

Protocole de recherche

Cohorte ComPaRe Neurofibromatoses

Responsable principal du projet

Nom	WOLKENSTEIN
Prénom	Pierre
Grade	PU-PH
Organismes d'appartenance	Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor

Comité scientifique

Nom	Prénom	Spécialité	Organisme d'appartenance
Dubois	Jean-Michel	Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Pralus	Gérard	Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Sicard	Sandrine	Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Ezzedine	Khaled	Dermatologue	Hôpital Henri Mondor, APHP
Armand	Marie-Laure	Psychologue	
Fertitta	Laura	Dermatologue	Hôpital Henri Mondor, APHP
Kalamarides	Michel	Neurochirurgien	Hôpital Pitié-Salpêtrière
Champollion	Nicolas	Patient (association)	Association Neurofibromatoses

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

1. Contexte spécifique

La neurofibromatose 1 (NF1) également appelée maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique assez fréquente (1 cas sur 3000 naissances). Elle se révèle progressivement par des taches sur la peau et des tumeurs bénignes (non cancéreuses), les neurofibromes, qui se développent à partir de la gaine des nerfs, pouvant générer des complications locales en fonction de leur taille et de leur localisation. D'autres symptômes sont possibles mais plus rares : difficultés d'apprentissage, atteinte des voies visuelles, lésions osseuses...

Les manifestations cliniques de la neurofibromatose 1 évoluent avec l'âge et les symptômes sont souvent absents à la naissance et apparaissent progressivement au cours de la vie. Les signes les plus fréquents se situent au niveau de la peau. Les taches café au lait sont des taches pigmentées brun clair, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, qui peuvent apparaître dès les premières semaines de vie sur le torse et les membres ; leur taille et nombre sont un des critères diagnostiques de la maladie. Les lentigines sont des taches café au lait millimétriques, qui ressemblent à des taches de rousseur, mais sont localisées dans le pli de l'aîne et dans le creux axillaire (creux des épaules). Les neurofibromes apparaissent plus tardivement, soit sous la forme de petites excroissances de la peau (neurofibromes cutanés), généralement indolores mais parfois inesthétiques, soit sous la forme de nodules (boules) palpables sous la peau (neurofibromes sous-cutanés), qui peuvent quelquefois être douloureux.

Il n'y a classiquement pas de retard mental chez les enfants atteints de NF1. Des difficultés d'apprentissage sont néanmoins fréquentes et peuvent altérer la scolarité. Elles concernent environ 40% des malades, c'est à dire trois fois plus d'enfants que dans la population générale, et nécessitent une prise en charge précoce.

A ce jour, il n'existe pas de cohorte longitudinale spécifique de patients atteints de NF1.

2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera mené dans la Communauté de Patients pour la Recherche ComPaRe. ComPaRe (www.compare.aphp.fr) est un projet de recherche médicale porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université de Paris qui vise à créer une grande e-cohorte (cohorte où le recrutement et le suivi des patients est réalisé en ligne) de patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques.

Le suivi dans ComPaRe est basé sur des questionnaires en ligne portant sur leurs maladies, leurs traitements et leurs prises en charge (Patient Reported Outcome ou Patient Reported Experience Measures).

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

Ces données fournies par les patients seront enrichies par d'autres sources de données :

- 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)

L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

3. Objectifs

La cohorte spécifique sur la neurofibromatose de type 1 (NF1) va permettre d'étudier :

- 1- **Evaluer l'impact** de la neurofibromatose sur la santé des patients
- 2- Suivre les patients atteints de neurofibromatose sur une longue période (5 ans au moins) pour pouvoir identifier des **prédicteurs d'événements de santé grave** et ainsi les prévenir
- 3- Evaluer **l'impact de la neurofibromatose sur le quotidien des patients et sur la qualité de vie des patients** et le comparer à celui d'autres maladies chroniques comme l'hypertension artérielle ou le diabète
- 4- Evaluer les **attentes des patients atteints de neurofibromatose en termes de traitement et définir leurs préférences** afin de préparer, en prenant en compte les attentes et les préférences des patients, l'arrivée de nouveaux médicaments dans la neurofibromatose

4. Design

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

a. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes auto-rapportant une neurofibromatose

b. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

i. Recrutement via ComPaRe

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

ii. Campagne de recrutement spécifique aux Neurofibromatoses

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

- Invitation par les chercheurs/médecins/associations de patients impliqués dans le projet ;
- Affichage dans des services spécialisés où la maladie est prise en charge ;
- Recrutement indirect via l'association de patients, Association Neurofibromatoses et Recklinghausen.

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

5. Données recueillies

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

a. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Questionnaire initial	
Domaine	Instrument*
Qualité de vie	Skindex, DLQI
Questionnaire clinique : critères de diagnostic, antécédents familiaux, signes et symptômes, neurofibromes cutanés, complications	Questions non validées
Questionnaire traitement	Questions non validées

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

Questionnaires de suivi	
Domaine/Instrument	Intervalle avant lancement
Skindex, DLQI	1 fois par an

b. 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.

c. 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 :

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

- Nombre de participants 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

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

L'équipe EPIDERME

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 Neurofibromatoses, 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,
- De recruter les participants dans la cohorte spécifique
- Valider/tester 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.
- De superviser l'analyse des études menées à partir des données de la cohorte spécifique
- 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 12/01/2018

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.

a. 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.

b. 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.

c. Qualification des intervenants

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018

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.

d. 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.

e. 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 ».

f. 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.

g. 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 12/01/2018

h. 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.

i. Information et consentement des participants

i. 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.

ii. 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, ...);

j. 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.



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.

9. Bibliographie

Template de protocole mis à jour le 12/01/2018