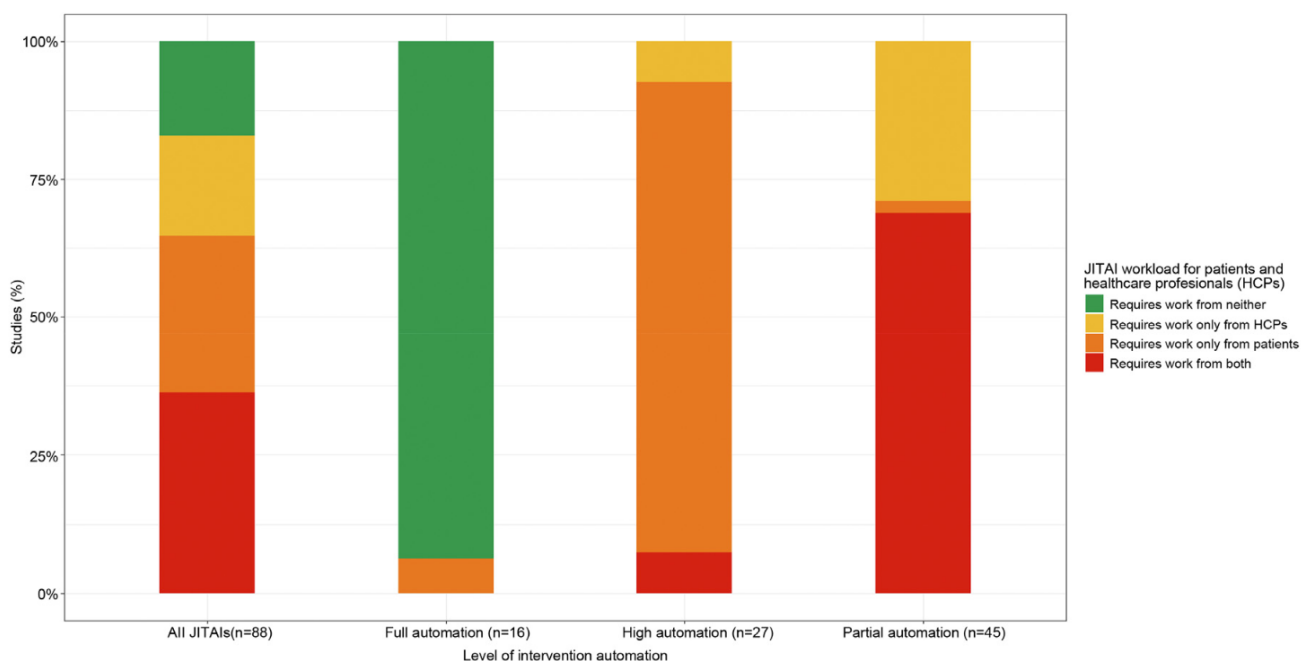


Figure 7: Participation liée à l'utilisation de la JITAI pour les patients et les professionnels de santé (Oikonomidi et al., 2023)

Ainsi, il pourrait sembler paradoxal que la personnalisation, qui a pour but pour réduire la standardisation des interventions, soit standardisée. Cependant, cette personnalisation standardisée est nécessaire remplir certains critères de qualité de la recherche. Lorsque cette standardisation est effectuée, comme dans les interventions adaptatives en temps réel, la description des composants de personnalisation semble plus complète que dans les interventions personnalisées non digitales que nous avons étudiées dans notre travail. Une standardisation méthodologique et des descriptions d'interventions pourrait ainsi améliorer leur

reproductibilité. Cette personnalisation nécessite d'être anticipée dès la création de l'intervention. En effet, une modification ultérieure d'une intervention, pour l'adapter à des catégories de patients non anticipée peut réduire son efficacité (Bell et al., 2007).

PERSPECTIVES

Pour poursuivre la recherche sur l'intégration de la personnalisation dans les études et dans les soins, il apparaît incontournable d'étudier le ressenti des patients sur le besoin de personnalisation. C'est donc bien en amont des interventions qu'il est nécessaire d'impliquer les patients pour permettre ensuite le développement d'interventions pertinentes et adaptées à leurs besoins (Concannon et al., 2012). Par exemple, il apparaît que le contenu de fiches d'informations à destination des patients doit correspondre aux attentes et besoin du patient et ne pas se limiter à une personnalisation sur les caractéristiques démographiques et médicales telles que le sexe ou sa maladie (Young et al., 2017). Ainsi, préalablement à la mise en place d'intervention, les besoins des patients doivent être évalués dans la population qui sera visée par l'intervention. De façon plus générale, il n'y a pas de données concernant le ressenti et le vécu des patients dans la littérature. Une recherche qualitative explorant leurs perceptions de la personnalisation, leur vision de leur implication dans cette démarche et leur ressenti quant aux effets attendus serait intéressante. Ceci permettrait d'explorer ce que l'on peut appeler la « boîte noire » de la consultation pour mieux comprendre ce qui est effectué en pratique (Conn, 2007). De la même façon, le ressenti des professionnels de santé réalisant les interventions pourrait être recueilli pour essayer de mettre en évidence des éléments facilitateurs et des difficultés qui ne peuvent être révélées par d'autres méthodes.

A l'autre bout du processus, une fois qu'une intervention personnalisée a démontré une efficacité, il est nécessaire de la diffuser en permettant aux cliniciens de la mettre en place avec une procédure similaire à celle évaluée. Un des meilleurs moyens de diffusion des interventions et procédures à mettre en place en pratique clinique est leur intégration aux recommandations. En effet, leur utilisation améliore davantage le devenir des patients que les soins courants, dans

des pathologies variées comme la lombalgie et les soins psychiatriques qui nécessitent à la fois des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques (McGuirk et al., 2001; Setkowski et al., 2021). Cependant, la description de la personnalisation dans les recommandations est parfois succincte ou inadaptée à la mise en place d'une intervention en pratique (Francke et al., 2008; Slade, Kent, et al., 2016). Ainsi des procédures ont été mises en place pour améliorer la qualité de recommandations (AGREE Collaboration, 2003; Davis & Taylor-Vaisey, 1997; Graham & Harrison, 2005), mais la qualité de la description des interventions est peu abordée, car il est simplement signifié que les recommandations doivent être claires et ne pas être trop complexes pour permettre leur implémentation. Dans le cadre d'interventions personnalisées non pharmacologiques, la difficulté serait donc d'arriver à décrire suffisamment brièvement une intervention pour expliquer aux praticiens la façon de laquelle elle doit être menée pour aboutir au bénéfice attendu.

En effet, l'hétérogénéité de prise en charge par les médecins pour une même maladie incite à diffuser les bonnes pratiques en utilisant des recommandations (Jin et al., 2021). Quand une prise en charge optimale est définie, il n'apparaît pas éthique de proposer une intervention différente à des patients ayant une même maladie mais des caractéristiques différentes. C'est cette difficulté qu'il est nécessaire d'arriver à surmonter : développer des interventions permettant une standardisation de la personnalisation et qui soient réalisables en pratique clinique.

CONCLUSION

La personnalisation des interventions non-pharmacologiques est un élément incontournable de la prise en charge des patients, situé entre médecine de précision et EBM. Dans ce travail, nous avons étudié le processus de personnalisation dans les interventions non pharmacologiques dans son ensemble.

Nous avons établi une classification des méthodes de personnalisation qui permettra de mieux décrire les interventions et ainsi d'améliorer la reproductibilité de la personnalisation lorsqu'elles sont menées. Ensuite, nous avons développé une méthode permettant d'identifier au mieux les facteurs de personnalisation à utiliser dans les interventions non-pharmacologiques. Ces facteurs sont essentiellement des facteurs cliniques du domaine de la personomique, un « -omique » peu utilisé dans le cadre de la médecine personnalisée mais sur lequel repose la majeure partie de la personnalisation d'intervention non pharmacologiques.

Les discordances entre les points de vue des patients et des médecins sur certains points de la personnalisation, rappellent l'importance des interactions médecin-patient dans le cadre d'une approche personnalisée centrée patient. Cette approche devrait s'anticiper dès l'élaboration des essais cliniques d'interventions personnalisées.

D'autres travaux pourront étudier, d'une part, si la participation des patients et opérateur de personnalisation dans le développement de l'étude rend celle-ci plus acceptable, et d'autre part si la réalisation d'essais utilisant une personnalisation centrée sur chaque patient, comme les interventions adaptatives en temps réel, peut améliorer l'efficacité des interventions personnalisées.

BIBLIOGRAPHIE

- Academy of Medical Sciences., University of Southampton, Science Europe, & Medical Research Council. (2015). *Stratified, personalised or P4 medicine : A new direction for placing the patient at the centre of healthcare and health education (Technical report)*.
- Agarwal, S., LeFevre, A. E., Lee, J., L'Engle, K., Mehl, G., Sinha, C., & Labrique, A. (2016). Guidelines for reporting of health interventions using mobile phones : Mobile health (mHealth) evidence reporting and assessment (mERA) checklist. *BMJ*, 352, i1174. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1174>
- AGREE Collaboration. (2003). Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines : The AGREE project. *Quality & Safety in Health Care*, 12(1), 18-23. <https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.18>
- Ashley, E. A. (2015). The Precision Medicine Initiative : A New National Effort. *JAMA*, 313(21), 2119-2120. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3595>
- Baker, R., Camosso-Stefinovic, J., Gillies, C., Shaw, E. J., Cheater, F., Flottorp, S., Robertson, N., Wensing, M., Fiander, M., Eccles, M. P., Godycki-Cwirko, M., van Lieshout, J., & Jäger, C. (2015). Tailored interventions to address determinants of practice. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4), CD005470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005470.pub3>
- Beck, C., McSweeney, J. C., Richards, K. C., Roberson, P. K., Tsai, P.-F., & Souder, E. (2010). Challenges in Tailored Intervention Research. *Nursing outlook*, 58(2), 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2009.10.004>

- Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., & Purcaro, A. (2012). 10-Year Exercise Training in Chronic Heart Failure : A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, *60*(16), Article 16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.036>
- Belisario, J. S. M., Bruggeling, M. N., Gunn, L. H., Brusamento, S., & Car, J. (2012). Interventions for recruiting smokers into cessation programmes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009187.pub2>
- Bell, S. G., Newcomer, S. F., Bachrach, C., Borawski, E., Jemmott, J. L., Morrison, D., Stanton, B., Tortolero, S., & Zimmerman, R. (2007). Challenges in Replicating Interventions. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*, *40*(6), 514-520. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.09.005>
- Boutron, I., Altman, D. G., Moher, D., Schulz, K. F., Ravaud, P., & CONSORT NPT Group. (2017). CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments : A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Annals of Internal Medicine*, *167*(1), 40-47. <https://doi.org/10.7326/M17-0046>
- Boutron, I., Guittet, L., Estellat, C., Moher, D., Hróbjartsson, A., & Ravaud, P. (2007). Reporting Methods of Blinding in Randomized Trials Assessing Nonpharmacological Treatments. *PLOS Medicine*, *4*(2), e61. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040061>
- Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., Schulz, K. F., Ravaud, P., & CONSORT Group. (2008). Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment : Explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, *148*(4), 295-309.
- Bradley, R. A., & Terry, M. E. (1952). Rank Analysis of Incomplete Block Designs : I. The Method of Paired Comparisons. *Biometrika*, *39*(3/4), 324-345. <https://doi.org/10.2307/2334029>
- Byrne, M. (2019). Increasing the impact of behavior change intervention research : Is there a role for stakeholder engagement? *Health Psychology: Official Journal of the Division*

of Health Psychology, American Psychological Association, 38(4), 290-296.

<https://doi.org/10.1037/hea0000723>

Castel, P., & Robelet, M. (2009). Comment rationaliser sans standardiser la médecine ?

Production et usages des recommandations de pratiques cliniques. *Journal d'économie médicale, 27(3), 98-115.* <https://doi.org/10.3917/jgem.093.0098>

Cattelan, M. (2012). Models for Paired Comparison Data : A Review with Emphasis on

Dependent Data. *Statistical Science, 27(3), Article 3.*

Chan, A.-W., Tetzlaff, J. M., Altman, D. G., Laupacis, A., Gøtzsche, P. C., Krleža-Jerić, K.,

Hróbjartsson, A., Mann, H., Dickersin, K., Berlin, J. A., Doré, C. J., Parulekar, W. R.,

Summerskill, W. S. M., Groves, T., Schulz, K. F., Sox, H. C., Rockhold, F. W.,

Rennie, D., & Moher, D. (2013). SPIRIT 2013 statement : Defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of Internal Medicine, 158(3), 200-207.*

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>

Choi, S. E., Berkowitz, S. A., Yudkin, J. S., Naci, H., & Basu, S. (2019). Personalizing

Second-Line Type 2 Diabetes Treatment Selection : Combining Network Meta-analysis, Individualized Risk, and Patient Preferences for Unified Decision Support.

Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical

Decision Making, 39(3), 239-252. <https://doi.org/10.1177/0272989X19829735>

Cicchetti, D. V., & Feinstein, A. R. (1990). High agreement but low kappa : II. Resolving the

paradoxes. *Journal of Clinical Epidemiology, 43(6), Article 6.*

[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(90\)90159-M](https://doi.org/10.1016/0895-4356(90)90159-M)

Collins, F. S., & Varmus, H. (2015, février 25). *A New Initiative on Precision Medicine*

(world) [N-perspective]. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>

Org.Proxy.Insermbiblio.Inist.Fr/10.1056/NEJMp1500523; Massachusetts Medical

Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>

- Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease; National Research Council. (2011). *Toward Precision Medicine : Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*.
- Concannon, T. W., Fuster, M., Saunders, T., Patel, K., Wong, J. B., Leslie, L. K., & Lau, J. (2014). A systematic review of stakeholder engagement in comparative effectiveness and patient-centered outcomes research. *Journal of General Internal Medicine*, 29(12), 1692-1701. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2878-x>
- Concannon, T. W., Grant, S., Welch, V., Petkovic, J., Selby, J., Crowe, S., Synnot, A., Greer-Smith, R., Mayo-Wilson, E., Tambor, E., Tugwell, P., & Multi Stakeholder Engagement (MuSE) Consortium. (2019). Practical Guidance for Involving Stakeholders in Health Research. *Journal of General Internal Medicine*, 34(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4738-6>
- Concannon, T. W., Meissner, P., Grunbaum, J. A., McElwee, N., Guise, J.-M., Santa, J., Conway, P. H., Daudelin, D., Morrato, E. H., & Leslie, L. K. (2012). A New Taxonomy for Stakeholder Engagement in Patient-Centered Outcomes Research. *Journal of General Internal Medicine*, 27(8), Article 8. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2037-1>
- Conn, V. S. (2007). Intervention? What intervention? *Western Journal of Nursing Research*, 29(5), 521-522. <https://doi.org/10.1177/0193945907301909>
- Cuijpers, P., Oud, M., Karyotaki, E., Noma, H., Quero, S., Cipriani, A., Arroll, B., & Furukawa, T. A. (2021). Psychologic Treatment of Depression Compared With Pharmacotherapy and Combined Treatment in Primary Care : A Network Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*, 19(3), Article 3. <https://doi.org/10.1370/afm.2676>
- Damarell, R. A., Morgan, D. D., & Tieman, J. J. (2020). General practitioner strategies for managing patients with multimorbidity : A systematic review and thematic synthesis

of qualitative research. *BMC Family Practice*, 21(1), 131.

<https://doi.org/10.1186/s12875-020-01197-8>

Davis, D. A., & Taylor-Vaisey, A. (1997). Translating guidelines into practice : A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 157(4), 408-416.

Delgado-Lista, J., Alcala-Diaz, J. F., Torres-Peña, J. D., Quintana-Navarro, G. M., Fuentes, F., Garcia-Rios, A., Ortiz-Morales, A. M., Gonzalez-Requero, A. I., Perez-Caballero, A. I., Yubero-Serrano, E. M., Rangel-Zuñiga, O. A., Camargo, A., Rodriguez-Cantalejo, F., Lopez-Segura, F., Badimon, L., Ordovas, J. M., Perez-Jimenez, F., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J., & CORDIOPREV Investigators. (2022). Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV) : A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 399(10338), 1876-1885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2)

Domecq, J. P., Prutsky, G., Elraiyah, T., Wang, Z., Nabhan, M., Shippee, N., Brito, J. P., Boehmer, K., Hasan, R., Firwana, B., Erwin, P., Eton, D., Sloan, J., Montori, V., Asi, N., Dabrh, A. M. A., & Murad, M. H. (2014). Patient engagement in research : A systematic review. *BMC Health Services Research*, 14, 89.

<https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-89>

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M., Gea, A., ... PREDIMED Study Investigators. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England Journal of Medicine*, 378(25), e34.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>

- Fosse, V., Oldoni, E., Bietrix, F., Budillon, A., Daskalopoulos, E. P., Fratelli, M., Gerlach, B., Groenen, P. M. A., Hölter, S. M., Menon, J. M. L., Mobasher, A., Osborne, N., Ritskes-Hoitinga, M., Ryll, B., Schmitt, E., Ussi, A., Andreu, A. L., McCormack, E., Banzi, R., ... on behalf of The PERMIT group. (2023). Recommendations for robust and reproducible preclinical research in personalised medicine. *BMC Medicine*, 21(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02719-0>
- Francke, A. L., Smit, M. C., de Veer, A. J., & Mistiaen, P. (2008). Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals : A systematic meta-review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 8, 38. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-38>
- Gallois, M., Davergne, T., Ledinot, P., Ravaud, P., & Regnaud, J.-P. (2017). Dosage of Preventive or Therapeutic Exercise Interventions : Review of Published Randomized Controlled Trials and Survey of Authors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(12), 2558-2565.e10. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.030>
- Giraudeau, B., Caille, A., Eldridge, S. M., Weijer, C., Zwarenstein, M., & Taljaard, M. (2022). Heterogeneity in pragmatic randomised trials : Sources and management. *BMC Medicine*, 20(1), 372. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02569-w>
- Glasziou, P., Altman, D. G., Bossuyt, P., Boutron, I., Clarke, M., Julious, S., Michie, S., Moher, D., & Wager, E. (2014). Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet (London, England)*, 383(9913), Article 9913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62228-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62228-X)
- Glasziou, P., Meats, E., Heneghan, C., & Shepperd, S. (2008). What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*, 336(7659), Article 7659. <https://doi.org/10.1136/bmj.39590.732037.47>
- Glasziou, P. P. (2009). Promoting evidence-based non-drug interventions : Time for a non-pharmacopoeia? *The Medical Journal of Australia*, 191(2), Article 2.

- Glasziou, P. & The Royal Australian College of General Practitioner. (2013). *Making non-drug interventions easier to find and use*.
<https://www.racgp.org.au/afp/2013/januaryfebruary/non-drug-interventions/>
- Graham, I. D., & Harrison, M. B. (2005). Evaluation and adaptation of clinical practice guidelines. *Evidence-Based Nursing*, 8(3), 68-72. <https://doi.org/10.1136/ebn.8.3.68>
- Granja, C., Janssen, W., & Johansen, M. A. (2018). Factors Determining the Success and Failure of eHealth Interventions : Systematic Review of the Literature. *Journal of Medical Internet Research*, 20(5), Article 5. <https://doi.org/10.2196/10235>
- Gray, R., Sullivan, M., Altman, D., & Gordon-Weeks, A. (2012). Adherence of trials of operative intervention to the CONSORT statement extension for non-pharmacological treatments : A comparative before and after study. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 94(6), 388-394.
<https://doi.org/10.1308/003588412X13171221592339>
- Guyatt, G., Cairns, J., Churchill, D., Cook, D., Haynes, B., Hirsh, J., Irvine, J., Levine, M., Levine, M., Nishikawa, J., Sackett, D., Brill-Edwards, P., Gerstein, H., Gibson, J., Jaeschke, R., Kerigan, A., Neville, A., Panju, A., Detsky, A., ... Tugwell, P. (1992). Evidence-Based Medicine : A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*, 268(17), Article 17. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>
- Harrison, M., Milbers, K., Hudson, M., & Bansback, N. (2017). Do patients and health care providers have discordant preferences about which aspects of treatments matter most? Evidence from a systematic review of discrete choice experiments. *BMJ Open*, 7(5), e014719. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014719>
- Head, K. J., Noar, S. M., Iannarino, N. T., & Grant Harrington, N. (2013). Efficacy of text messaging-based interventions for health promotion : A meta-analysis. *Social Science & Medicine*, 97, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.08.003>

- Hoffmann, T. C., Eructi, C., & Glasziou, P. P. (2013). Poor description of non-pharmacological interventions : Analysis of consecutive sample of randomised trials. *BMJ*, *347*, f3755. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3755>
- Hoffmann, T. C., Glasziou, P. P., Boutron, I., Milne, R., Perera, R., Moher, D., Altman, D. G., Barbour, V., Macdonald, H., Johnston, M., Lamb, S. E., Dixon-Woods, M., McCulloch, P., Wyatt, J. C., Chan, A.-W., & Michie, S. (2014). Better reporting of interventions : Template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*, *348*, g1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>
- Hoffmann, T. C., Maher, C. G., Briffa, T., Sherrington, C., Bennell, K., Alison, J., Singh, M. F., & Glasziou, P. P. (2016). Prescribing exercise interventions for patients with chronic conditions. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, *188*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1503/cmaj.150684>
- Hoffmann, T. C., Walker, M. F., Langhorne, P., Eames, S., Thomas, E., & Glasziou, P. (2015). What's in a name? The challenge of describing interventions in systematic reviews: analysis of a random sample of reviews of non-pharmacological stroke interventions. *BMJ Open*, *5*(11), e009051. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009051>
- Hoosien, M., & Elshazly, M. B. (2017). Evaluating Precision Medicine's Ability to Improve Population Health. *JAMA*, *317*(4), 440-441. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20000>
- Jameson, J. L., & Longo, D. L. (2015). Precision Medicine—Personalized, Problematic, and Promising. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1503104>
- Janiaud, P., Serghiou, S., & Ioannidis, J. P. A. (2019). New clinical trial designs in the era of precision medicine : An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treatment Reviews*, *73*, 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.12.003>

- Jansen, Y. J., de Bont, A., Foets, M., Bruijnzeels, M., & Bal, R. (2007). Tailoring intervention procedures to routine primary health care practice; an ethnographic process evaluation. *BMC Health Services Research*, 7(1), 125. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-7-125>
- Jin, M. C., Azad, T. D., Fatemi, P., Ho, A. L., Vail, D., Zhang, Y., Feng, A. Y., Kim, L. H., Bentley, J. P., Stienen, M. N., Li, G., Desai, A. M., Veeravagu, A., & Ratliff, J. K. (2021). Defining and describing treatment heterogeneity in new-onset idiopathic lower back and extremity pain through reconstruction of longitudinal care sequences. *The Spine Journal*, 21(12), 1993-2002. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.05.019>
- Jordan, J. L., Ellis, S. J., & Chambers, R. (2002). Defining shared decision making and concordance : Are they one and the same? *Postgraduate Medical Journal*, 78(921), 383-384. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.921.383>
- Ke, C.-H., Chung, W.-H., Wen, Y.-H., Huang, Y.-B., Chuang, H.-Y., Tain, Y.-L., Wang, Y.-C. L., Wu, C.-C., & Hsu, C.-N. (2017). Cost-effectiveness Analysis for Genotyping before Allopurinol Treatment to Prevent Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *The Journal of Rheumatology*, 44(6), 835-843. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151476>
- Kent, D. M., Paulus, J. K., van Klaveren, D., D'Agostino, R., Goodman, S., Hayward, R., Ioannidis, J. P. A., Patrick-Lake, B., Morton, S., Pencina, M., Raman, G., Ross, J. S., Selker, H. P., Varadhan, R., Vickers, A., Wong, J. B., & Steyerberg, E. W. (2020). The Predictive Approaches to Treatment effect Heterogeneity (PATH) Statement. *Annals of Internal Medicine*, 172(1), 35. <https://doi.org/10.7326/M18-3667>
- Kreyenbuhl, J., Record, E. J., & Palmer-Bacon, J. (2016). A review of behavioral tailoring strategies for improving medication adherence in serious mental illness. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(2), 191-201.
- Laue, J., Melbye, H., Halvorsen, P. A., Andreeva, E. A., Godycki-Cwirko, M., Wollny, A., Francis, N. A., Spigt, M., Kung, K., & Risør, M. B. (2016). How do general practitioners implement decision-making regarding COPD patients with

- exacerbations? An international focus group study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *11*, 3109-3119.
- <https://doi.org/10.2147/COPD.S118856>
- Lei, H., Nahum-Shani, I., Lynch, K., Oslin, D., & Murphy, S. A. (2012). A “SMART” Design for Building Individualized Treatment Sequences. *Annual review of clinical psychology*, *8*. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143152>
- Long, L., Mordi, I. R., Bridges, C., Sagar, V. A., Davies, E. J., Coats, A. J., Dalal, H., Rees, K., Singh, S. J., & Taylor, R. S. (2019). Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*(1), CD003331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub5>
- Luce, R. D. (1959). *Individual choice behavior; a theoretical analysis*. Wiley.
- Malmartel, A., Ravaud, P., Ghosn, L., & Tran, V.-T. (2021). A classification of methods used to personalize participative interventions revealed inadequate reporting in trial protocols. *Journal of Clinical Epidemiology*.
- <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.004>
- Manolios, E., Sibeoni, J., Teixeira, M., Révah-Levy, A., Verneuil, L., & Jovic, L. (2021). When primary care providers and smokers meet : A systematic review and metasynthesis. *Npj Primary Care Respiratory Medicine*, *31*(1), Article 1.
- <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00245-9>
- McGuirk, B., King, W., Govind, J., Lowry, J., & Bogduk, N. (2001). Safety, efficacy, and cost effectiveness of evidence-based guidelines for the management of acute low back pain in primary care. *Spine*, *26*(23), 2615-2622. <https://doi.org/10.1097/00007632-200112010-00017>
- Menold, N., & Bogner, K. (2016). *Design of Rating Scales in Questionnaires. GESIS Survey Guidelines*.

- Mhaskar, R., Djulbegovic, B., Magazin, A., Soares, H. P., & Kumar, A. (2012). Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *Journal of clinical epidemiology*, *65*(6), 602-609. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.10.016>
- Michie, S., Fixsen, D., Grimshaw, J. M., & Eccles, M. P. (2009). Specifying and reporting complex behaviour change interventions : The need for a scientific method. *Implementation Science*, *4*(1), 40. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-4-40>
- Morgan, G. D., Noll, E. L., Orleans, C. T., Rimer, B. K., Amfoh, K., & Bonney, G. (1996). Reaching Midlife and Older Smokers : Tailored Interventions for Routine Medical Care. *Preventive Medicine*, *25*(3), 346-354. <https://doi.org/10.1006/pmed.1996.0065>
- Naci, H., & Ioannidis, J. P. A. (2013). Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes : Metaepidemiological study. *BMJ*, *347*. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5577>
- Nahum-Shani, I., Smith, S. N., Spring, B. J., Collins, L. M., Witkiewitz, K., Tewari, A., & Murphy, S. A. (2018). Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAI) in Mobile Health : Key Components and Design Principles for Ongoing Health Behavior Support. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*, *52*(6), 446-462. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9830-8>
- Naughton, F. (2017). Delivering “Just-In-Time” Smoking Cessation Support Via Mobile Phones : Current Knowledge and Future Directions. *Nicotine & Tobacco Research*, *19*(3), 379-383. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw143>
- Noar, S. M., Benac, C. N., & Harris, M. S. (2007). Does tailoring matter? Meta-analytic review of tailored print health behavior change interventions. *Psychological Bulletin*, *133*(4), 673-693. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.673>
- Oikonomidi, T., Ravaud, P., LeBeau, J., & Tran, V.-T. (2023). A systematic scoping review of just-in-time, adaptive interventions finds limited automation and incomplete

- reporting. *Journal of Clinical Epidemiology*, 154, 108-116.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.12.006>
- Olaisen, R. H., Schluchter, M. D., Flocke, S. A., Smyth, K. A., Koroukian, S. M., & Stange, K. C. (2020). Assessing the Longitudinal Impact of Physician-Patient Relationship on Functional Health. *The Annals of Family Medicine*, 18(5), 422-429.
<https://doi.org/10.1370/afm.2554>
- Open Science Collaboration. (2015). Estimating the reproducibility of psychological science. *Science*, 349(6251), Article 6251. <https://doi.org/10.1126/science.aac4716>
- President's Council of Advisors on Science and Technology. (2008). *Priorities for Personalized Medicine*.
- Prochaska, J. O., DiClemente, C. C., Velicer, W. F., & Rossi, J. S. (1993). Standardized, individualized, interactive, and personalized self-help programs for smoking cessation. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 12(5), 399-405. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.12.5.399>
- Puzhko, S., Schuster, T., Barnett, T. A., Renoux, C., Munro, K., Barber, D., & Bartlett, G. (2021). Difference in patterns of prescribing antidepressants known for their weight-modulating and cardiovascular side effects for patients with obesity compared to patients with normal weight. *Journal of Affective Disorders*, 295, 1310-1318.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.018>
- Rochon, P. A., Stall, N. M., Savage, R. D., & Chan, A.-W. (2018). Transparency in clinical trial reporting. *BMJ*, 363. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4224>
- Rothwell, P. M., Mehta, Z., Howard, S. C., Gutnikov, S. A., & Warlow, C. P. (2005). From subgroups to individuals : General principles and the example of carotid endarterectomy. *The Lancet*, 365(9455), 256-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17746-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17746-0)

- Rouillon, M., Laporte, C., Ingrand, P., Castéra, P., Patrizio, P. D., Messaadi, N., Binder, P., & Dupouy, J. (2021). Perceptions, professional responsibility and management experiences of patients with alcohol, tobacco and opioid use disorder by residents in general practice and teaching general practitioners. *European Journal of General Practice*. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13814788.2021.1917542>
- Ryan, P., & Lauver, D. R. (2002). The Efficacy of Tailored Interventions. *Journal of Nursing Scholarship*, 34(4), 331-337. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2002.00331.x>
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine : What it is and what it isn't. *BMJ*, 312(7023), Article 7023. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>
- Sackett, D., Strauss, S., Richardson, W., Rosenberg, W., & Haynes, Rb. (2000). *Evidence-based medicine : How to practice and teach EBM (2 edition)* (New York: Churchill Livingstone).
- Schleiden, S., Klingler, C., Bertram, T., Rogowski, W. H., & Marckmann, G. (2013). What is personalized medicine : Sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Medical Ethics*, 14, 55. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-14-55>
- Scott, I. A., & Glasziou, P. P. (2012). Improving the effectiveness of clinical medicine : The need for better science. *The Medical Journal of Australia*, 196(5), Article 5.
- Setkowski, K., Boogert, K., Hoogendoorn, A. W., Gilissen, R., & van Balkom, A. J. L. M. (2021). Guidelines improve patient outcomes in specialised mental health care : A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(3), 246-258. <https://doi.org/10.1111/acps.13332>
- Slade, S. C., Dionne, C. E., Underwood, M., Buchbinder, R., Beck, B., Bennell, K., Brosseau, L., Costa, L., Cramp, F., Cup, E., Feehan, L., Ferreira, M., Forbes, S., Glasziou, P., Habets, B., Harris, S., Hay-Smith, J., Hillier, S., Hinman, R., ... White, C. (2016).

- Consensus on Exercise Reporting Template (CERT) : Modified Delphi Study.
Physical Therapy, 96(10), 1514-1524. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150668>
- Slade, S. C., Kent, P., Patel, S., Bucknall, T., & Buchbinder, R. (2016). Barriers to Primary Care Clinician Adherence to Clinical Guidelines for the Management of Low Back Pain : A Systematic Review and Metasynthesis of Qualitative Studies. *The Clinical Journal of Pain*, 32(9), 800-816. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000324>
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., & Norton, L. (2001). Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783-792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
- Smith, R. (2012, octobre 15). *Stratified, personalised, or precision medicine*. The BMJ. <https://blogs.bmj.com/bmj/2012/10/15/richard-smith-stratified-personalised-or-precision-medicine/>
- Soares, H. P., Daniels, S., Kumar, A., Clarke, M., Scott, C., Swann, S., & Djulbegovic, B. (2004). Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials : Observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ : British Medical Journal*, 328(7430), 22-24.
- Sohn, S., Helms, T. M., Pelleter, J. T., Müller, A., Kröttinger, A. I., & Schöffski, O. (2012). Costs and benefits of personalized healthcare for patients with chronic heart failure in the care and education program « Telemedicine for the Heart ». *Telemedicine Journal and E-Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association*, 18(3), Article 3. <https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0134>
- Staiger, T. O., Jarvik, J. G., Deyo, R. A., Martin, B., & Braddock, C. H. (2005). BRIEF REPORT : Patient-Physician Agreement as a Predictor of Outcomes in Patients with

- Back Pain. *Journal of General Internal Medicine*, 20(10), 935-937.
<https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0175.x>
- Stewart, M., Brown, J. B., Donner, A., McWhinney, I. R., Oates, J., Weston, W. W., & Jordan, J. (2000). The impact of patient-centered care on outcomes. *The Journal of Family Practice*, 49(9), 796-804.
- Taksler, G. B., Hu, B., DeGrandis, F., Montori, V. M., Fagerlin, A., Nagykaldi, Z., & Rothberg, M. B. (2021). Effect of Individualized Preventive Care Recommendations vs Usual Care on Patient Interest and Use of Recommendations. *JAMA Network Open*, 4(11), e2131455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.31455>
- Taksler, G. B., Keshner, M., Fagerlin, A., Hajizadeh, N., & Braithwaite, R. S. (2013). Personalized estimates of benefit from preventive care guidelines : A proof of concept. *Annals of Internal Medicine*, 159(3), Article 3. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00005>
- Taylor, G. M. J., Dalili, M. N., Semwal, M., Civljak, M., Sheikh, A., & Car, J. (2017). Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007078.pub5>
- Topol, E. J. (2014). INDIVIDUALIZED MEDICINE From Pre-Womb to Tomb. *Cell*, 157(1), 241-253. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.012>
- Tracy, C. S., Dantas, G. C., Moineddin, R., & Upshur, R. E. G. (2005). Contextual factors in clinical decision making. *Canadian Family Physician*, 51(8), 1107.
- Turner, L., Shamseer, L., Altman, D. G., Schulz, K. F., & Moher, D. (2012). Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Systematic Reviews*, 1, 60. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-60>
- Turner, L., Shamseer, L., Altman, D. G., Weeks, L., Peters, J., Kober, T., Dias, S., Schulz, K. F., Plint, A. C., & Moher, D. (2012). Consolidated standards of reporting trials

- (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, MR000030. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000030.pub2>
- Weiner, S. J. (2004). Contextualizing Medical Decisions to Individualize Care. *Journal of General Internal Medicine*, 19(3), 281-285. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.30261.x>
- Weiner, S. J., Schwartz, A., Weaver, F., Goldberg, J., Yudkowsky, R., Sharma, G., Binns-Calvey, A., Preyss, B., M. Schapira, M., Persell, S. D., Jacobs, E., & Abrams, R. I. (2010). Contextual Errors and Failures in Individualizing Patient Care. *Annals of Internal Medicine*, 153(2), 69-75. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00002>
- Woolf, S. H. (1999). The Need for Perspective in Evidence-Based Medicine. *JAMA*, 282(24), Article 24. <https://doi.org/10.1001/jama.282.24.2358>
- Wyatt, K., Carter, M., Mahtani, V., Barnard, A., Hawton, A., & Britten, N. (2008). The impact of consumer involvement in research : An evaluation of consumer involvement in the London Primary Care Studies Programme. *Family Practice*, 25(3), Article 3. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmn019>
- Yates, L. R., Seoane, J., Le Tourneau, C., Siu, L. L., Marais, R., Michiels, S., Soria, J. C., Campbell, P., Normanno, N., Scarpa, A., Reis-Filho, J. S., Rodon, J., Swanton, C., & Andre, F. (2018). The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Annals of Oncology*, 29(1), 30-35. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx707>
- Young, A., Tordoff, J., & Smith, A. (2017). ‘What do patients want?’ Tailoring medicines information to meet patients’ needs. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 13(6), 1186-1190. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.10.006>

- Ziegelstein, R. C. (2015). Personomics. *JAMA Internal Medicine*, 175(6), 888-889.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0861>
- Ziegelstein, R. C. (2017a). Personomics and Precision Medicine. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 128, 160-168.
- Ziegelstein, R. C. (2017b). Personomics : The Missing Link in the Evolution from Precision Medicine to Personalized Medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 7(4), Article 4.
<https://doi.org/10.3390/jpm7040011>
- Ziegelstein, R. C. (2018). Perspectives in Primary Care : Knowing the Patient as a Person in the Precision Medicine Era. *The Annals of Family Medicine*, 16(1), 4-5.
<https://doi.org/10.1370/afm.2169>

Titre : Personnalisation des interventions non pharmacologiques dans les essais contrôlés randomisés

Résumé :

La médecine personnalisée est un modèle médical dans lequel les décisions, les pratiques et les interventions sont adaptées aux caractéristiques individuelles de chaque patient afin d'optimiser le traitement (moment, dose, nature...) pour améliorer ainsi les résultats des interventions. Les interventions non pharmacologiques (par exemple, la kinésithérapie, les psychothérapies, les interventions comportementales...) requièrent d'être personnalisées pour prendre en compte cette variabilité individuelle. Cependant, le développement et la mise en place de la personnalisation dans les interventions non pharmacologiques sont peu décrits et peu standardisés.

Dans un premier travail, nous avons conduit une revue systématique de protocoles d'interventions non pharmacologiques personnalisées. Nous avons confirmé la description insuffisante de la personnalisation pour que les interventions soient reproductibles et avons établi une classification des différentes méthodes de personnalisation utilisées.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au développement des interventions non pharmacologiques personnalisées et à la phase d'identification des variables sur lesquelles repose la personnalisation. A partir de l'exemple du sevrage tabagique, nous avons développé une méthode en 3 étapes permettant d'identifier les variables personnelles (par exemple, la situation psychosociale, les préférences personnelles, les croyances...) à utiliser pour personnaliser une intervention non pharmacologique : 1/ identification des variables dans la littérature, 2/ priorisation des variables par les médecins, puis 3/ priorisation par les patients.

Ces travaux permettront de standardiser la sélection des variables de personnalisation en utilisant une méthode valide, et de décrire la personnalisation de manière transparente et précise dans les essais cliniques et ainsi d'améliorer leur reproductibilité.

Mors clés : personnalisation, traitements non pharmacologiques, méthodes épidémiologiques, essais contrôlé randomisé, médecine de précision