

ComPaRe

**Protocole de recherche pour la cohorte ComPaRe
Malformations artérioveineuses cérébrales**

Responsable principal du projet

Nom	Smajda
Prénom	Stanislas
Grade	MD
Organismes d'appartenance	Hôpital Fondation Rothschild
Mail	ssmajda@for.paris

Comité scientifique

Nom	Fonction	Spécialité	Organisme d'appartenance
PIGOREAU Nathalie	Présidente	Patient (association)	NeuroMav France
MARTIN Séverine	Secrétaire	Patient (association)	NeuroMav France
RODESCH Georges	Médecin	Neuroradiologue Interventionnel	Hôpital Foch
BOISSEAU William	Médecin	Neuroradiologue Interventionnel	Hôpital Fondation Rothschild
VERSACE Nathalie	Psychologue	Psychologue	Hôpital Fondation Rothschild
KONISKI Laure	Coordinatrice AVANCE	Coordinatrice/IDE	Hôpital Fondation Rothschild
FERRE Adeline	Assistante Sociale	Service Social	Hôpital Fondation Rothschild
BOURSIN Perrine	Infirmière en pratique Avancée	Neurosciences	Hôpital Fondation Rothschild, service de NRI

Protocole mis à jour le 26/09/24

1. Contexte spécifique

Les malformations artérioveineuses cérébrales (MAVC) sont des lésions rares qui correspondent à des vaisseaux morphologiquement anormaux, localisés à la surface ou dans le parenchyme cérébral. Ces lésions vasculaires font communiquer de façon pathologique les réseaux artériel et veineux, créant dès lors un shunt artérioveineux. Ces malformations vasculaires représentent une cause importante d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, en particulier chez les adultes jeunes. Environ 15-20% des MAVC sont considérées comme asymptomatiques au moment du diagnostic. Les circonstances et symptômes amenant à leur découverte sont par ordre de fréquence : l'hémorragie intracrânienne (42%), l'épilepsie (25%) ou des symptômes neurologiques progressifs habituellement déficitaires (6%). D'autres symptômes sont possibles mais plus rares ou moins bien évalués tels que les troubles cognitifs. La survenue d'une hémorragie intracrânienne est le facteur pronostic le plus important car associé à une morbi-mortalité non négligeable. Sur base des connaissances actuelles, le risque annuel d'hémorragie d'une MAVC est d'environ 3% mais très variable selon les caractéristiques cliniques (antécédent hémorragique), anatomiques et architecturales de la malformation (anévrismes associés, localisation profonde, drainage veineux profond exclusif). Si un traitement conservateur n'est pas envisagé, trois modalités thérapeutiques invasives peuvent être considérées dans le traitement des MAVC : le traitement endovasculaire, la chirurgie et la radiochirurgie. L'impact des MAVC et de leurs traitements sur la vie quotidienne des patients est mal connu.

L'objectif de cette étude de cohorte prospective est d'évaluer le retentissement des MAVC sur la qualité de vie des patients, sur leur moral et sur leur environnement socio-professionnel, et de le corrélérer aux profils morphologiques des MAV et aux modalités thérapeutiques.

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 Paris Cité visant à accélérer la recherche sur les maladies chroniques. ComPaRe s'appuie sur une e-cohorte de patients adultes, souffrant d'une maladie chronique. L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

Protocole mis à jour le 26/09/24



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)

Protocole mis à jour le 26/09/24

3. Objectifs

La cohorte spécifique de patients porteurs de malformations artérioveineuses cérébrales va permettre de:

- Décrire l'impact sur la **qualité de vie** de la maladie causale et de ses traitements
- Décrire les **retentissements psychosociaux et socioprofessionnels** des MAVC traitées et non traitées au cours du temps
- Décrire **l'évolution des symptômes** au cours du temps (notamment épilepsie et céphalées, rapportées par le patient)
- Constituer une cohorte de patients atteints de MAVC qui pourront être contactés pour participer à d'éventuelles études cliniques sur de nouvelles thérapeutiques

4. Design

La cohorte ComPaRe MAVc est une e-cohorte 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 :

Les personnes adultes ayant auto-déclarés une malformation artérioveineuse cérébrale traitée ou non traitée

4.2. Modalités de recrutement

Protocole mis à jour le 26/09/24



Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

4.2.1. Recrutement via ComPaRe

Tous les participants atteints de la maladie d'étude (selon les critères définis au point 4.1.) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe MAVc seront automatiquement intégrés dans ComPaRe MAVc. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également une MAVc seront également intégrés dans ComPaRe MAVc.

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique à la maladie

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

- Invitation par les chercheurs/médecins/associations de patients (NeuroMAV France) impliqués dans le projet ;
- Affichage dans des services spécialisés où la maladie est prise en charge ;
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.

Protocole mis à jour le 26/09/24

5. Données recueillies

En plus des données déjà recueillies dans ComPaRe dans le cadre du suivi général des patients, la cohorte utilisera des questionnaires de suivi spécifiques.

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Questionnaire initial	
Domain	Instrument*
Diagnostic : circonstances, modalités d'imagerie, caractéristiques de la maladie, antécédents personnels et familiaux	Un auto-questionnaire spécifique a été développé.
Symptomatologie de la maladie (céphalée, épilepsie, déficit neurologique, aucune) et traitement	Un auto-questionnaire spécifique a été développé.
Céphalées	Echelle HIT6
Epilepsie	Questionnaire épilepsie

*L'autorisation d'utilisation des instruments sous copyright est de la responsabilité des investigateurs de la cohorte spécifique

Questionnaires de suivi	
Domaine/Instrument	Rythme de collecte
Suivi symptômes et traitement	<i>Tous les 6 mois</i>
Echelle céphalées (HIT-6)	<i>Tous les 6 mois</i>
Echelle d'épilepsie	<i>Tous les 6 mois</i>

Ces questionnaires de suivis seront conçus de telle sorte que le suivi régulier des patients prenne **au maximum 2h par an (100 questions maximum/an)**.

Protocole mis à jour le 26/09/24

5.2. **Planning des questionnaires du suivi général de la cohorte ComPaRe MAVc**

Calendrier	M0	M6	M12
Questionnaires	Suivi symptômes et traitements spécifiques	Suivi symptômes et traitements spécifiques	Suivi symptômes et traitements spécifiques
	Céphalées	Céphalées	Céphalées
	Epilepsie	Epilepsie	Epilepsie

Protocole mis à jour le 26/09/24

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Unité de recherche clinique de l'hôpital Fondation Rothschild.

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

Le rôle de ce comité est de :

- Valider le choix du responsable principal du projet
- Définir les modalités de suivi des patients dans la cohorte
- Tester les outils de recueil de données
- De définir et mettre en place les stratégies de recrutement des participants dans la cohorte spécifique
- Gérer le suivi de la cohorte (suivi des inclusions, définition et mise en place d'actions pour améliorer le recrutement ou le suivi),
- Proposer les éléments d'animation scientifique de la cohorte et aide à la réponse aux participants pour les questions se rapportant à la maladie.
- Valider les demandes d'accès à la cohorte (et valider les plans d'analyse) pour:
 - o Les études nichées,
 - o L'accès aux données recueillies,
 - o L'aide au recrutement pour les études extérieures

8. Aspects éthiques et réglementaires

8.1. 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, cette cohorte

Protocole mis à jour le 26/09/24

spécifique représente une extension de la collecte de données de ComPaRe qui a reçu les avis et autorisations suivants.

- 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 (juillet 2016).
- Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable de la CNIL, sous le numéro de dossier n°916397 (DR-2016-459) en date du 25/11/2016.
- Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable du CEREES (11 avril 2019).

Cette cohorte spécifique est couverte par ces autorisations.

8.2. Gestionnaire de la recherche

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris sera le gestionnaire de la recherche. Le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) 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.

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

8.3. 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.

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. Modalités de recueil des données

Protocole mis à jour le 26/09/24

La participation à ComPaRe et la collecte de données sont réalisées uniquement sur la base du consentement. Les données de ComPaRe sont strictement réutilisées dans le cadre de la réalisation de recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé.

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

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises aux chercheurs par les personnes responsables de la plateforme seront rendues non identifiantes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

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

Un nombre restreint de personnes habilitées (au sein de l'équipe ComPaRe) aura accès aux données directement nominatives, à des fins exclusivement logistiques et scientifiques. Elles prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité de ces données.

Toutes les données seront conservées sur deux serveurs sécurisés, et traitées de façon strictement confidentielle. Les données complétées sur le site seront stockées sur des serveurs agréés pour l'hébergement de données médicales. Les deux serveurs seront garantis d'avoir un haut niveau de sécurité.

8.7. Droit d'accès et traitement des données

Protocole mis à jour le 26/09/24

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.

La transmission des données pour la recherche aux chercheurs utilise un système de transfert de fichier sécurisé, sur la base d'un protocole de recherche spécifique. Seules les données strictement nécessaires à la recherche sont transmises.

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 de cette cohorte sont préalablement inclus dans ComPaRe, ont reçu une information détaillée et ont signé un consentement général de participation à ComPaRe.

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 ComPaRe doivent être rendus publics, si possible sous la forme de publications scientifiques.

Protocole mis à jour le 26/09/24



Une lettre d'information devra être régulièrement (au moins une fois par an) envoyée aux participants de la cohorte pour les informer des projets de recherche en cours et/ou à venir.

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications scientifiques. Ceci peut être fait dans le titre. La mention que les données ont été collectées dans ComPaRe doit nécessairement figurer dans la partie méthodes (par exemple : « sources des données).

Toutes les publications doivent mentionner la publication source de la cohorte ComPaRe (VT Tran, P. Ravaud Collaborative Open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology *J Clin Epidemiol*, 124 (2020)).

Le financement initial de la cohorte par le Centre d'Epidémiologie clinique de l'Hôtel Dieu, l'AP-HP et l'Université Paris Cité devra être mentionné dans chaque publication.

Les membres de l'équipe ComPaRe pourront être considérés comme co-auteurs, en fonction de leur implication dans les projets, selon les règles ICMJE. (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>).

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

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.

Protocole mis à jour le 26/09/24

9. Bibliographie

- Choi, J.H., et al., *Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1243-7.
- Stapf, C., et al., *Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations*. Neurosurg Focus, 2001. **11**(5): p. e1.
- Stapf, C., et al., *The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results*. Stroke, 2003. **34**(5): p. e29-33.
- Choi, J.H. and J.P. Mohr, *Brain arteriovenous malformations in adults*. Lancet Neurol, 2005. **4**(5): p. 299-308.
- Mahalick, D.M., R.M. Ruff, and H.S. U, *Neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations*. Neurosurgery, 1991. **29**(3): p. 351-7.
- Bradac, O., et al., *Neuropsychological Performance after Brain Arteriovenous Malformations Treatment*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2017. **78**(4): p. 321-328.
- Marshall, G.A., et al., *Prospective study of neuropsychological and psychosocial outcome following surgical excision of intracerebral arteriovenous malformations*. J Clin Neurosci, 2003. **10**(1): p. 42-7.
- Steinvorth, S., et al., *Cognitive function in patients with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery: prospective long-term follow-up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **54**(5): p. 1430-7.
- Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. *Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine*. Cephalalgia. 2011 Feb;31(3):357-67. doi: 10.1177/0333102410379890. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20819842; PMCID: PMC3057423.
- Vinton AB, Carne R, Hicks RJ, Desmond PM, Kilpatrick C, Kaye AH, O'Brien TJ. *The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy*. Brain. 2007 Feb;130(Pt 2):548-60. doi: 10.1093/brain/awl232. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16959818.
- Oulasvirta E, Pohjola A, Koroknay-Pál P, Hafez A, Roine R, Sintonen H, Laakso A. *Long-term health-related quality of life in patients with ruptured arteriovenous malformations treated in childhood*. J Neurosurg Pediatr. 2022 Jun 24:1-9. doi: 10.3171/2022.5.PEDS2284. Epub ahead of print. PMID: 35901751
- Benhassine L, Won SY, Filmann N, Balaban Ü, Kamp MA, Marquardt G, Czabanka M, Senft CA, Seifert V, Dinc N. *Long-term follow-up in patients with brain arteriovenous malformation based on the Quality of Life Scale and socioeconomic status*. Neurosurg Rev. 2022 Oct;45(5):3281-3290. doi: 10.1007/s10143-022-01847-8. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36083567.
- Orosz P, Vadász Á, Veres DS, Berentei Z, Gubucz I, Nardai S, Kis B, Szikora I. *Living with a Brain AVM: A Quality of Life Assessment*. 2021 May 11. In: Esposito G, Regli L,

Protocole mis à jour le 26/09/24



Cenzato M, Kaku Y, Tanaka M, Tsukahara T, editors. Trends in Cerebrovascular Surgery and Interventions [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. PMID: 35853125.

Protocole mis à jour le 26/09/24