

**Protocole de recherche**

**Cohorte ComPaRe Syndrome de MARFAN et syndromes apparentés**

**Responsable principal du projet**

Nom	MILLERON
Prénom	Olivier
Grade/Titre	PH
Affiliation(s)	CNMR Marfan

**Comité scientifique**

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Françoise Steinbach	Patient	Association MARFANS
Laurence Morin	Représentante Patient	Association MARFANS
Nadia OULD OUALI/Sabrine JADOUI	Conseillères en génétique	Centre de référence Marfan Paris
Fabien LOMBARDA	Cardiologue	Centre de compétence Marfan Caen
Yves DULAC	Cardiologue	Centre Constitutif Marfan Toulouse
Sylvie FOURDRINOY	Psychologue	Centre de compétence Marfan Lyon
Marine BOIS	Psychologue	Centre de référence Marfan Paris
Anne-Emmanuelle FARGETON	ARC	Centre de compétence Marfan Lyon
Tiffany BUSA	Généticienne	Centre Constitutif Marfan Marseille
Laurence BAL	Cardiologue	Centre Constitutif Marfan Marseille
Christelle NGUYEN	Rééducation et Réadaptation de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis	Hôpital Cochin Paris
Guillaume JONDEAU	Cardiologue	Centre de référence Marfan Paris

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

## 1. Contexte spécifique

Le syndrome de Marfan (et les syndromes apparentés) est une maladie génétique qui peut atteindre différents organes avec une sévérité qui varie selon les familles et mais aussi selon les individus de la même famille.

Les patients qui ont un Syndrome de Marfan ont un risque de dissection aortique qui met leur vie en danger. La dissection aortique survient en moyenne vers 40 ans en l'absence de prise en charge. La prise en charge médicale et les modifications du mode de vie des patients avec un syndrome de Marfan permet de diminuer drastiquement le risque de dissection de l'aorte ascendante.

Cependant, l'amélioration du pronostic n'est possible que lorsque la pathologie est diagnostiquée et il existe encore trop souvent un délai trop important entre les premiers signes de la pathologie et le diagnostic voir un retard au diagnostic qui ne permettra pas d'éviter une complication. L'errance diagnostique reste importante.

Par ailleurs, l'amélioration de l'espérance de vie conduit à s'intéresser à la qualité de vie de ces patients qui vieillissent :

-on constate une prégnance de l'atteinte squelettique responsable de douleurs chroniques invalidantes, avec retentissement sur la vie familiale, sociale, professionnelle.

-l'anxiété que suscite cette pathologie dépend probablement de l'histoire individuelle et familiale de chaque patient et une prise en charge efficace de ces troubles anxiodépressifs nécessite de mieux les connaître.

La prise en charge des maladies rares est, en France, organisée en réseau à travers les centres de référence, les centres constitutifs et les centres de compétence à travers des consultations multidisciplinaires spécialisées au sein desquelles existe un déficit en psychologues, rhumatologues, médecins réadaptateurs, médecins spécialistes de la douleur.

## 2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera mené dans la *Communauté de Patients pour la Recherche ComPaRe*. ComPaRe est une grande e-cohorte de patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques portée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris ([www.compare.aphp.fr](http://www.compare.aphp.fr)). L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

Dans ComPaRe, les participants sont régulièrement invités à répondre à des questionnaires en ligne portant sur leurs maladies, leurs traitements et leurs prises en charge, permettant de collecter des données rapportées par les patients (en anglais « Patient Reported Outcome Measures » [PROMS] ou Patient Reported Experience Measures [PREMS]).

Les données rapportées par les patients sont 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)

Toute équipe de recherche publique peut utiliser des données collectées dans ComPaRe ou en collecter de nouvelles (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 les démarches administratives (CCTIRS, CNIL, CPP)* qui sont centralisées au niveau de ComPaRe (pour les recherches observationnelles).
- *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.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

### 3. Objectifs

La cohorte spécifique sur le syndrome de Marfan va permettre :

- Evaluer la qualité de vie, les douleurs, les problèmes sociaux de ces patients afin de savoir où porter nos efforts d'amélioration de leur prise en charge
- Collecter des données longitudinales de suivi de ces patients lorsqu'ils ne sont pas ou plus suivi dans les centres experts.
- Evaluer l'errance diagnostique et de son évolution au cours des années (influence plan Maladies rares ?)
- Constituer une cohorte de patients atteints d'un syndrome de Marfan qui pourront être contactés pour participer à d'éventuelles études cliniques sur de nouvelles thérapeutiques.

## 4. Design

La cohorte spécifique est une étude observationnelle prospective. L'inclusion des patients, le recueil de données et le suivi seront réalisés en ligne, via la plateforme Internet sécurisée de ComPaRe.

### 4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes auto-rapportant un diagnostic de syndrome de Marfan ou de syndrome apparenté (Loeys-Dietz, Syndrome d'arthrose-anévrisme...).

### 4.2. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

#### 4.2.1. Recrutement via ComPaRe

Tous les participants atteints d'un syndrome de Marfan ou d'un syndrome apparenté (selon les critères définis au point 5.1.1) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe syndrome de Marfan seront automatiquement intégrés dans ComPaRe syndrome de Marfan. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également un syndrome de Marfan seront également intégrés dans ComPaRe syndrome de Marfan.

#### 4.2.2. Campagne de recrutement spécifique au syndrome de Marfan

Une campagne de recrutement spécifique au syndrome de Marfan 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 : Centres de Référence, constitutif et de référence ([www.marfan.fr](http://www.marfan.fr)). Filière FavaMulti [www.favamulti.fr](http://www.favamulti.fr)
- Campagne média (média sociaux et grand public) visant à sensibiliser les patients éligibles à rejoindre ComPaRe.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie :  
Association MARFANS

## 5. Données recueillies

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

Questionnaire initial	
Domaines	Instrument utilisé
Diagnostic : circonstances, test génétique	/
Antécédents familiaux	/
Antécédents médicaux : ATCD de dissection aortique / opération de l'aorte, ATCD d'ectopie du cristallin, ATCD de scoliose	/

Questionnaires de suivi	Intervalle avant lancement
Prise en charge : centre de compétence, test génétique	1/an
Antécédents familiaux	1/an
Antécédents médicaux : ATCD de dissection aortique / opération de l'aorte, ATCD d'ectopie du cristallin, ATCD de scoliose	1/an

Les questionnaires de suivi seront conçus de telle sorte que le suivi régulier des patients prenne environ 2h par an (environ 100 questions).

## 5.2. Livraison des données

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

## 5.3. Outils de suivi de la cohorte

En plus des données extraites annuellement, le comité scientifique de la cohorte spécifique aura accès, régulièrement, à des informations statistiques agrégées sur :

- Nombre de participants ayant répondu à tous les questionnaires de la cohorte au moment de l'extraction
- Age (Moyenne - SD) des participants
- Sexe
- Taux de réponse (Proportion de patients ayant répondu à tous les questionnaires de la cohorte / taille théorique de la population éligible à la cohorte dans ComPaRe)

## 6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées en fonction des collaborations sur des sujets spécifiques, par différents acteurs.

Pour chaque étude utilisant les données de la cohorte ComPaRe Marfan, le plan d'analyse des données sera détaillé dans le protocole de l'étude.

## 7. Gestion du projet

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

- d'un chercheur Responsable Scientifique de la cohorte spécifique
- de médecins et chercheurs spécialistes de la maladie
- d'au moins un patient
- d'au moins un représentant d'une association de patients

Le rôle de ce comité est de :

- Valider le choix du responsable principal du projet,
- Gérer le suivi de la cohorte,
- Valider les outils de recueil
- Proposer les éléments d'animation scientifique de la cohorte et aide à la réponse aux participants pour les questions se rapportant à la maladie X.
- Valider les demandes d'accès à la cohorte pour:
  - o Les études nichées,
  - o L'accès aux données recueillies,
  - o L'aide au recrutement pour les études extérieures

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018



## **8. Aspects éthiques et réglementaires**

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

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

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

**Cette cohorte spécifique est couverte par ces autorisations.**

Toute information concernant les volontaires est traitée de façon confidentielle.

### **8.1. 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.

### **8.2. 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.

### **8.3. Qualification des intervenants**

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

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

#### **8.4. Protection des données**

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

#### **8.5. 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 ».

#### **8.6. 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.

#### **8.7. Accès aux données**

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

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

## **8.8. Destruction des données**

Les données des participants seront conservées pendant 20 ans après la fin de la recherche sur les personnes (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté). Elles seront ensuite détruites, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

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

### ***8.9.1. 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.

### ***8.9.2. 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, ...);

## **8.10. Publication et communications**

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

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

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018



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.

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018

## 9. Bibliographie

Template de protocole mis à jour le 3/12/2018