

**ComPaRe**  
**Protocole de recherche :**  
  
**Validation d'une échelle évaluant le fardeau en lien avec la neurofibromatose type 1.**

Responsable principal du projet

Nom	Fertitta
Prénom	Laura
Affiliation(s)	Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, Paris

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Spécialité	Affiliation(s)
Mr Jean-Michel Dubois		Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Gérard Pralus		Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Sandrine Sicard		Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Pr Pierre Wolkenstein	Médecin	Dermatologue	APHP, Service Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France, Université Paris-Est Créteil (UPEC), 94010 Créteil, France. INSERM U955, 94010, Créteil, France.
Pr Khaled Ezzedine	Médecin	Dermatologue	APHP
Mme Marie-Laure Armand	Psychologue		

## 1. Contexte spécifique

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, liée à une mutation de *NF1* codant la neurofibromine. Sa prévalence varie de 1/3000 à 1/6000 (Evans et al. 2010; Huson et al. 1989; Kallionpää et al. 2018; Lammert et al. 2005) et son expression phénotypique est variable même entre les membres d'une famille. Son diagnostic repose sur les critères du NIH de 1988 (1988) revus en 2021 (Legius et al. 2021).

Parmi les critères diagnostiques, figure la présence de neurofibromes. Ils peuvent être de différents types : dermiques (plus de 95% des patients) (Duong et al. 2011; Ortonne et al. 2018), nodulaires périphériques (au moins 20% des patients) (Duong et al. 2011), nodulaires, ou plexiformes (20 à 26% des patients) (Darrigo et al. 2007). Ces neurofibromes peuvent être responsables de symptômes invalidants (i.e., douleur, prurit, déficit neurologique) et retentir sur la qualité de vie des patients chez qui la maladie peut être vécue comme un fardeau (Foji et al. 2021).

Récemment, un questionnaire évaluant le fardeau lié à la NF1 a été développé et validé (Armand et al. 2019). Toutefois, la sémantique de ce questionnaire semble être un frein à sa bonne compréhension par les patients en pratique courante.

Ainsi, nous avons modifié et adapté ce questionnaire grâce à des sessions de groupe de travail incluant des patients ainsi que des professionnels de santé incluant la psychologue spécialisée en NF1 du centre de référence des neurofibromatoses français (CERENEF).

## 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](http://www.compare.aphp.fr)). ComPaRe est un projet porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université de 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.

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 de cette étude est de :

- 1) Valider la version 2 de l'échelle fardeau de la NF1 chez les patients atteints de NF1
- 2) Identifier les facteurs cliniques et sociodémographiques associés à un sentiment de plus grand fardeau de la maladie

## 4. Design

Étude transversale

### 4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

- Tous les patients adultes, ayant déclarés avoir une neurofibromatose de type 1

### 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.

Chaque participant éligible à l'étude recevra un mail d'invitation avec des informations sur les objectifs de l'étude, les données recueillies et un lien vers le protocole détaillé.

### 4.3. Campagne de recrutement spécifique à cette étude

*Une campagne de recrutement spécifique au projet sera 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 (médias sociaux et grand public) visant à sensibiliser les patients éligibles à rejoindre ComPaRe.*
- *Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.*

#### 4.4. Détails méthodologiques

1) Validation de la version 2 de l'outil d'auto-évaluation du fardeau de la maladie, par évaluation des propriétés métrologiques de l'instrument obtenu sur un échantillon de patients NF1

a. Structure dimensionnelle : permettant de tester si chaque sous-score est compatible avec l'unidimensionnalité du modèle Rasch (Chi2) (« item response theory » - Rasch model)

b. Validité de construit

Pour évaluer la validité de construit, nous vérifierons des hypothèses prédéfinies, liées à d'autres scores évaluant la qualité de vie, la sévérité des symptômes :

- Il existe une corrélation négative entre la qualité de vie des patients, mesurée avec le score EQ5D-5L et le score Fardeau
- Il existe une corrélation négative entre la qualité de vie des patients, mesurée avec le score EQ5D-VAS et le score Fardeau
- Il existe une corrélation positive entre la sévérité des symptômes, mesurée avec le score MYMOP2 et le score Fardeau
- Il existe une corrélation positive entre l'index de qualité de vie en dermatologie, mesuré avec le score Skindex et le score Fardeau
- Il existe une corrélation positive entre le stress perçu, mesuré avec le score PSS et le score Fardeau

c. Consistance interne

Selon COSMIN, un PROM a une bonne consistance interne si la structure du PROM est unidimensionnelle ou adéquate (selon les critères ci-dessus) ET si le coefficient Alpha de Cronbach est  $\geq 0,70$  et  $\leq 0,95$

d. Reproductibilité

La reproductibilité de la version 2 de l'échelle sera validée avec une méthode de test-retest. Les patients compléteront le questionnaire à deux reprises, espacées de 15 jours. La reproductibilité sera évaluée à l'aide du coefficient de corrélation intraclass (CCI) pour la concordance. Selon COSMIN, la reproductibilité du PROM est jugée adéquate si le coefficient de CCI est  $\geq 0,70$ .

2) Identifier les facteurs cliniques et sociodémographiques associés à un sentiment de plus grand fardeau de la maladie

Recherche d'éventuelles corrélations entre le fardeau de la maladie et :

- la qualité de vie
- les niveaux d'anxiété et dépression mesurés avec les scores PHQ-9 et GAD-7
- la présence d'une / plusieurs complications liées à la NF1 :
  - présence et nombre de neurofibrome cutané
  - présence et nombre de neurofibrome plexiforme
  - antécédent de tumeur maligne des gaines nerveuses
  - antécédent de gliome des voies optiques
  - antécédent de difficultés d'apprentissage

## 5. Données réutilisées

### 5.1. Recueil spécifique dans le cadre de cette étude

Donnée collectée ou instrument utilisé	Rythme de collecte
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echelle « Burden of NF1 » version 2</li> <li>- Perceived Stress Scale (PSS)</li> </ul>	Au lancement de l'étude
<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Burden of NF1 » version 2</li> </ul>	Re-test, 15 jours après le lancement de l'étude

### 5.2. Données ComPaRe Maladie NF1 utilisées

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echelle Skindex</li> </ul>	Dernier suivi disponible dans ComPaRe NF1
<p>Informations en lien avec la NF1 notamment les complications de la maladie (cf. questionnaires « Initial » et « Complications »):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- présence et nombre de neurofibrome cutané</li> <li>- présence et nombre de neurofibrome plexiforme</li> <li>- antécédent de tumeur maligne des gaines nerveuses</li> </ul>	Dernier suivi disponible dans ComPaRe NF1

- antécédent de gliome des voies optiques etc.	
Echelle DLQI	A J6 de l'inclusion dans la cohorte, répété tous les ans

### 5.3. 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 peuvent être utilisées :

Donnée requise	Moment de la collecte
Sexe (H,F)	A l'inclusion dans ComPaRe
Age (continue)	A l'inclusion dans ComPaRe
Qualité de vie, mesurée avec l'échelle EQ5D (EQ5D-VAS et EQ5D-5L)	Dernier suivi disponible dans ComPaRe
Sévérité des symptômes, mesurée avec l'échelle MYMOP2	Dernier suivi disponible dans ComPaRe
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Dernier suivi disponible dans ComPaRe

## 6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Équipe du service de Dermatologie du Pr Wolkenstein, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.
---

### 6.1. Variables à but descriptif

Données socio-démographiques : Sexe, âge

Présence et nombre de neurofibromes cutanés / plexiformes / internes (n,%)

Présence et type de complications en lien avec la NF1 (n,%)

Score de fardeau du questionnaire « Burden of NF1 »

Scores de Qualité de vie :



- EQ5D-VAS et EQ5D-5L
- Skindex

Scores : Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)

## 6.2. Critères d'évaluation

- Corrélations entre le score du questionnaire de fardeau version 2 et les scores de qualité de vie et de sévérité des symptômes

## 6.3. Variables d'ajustement

- Sexe
- Age
- Complication en lien avec la maladie : présence et nombre

## 6.4. Sous-groupes prévus

- Non

## 6.5. Plan d'analyse détaillé

Calcul de coefficients de corrélation de Pearson :

- Entre le score de fardeau version 2 et les scores de qualité de vie EQ5D-VAS et EQ5D-5L
- Entre le score de fardeau version 2 et le score MYMOP2 de sévérité des symptômes

Test du Chi2 pour comparer les préférences des participants entre les versions 1 et 2 du questionnaire fardeau.

Analyse de régression linéaire évaluant les associations éventuelles entre les caractéristiques cliniques ou démographiques des participants et le score Fardeau.



## 7. Gestion du projet

Ce projet sera piloté par un **Comité scientifique spécifique (Comité de pilotage)** qui a pour rôle 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 et la suppression des données à la fin du projet
- Rapporter de manière transparente l’ensemble des résultats du projet.
- Rédiger un rapport final destiné aux personnes ayant participé

## 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.
- Le projet a reçu un avis favorable du CEREES (11 avril 2019).

### 8.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes

L’utilisation des informations sociodémographiques et de celles issues du questionnaire soumis aux patients de la cohorte répond aux règles de ComPaRe (<https://compare.aphp.fr/>). L’analyse des informations issues de cette base de données a été approuvée par le comité d’éthique local de la CNIL (cf. dossier n°916397 (DR-2016-459)).

### 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 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.

### **8.3. 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.

### **8.4. 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.

### **8.5. 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.

### **8.6. 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 ».

### **8.7. 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 (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.

### **8.8. 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.

### **8.9. Destruction des données**

Les données des participants peuvent être conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté) ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles sont ensuite archivées, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

Le responsable de l'étude doit préciser les modalités de destruction des données une fois les analyses réalisées. A noter que les données de recherche utilisées seront archivées et disponibles au sein de la plateforme ComPaRe.

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

#### ***8.10.1. 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.

#### ***8.10.2. Consentement***

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

Dans le cadre de cette étude, une nouvelle collecte de données est prévue par le biais d'un ou plusieurs questionnaires en ligne. Les personnes inscrites sur ComPaRe seront invitées à

participer et pourront accepter ou décliner l'invitation et ne pas être contactées de nouveau pour cette étude. Au moment de ce choix, les participants seront informés de l'identité du responsable de l'étude, des objectifs de l'étude, et des types de données recueillies dans le(s) questionnaire(s).

### **8.11. 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.

La rédaction d'un rapport final à destination des personnes ayant participé doit être envoyé à l'équipe ComPaRe, une fois les analyses finalisées.

**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 est généralement réalisé dans la partie méthodes (par exemple : « sources des données). **Le mot « ComPaRe » doit figurer autant que possible dans le titre de toute publication.**

De même, 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 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

**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.**

## 9. Bibliographie

Armand M-L, Taieb C, Bourgeois A, Bourlier M, Bennani M, Bodemer C, et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: development and validation of a burden assessment tool. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019;14(1):94

Darrigo LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2007;83(6):571–3

Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatol. Basel Switz.* 2011;222(3):269–73

Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010;152A(2):327–32

Foju S, Mohammadi E, Sanagoo A, Jouybari L. The Patients' Experiences of Burden of Neurofibromatosis: A Qualitative Study. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 2021;26(4):342–8

Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J. Med. Genet.* 1989;26(11):704–11

Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2018;20(9):1082–6

Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch. Dermatol.* 2005;141(1):71–4

Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Do G. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;

Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology.* 2018;91(2 Suppl 1):S5–13

Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch. Neurol. 1988;45(5):575–8