

ComPaRe Rein

Protocole de recherche :

Fatigue – Fatigabilité et Activité Physique

Responsable principal du projet

Nom	Chatrenet
Prénom	Antoine
Affiliation(s)	APCoSS – Institut de Formation de Éducation Physique et en Sport (IFEPSA), UCO, Angers

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Jan Marc Charrel	Patient (association)	France Rein
Fabrice Hure	Patient (hors association)	-
Jean-Philippe Bertocchio	Docteur	AP-HP – Pitié-Salpêtrière
Cécile Couchoud	Docteur	Agence de la Biomédecine
Béatrice M'Bark	Patient (association)	Info Rein Santé
Abdallah Guerraoui	Docteur	Calydial

1. Contexte spécifique

La Maladie Rénale Chronique (MRC) se définit comme une anomalie de la structure ou du fonctionnement normal des reins depuis au moins 3 mois, et ayant des implications pour la santé (Levin et al., 2013). Avec le diabète et le virus de l'immunodéficience humaine, la MRC fait partie des causes de décès à l'augmentation la plus spectaculaire depuis 1990 (Kovesdy, 2022). Par conséquent, la prise en charge de la MRC et des symptômes associés sont une priorité de santé publique.

Parmi les symptômes les plus prévalents et débilissants, la fatigue se place en tête des plaintes reportées par les patients souffrant de MRC (i.e., entre 70% et 80% de prévalence ; Almutary et al., 2013, 2016; Artom et al., 2014; James et al., 2020; Moore et al., 2022; Wilkinson et al., 2021). La fatigue est définie au sein des *Patient Reported Outcomes* comme un sentiment d'épuisement écrasant, débilissant et soutenu qui diminue la capacité à mener à bien les activités quotidiennes, impactant la sphère professionnelle, familiale et sociale (Cella et al., 2010). Bien que la fatigue soit l'un des symptômes les plus importants dans le développement de la MRC, son étiologie reste encore indéterminée.

Parmi les interventions bénéfiques à la réduction de la fatigue, la pratique d'une activité physique régulière permet de réduire le niveau de fatigue chez des patients souffrant de MRC (Wilkinson et al., 2025). Toutefois, très peu d'étude ont investigué cette association, comme soulignée par cette récente étude. Au-delà de l'association entre la sensation de fatigue et le niveau d'activité physique (NAP), la fatigabilité à l'exercice semble se placer comme un facteur important d'explication de la fatigue, spécifiquement chez des populations souffrant d'affections chroniques (Enoka et al., 2021; Leclercq et al., 2024).

La sensation de fatigabilité se définit comme une estimation subjective de sa propre capacité à réaliser une tâche physique, qu'elle soit passée ou envisagée. A titre d'exemple, dans la sclérose en plaques, cette sensation de fatigabilité dépendrait de l'état homéostatique et psychologique (Enoka et al., 2021). En pratique, il est envisageable de penser que dans le cadre de la MRC, entraînant également une modification du contexte homéostatique et psychologique, la sensation de fatigabilité modifie la relation entre la pratique d'activité physique et le niveau de fatigue.

Ainsi, l'objectif de l'étude sera tout d'abord de quantifier l'association entre la fatigue et le NAP. L'objectif secondaire sera ensuite de tester le lien de modération entre le niveau de fatigabilité sur la relation entre fatigue et NAP. L'hypothèse principale est qu'il y a une relation négative entre la fatigue et le NAP. L'hypothèse secondaire est qu'une fatigabilité élevée réduit la capacité du NAP à réduire la fatigue.

2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

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

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

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

- Données provenant de bases médico-administratives (e.g. SNDS)
- Données hospitalières (entrepôts de données hospitaliers)
- Données provenant des outils connectés des patients (mesure de l'activité physique, du sommeil, glycémie)

2.1. ComPaRe : une plateforme de recherche

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

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

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

- *Réduisant les coûts liés à la recherche avec une plateforme commune.* La plateforme ne sera construite qu'une seule fois et servira de multiples fois. Toutes les améliorations bénéficieront à l'ensemble des recherches qui y sont (et seront) menées.

3. Objectifs

L'objectif principal de cette étude sera d'évaluer l'association entre le Niveau d'Activité Physique (NAP) et la sensation de fatigue chez les patients atteints de Maladie Rénale Chronique (MRC).

L'objectif secondaire est d'évaluer la modération de la fatigabilité sur la relation entre le NAP et la fatigue chez les patients atteints de Maladie Rénale Chronique (MRC).

4. Design

Étude transversale nichée au sein de la cohorte ComPaRe Rein.

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes (≥ 18 ans) rapportant une MRC et souhaitant participer à l'étude.

4.2. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

4.2.1. Recrutement via ComPaRe

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

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique à la maladie rénale chronique

Une campagne de recrutement spécifique au projet sera également organisée selon les modalités suivantes :

- Invitation par les chercheurs impliqués dans le projet ;
- Affichage dans les services spécialisés où la maladie est prise en charge ;
- Campagne média (média sociaux et grand public) visant à sensibiliser les patients éligibles à rejoindre ComPaRe.
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.

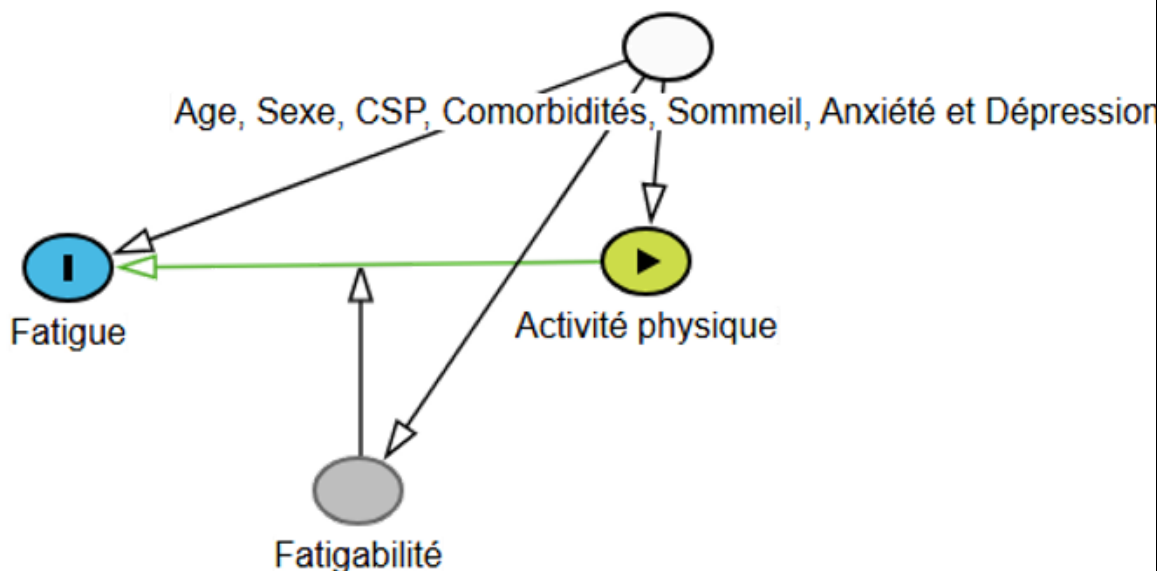
4.3. Détails méthodologiques

Les hypothèses sont les suivantes (cf. DAG suivant) :

1) Il existe une relation positive entre le NAP (mesuré par l'IPAQ) et la sensation de fatigue (mesurée par le questionnaire FACIT-F) dans une population MRC ;

2) Le sensation de fatigabilité (mesuré par le questionnaire PFS) module cette relation ;

DAG :



5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Pittsburgh Fatigability Scale (PFS)	Au lancement de l'étude
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale (FACIT-F), 13 items	Au lancement de l'étude
International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) * L'IPAQ étant un outcome important et qui fluctue de manière significative au cours du temps (e.g., en fonction des saisons), les données doivent être récentes. Pour palier l'absence de réponse liée à une répétition de completion trop proche, les données de l'IPAQ enregistrées à l'inclusion seront aussi récoltées et utilisées le cas échéant.	Au lancement de l'étude Valeurs plus récente

5.2. Données ComPaRe utilisées

En plus des données spécifiques au projet, des données recueillies pour tous les patients, dans le cadre du suivi général de ComPaRe seront utilisées :

- x Données démographiques (Age, Sexe, statut marital, lieu d'habitat)
- x Niveau d'étude
- x Données socioprofessionnelle
- ☐ Origine géographique des parents du participant
- x Statut tabagique
- x Consommation d'alcool
- x Données anthropométriques
- x Santé des femmes (**ménopause**)
- x Autres maladies chroniques
- ☐ Traitements pris par le patient
- x Fardeau du traitement (TBQ)
- ☐ Observance aux traitements médicamenteux
- ☐ Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)
- ☐ Qualité de vie (EQ-5D)
- x Sévérité des symptômes (MYMOP2)
- x Qualité de sommeil (PSQI)
- x Activité physique (IPAQ)
- x Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Antoine Chatrenet, APCoSS – Institut de Formation de Éducation Physique et en Sport (IFEPSA), UCO, Angers

6.1. Variables à but descriptif

- Données démographiques/anthropométriques
- niveau d'étude, données socioprofessionnelles
- statut tabagique/consommation d'alcool
- autres maladies chroniques, stades de MRC
- statut ménopausique
- TBQ, MYMOP2, PSQI, IPAQ, PHQ9, GAD-7, FACIT-Fatigue, PFS

6.2. Critères d'évaluation

1. Coefficient de régression entre FACIT-F et PFS
2. Estimation de l'effet direct et indirect après prise en compte de la modulation par IPAQ

6.3. Variables d'ajustement

Nous prévoyons d'utiliser l'IPAQ comme variable modératrice de la relation entre FACIT-F et PFS.

Nous prévoyons d'utiliser les variables suivantes comme variables d'ajustement :

- âge
- Sexe
- Statut tabagique
- Comorbidités
- TBQ
- MYMOP2

- PHQ9

6.4. Sous-groupes prévus

-sexe : hommes vs. femmes

-stade de la MRC : IRCT (MRC5) vs. non IRCT (MRC<5)

6.5. Plan d'analyse détaillé

Etape 1 : Etude de la distribution (médiane, IQR, des 3 variables d'intérêts : NAP (IPAQ), Fatigue (FACIT-F), Fatigabilité (PFS)

Etape 2 : Etude de la relation entre les 2 variables d'intérêts : NAP, Fatigue

Etape 3 : Etude de la modulation de la fatigabilité sur la relation entre NAP et Fatigue, ajusté sur l'âge, le sexe, CSP, comorbidités, sommeil, anxiété et dépression. Le modèle de modulation, c'est-à-dire d'interaction statistique, a été choisi car nous cherchons à comprendre la manière dont la fatigabilité influence la relation entre fatigue et l'activité physique (Fairchild & MacKinnon, 2009). Ce modèle prendra la forme suivante :

$$\text{Fatigue} = i + \beta_{AP} + \beta_{Fatiga} + \beta_{AP*Fatiga} + \beta_{Ajustements} + e$$

Les facteurs d'ajustement ont été déterminés en fonction de la littérature actuelle discutant des facteurs influençant la relation entre fatigue et niveau d'activité physique (Bonner et al., 2010; McCann & Boore, 2000; O'Sullivan & McCarthy, 2007).

L'analyse statistique sera effectuée avec le logiciel R v.4.3.1 (R core Team, Vienna, Austria) et RStudio v.2023.06.2 (Posit Software®, Boston, MA, USA). Les conditions d'application des modèles se vérifieront avec la fonction *check_model* du package {performance}.

7. Gestion du projet

Cette cohorte spécifique sera pilotée par un **Comité scientifique spécifique (Comité de pilotage)** composé impérativement :

- d'un chercheur responsable du projet
- de médecins et/ou chercheurs associés
- **d'au moins un patient**

Le rôle de ce comité est de :

- Définir le projet et veiller à sa rigueur scientifique,
- Valider les outils de recueil de données,
- Proposer les éléments d'animation scientifique
- Superviser l'analyse des données
- Rapporter de manière transparente l'ensemble des résultats du projet.

Aspects éthiques et réglementaires

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable par le Comité de protection des personnes – Ile de France 1 (IRB : 0008367).

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) sous le numéro 16-395bis.

Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL, sous le numéro de dossier n°916397 (DR-2016-459) en date du 25/11/2016.

7.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes

NA

7.2. Gestionnaire de la recherche

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris sera le gestionnaire de la recherche. Le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en sera son représentant.

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

Le responsable scientifique, également investigateur coordonnateur, s'engage à fournir au gestionnaire les informations relatives aux inclusions des participants dans la recherche.

Toute modification du protocole de recherche devra être soumise au gestionnaire.

7.3. Encadrement réglementaire de la recherche

Conformément à la loi °78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et son décret d'application n° 2005-1309 du 20 oct. 2005, ComPaRe a obtenu l'autorisation du CCTIRS N° 16.395 et de la CNIL N° 916397.

7.4. Qualification des intervenants

Les membres de l'équipe porteuses du présent projet sont habilités à mener les tâches qui leur incombent, c'est-à-dire qu'ils disposent des compétences appropriées et documentées.

7.5. Protection des données

La Direction des Services Informatiques (DSI) de l'AP-HP assure le développement, l'hébergement, le maintien en conditions opérationnelles et l'exploitation de la plateforme ainsi que de l'application ComPaRe. Elle met en œuvre tous ses moyens techniques afin de garantir une sécurisation adéquate des données.

7.6. Saisie des données

Les patients saisiront directement leurs questionnaires dans un espace personnel sécurisé, protégé par un identifiant et un mot de passe, sur un serveur accessible, sécurisé par un certificat, et placé derrière un « firewall ».

7.7. Confidentialité et sécurisation des données

Toute information concernant les participants sera confidentielle et l'identité du participant sera strictement préservée.

Toutes les données à caractère personnel recueillies auprès des patients seront sécurisées et encryptées en cas d'échanges de données ; les communications entre les participants ou les chercheurs et la plateforme seront cryptés par SSL (https).

- Un nombre restreint de personnes habilitées aura accès aux données directement nominatives, à des fins exclusivement logistiques et scientifiques. Elles prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité de ces données.
- Conservation des données
- Toutes les données seront conservées sur deux serveurs sécurisés, et traitées de façon strictement confidentielle.
- Les données complétées sur le site seront stockées sur des serveurs agréés pour l'hébergement de données médicales.
- Les deux serveurs seront garantis d'avoir un haut niveau de sécurité.

7.8. Accès aux données

Seuls les chercheurs habilités et les intervenants en charge de la coordination de la recherche auront accès aux données, et cela uniquement pendant la durée de celle-ci.

7.9. Destruction des données

Les données des participants seront conservées pendant 10 ans après la fin de la recherche sur les personnes (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté). Elles seront ensuite détruites, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

7.10. Information et consentement des participants

7.10.1.Information

Lors de leur inscription en ligne, les participants devront consulter la note d'information expliquant le cadre et les objectifs de ComPaRe. Ils seront informés du respect de la stricte confidentialité de leurs données ainsi que de leurs droits relatifs à la loi Informatique, Fichiers et Libertés. Il leur sera notamment notifié qu'à tout moment ils pourront exercer leur droit d'accès et de rectification des données, conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

7.10.2.Consentement

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

Le consentement général couvre la participation à cette cohorte spécifique.

Un consentement spécifique sera demandé pour donner accès à son dossier médical hospitalier (compte-rendu d'hospitalisation, compte-rendu de consultation, imagerie médicale, résultats d'examen, ...);

7.11. Publication et communications

Les résultats des travaux réalisés à partir des données obtenues sur ComPaRe doivent être rendus publics. Dans le cas où ces travaux donnent lieu à une publication scientifique, un résumé « grand public » sera publié sur le site de ComPaRe

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications. Le mot « ComPaRe » doit figurer autant que possible dans le titre de toute publication.

Le responsable d'un projet de recherche est tenu de communiquer à l'équipe ComPaRe une copie des manuscrits avant soumission pour publication.

Les signataires des papiers utilisant les données ComPaRe doivent être déterminés en accord avec les équipes impliquées l'organisation de la recherche et le recueil des données.

8. Bibliographie

- Almutary, H., Bonner, A., & Douglas, C. (2013). Symptom Burden in Chronic Kidney Disease: A Review of Recent Literature. *Journal of Renal Care*, 39(3), Article 3. <https://doi.org/10.1111/j.1755-6686.2013.12022.x>
- Almutary, H., Bonner, A., & Douglas, C. (2016). Which patients with chronic kidney disease have the greatest symptom burden? A comparative study of advanced ckd stage and dialysis modality. *Journal of Renal Care*, 42(2), Article 2. <https://doi.org/10.1111/jorc.12152>
- Artom, M., Moss-Morris, R., Caskey, F., & Chilcot, J. (2014). Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney International*, 86(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.86>
- Bonner, A., Wellard, S., & Caltabiano, M. (2010). The impact of fatigue on daily activity in people with chronic kidney disease. *Journal of Clinical Nursing*, 19(21–22), Article 21–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03381.x>
- Cella, D., Riley, W., Stone, A., Rothrock, N., Reeve, B., Yount, S., Amtmann, D., Bode, R., Buysse, D., Choi, S., Cook, K., Devellis, R., DeWalt, D., Fries, J. F., Gershon, R., Hahn, E. A., Lai, J.-S., Pilkonis, P., Revicki, D., ... PROMIS Cooperative Group. (2010). The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(11), Article 11. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011>
- Enoka, R. M., Almuklass, A. M., Alenazy, M., Alvarez, E., & Duchateau, J. (2021). Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 35(11), Article 11. <https://doi.org/10.1177/15459683211046257>

Fairchild, A. J., & MacKinnon, D. P. (2009). A General Model for Testing Mediation and Moderation Effects.

Prevention Science : The Official Journal of the Society for Prevention Research, 10(2), 87–99.

<https://doi.org/10.1007/s11121-008-0109-6>

James, G., Nyman, E., Fitz-Randolph, M., Niklasson, A., Hedman, K., Hedberg, J., Wittbrodt, E. T., Medin, J.,

Moreno Quinn, C., Allum, A. M., & Emmas, C. (2020). Characteristics, Symptom Severity, and Experiences of Patients Reporting Chronic Kidney Disease in the PatientsLikeMe Online Health Community: Retrospective and Qualitative Study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(7), Article 7. <https://doi.org/10.2196/18548>

Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>

Leclercq, A., Chatrenet, A., Bourgeois, H., Cojocarasu, O., Mathie, C., Martin, T., Rahmani, A., & Morel, B. (2024). Multidisciplinary analysis of cancer-related fatigue at the time of diagnosis: Preliminary results of the BIOCARE FACTORY cohort. *Supportive Care in Cancer*, 32(5), 319. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08520-4>

Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., Francisco, A. L. M. D., Jong, P. E. D., Griffith, K. E., Hemmelgarn, B. R., Iseki, K., Lamb, E. J., Levey, A. S., Riella, M. C., Shlipak, M. G., Wang, H., White, C. T., & Winearls, C. G. (2013). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>

- McCann, K., & Boore, J. R. P. (2000). Fatigue in persons with renal failure who require maintenance haemodialysis. *Journal of Advanced Nursing*, 32(5), 1132–1142. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2000.01584.x>
- Moore, C., Santhakumaran, S., Martin, G. P., Wilkinson, T. J., Caskey, F. J., Magadi, W., Gair, R., Smith, A. C., Wellsted, D., & Veer, S. N. van der. (2022). Symptom clusters in chronic kidney disease and their association with people's ability to perform usual activities. *PLOS ONE*, 17(3), Article 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264312>
- O'Sullivan, D., & McCarthy, G. (2007). An exploration of the relationship between fatigue and physical functioning in patients with end stage renal disease receiving haemodialysis. *Journal of Clinical Nursing*, 16(11C), 276–284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.01965.x>
- Wilkinson, T. J., Ancliffe, L., & Macdonald, J. H. (2025). Can exercise reduce fatigue in people living with kidney disease? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 28(3), 200. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001113>
- Wilkinson, T. J., Nixon, D. G. D., Palmer, J., Lightfoot, C. J., & Smith, A. C. (2021). Differences in physical symptoms between those with and without kidney disease: A comparative study across disease stages in a UK population. *BMC Nephrology*, 22(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02355-5>