

<p>Protocole de recherche</p> <p>Cohorte ComPaRe Vitiligo</p>

Responsable principal du projet :

Nom	EZZEDINE
Prénom	Khaled
Organisme d'appartenance	Service dermatologie Mondor
Laboratoire	Hôpital Henri Mondor

Comité scientifique :

Nom	Prénom	Spécialité	Organisme d'appartenance
SENESCHAL	Julien	Dermatologue	CHU de Bordeaux
MEURANT	Jean-Marie	Patient	Association Française du Vitiligo
GIRARD	Sylvain	Patient	
PASSERON	Thierry	Dermatologue et vénérologue	et CHU de Nice

1. Contexte spécifique

Le vitiligo est la cause la plus fréquente de la dépigmentation parmi la population générale, qui touche presque 1% de la population mondiale.¹ Bien que l'affection n'entraîne pas une maladie physiquement grave, le vitiligo peut avoir des conséquences psychologiquement dévastatrices.² Ces conséquences sont surtout observées parmi les gens ayant la peau plus mate et parmi les enfants.³ Les patients atteints du vitiligo subissent plusieurs handicaps psychosociaux divers ainsi qu'une altération dans leur qualité de vie. Des études ont montré que la prévalence de la morbidité psychiatrique associée au vitiligo va de 10% au Royaume Unis jusqu'à 75% en Inde, probablement dû au stigmatisation associée à la maladie dans cette culture.⁴

Devant l'absence d'une guérison pour le vitiligo, les patients sont obligés d'essayer plusieurs options thérapeutiques, qui peuvent entraîner un certain fardeau de traitement dans l'espoir de mieux contrôler la maladie. L'efficacité de ces traitements et leur impact perçu par le patient sont parfois sous-optimale. Dans une étude allemande seulement 38,7% ont déclaré une amélioration suite à un traitement.⁵ Ces perspectives des patients restent à étudier parmi la population française.

2. ComPaRe : une Communauté de Patients pour la Recherche

ComPaRe est un grand projet académique de recherche médicale basé sur le modèle présenté auparavant. ComPaRe vise à créer une grande communauté de patients atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques qui décriront leurs expériences vis-à-vis de leurs maladies et/ou leurs traitements. Ces données fournies par les patients seront augmentées par des données captées passivement et collectées dans :

- des bases médico-administratives ou hospitalières.
- des outils connectés des patients (mesure de l'activité physique, du sommeil, glycémie)

ComPaRe est définie comme une e-cohorte observationnelle longitudinale. L'objectif est de recruter 100 000 patients et à les suivre pendant 10 ans. Au sein de ComPaRe, les patients seront intégrés à des cohortes spécifiques de patients par maladie (par exemple : cohorte spécifique diabète, etc.), qui interrogerons les patients sur des thématiques spécifiques à la maladie.

Le projet ComPaRe repose sur une plateforme informatique puissante et flexible permettant la gestion « intelligente » et intégrée d'e-cohortes, le suivi personnalisé des participants, la gestion de multiples campagnes (une campagne est un questionnaire ou une série de questions épidémiologiques sur un sujet défini qui cible une population donnée). Cette plateforme est intégralement développée à l'AP-HP et bénéficie des conditions d'hébergement sécurisées de l'AP-HP, agréée hébergeur de données de santé.

Version mise à jour le 21/03/18

3. Objectifs

L'instauration d'une cohorte spécifique sur le vitiligo va permettre :

Décrire l'évolution du vitiligo au cours du temps, et en particulier :

- Evolution de la sévérité de la maladie
- Prise en charge de la maladie
- Vécu des patients (fardeau de la maladie, fardeau du traitement)
- Qualité de vie des patients
- Symptômes dépressifs et idéation suicidaire

4. Design

La cohorte spécifique est une étude observationnelle longitudinale multicentrique avec une durée 10 ans. 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 Vitiligo
--

Pour intégrer la cohorte spécifique, le patient devra d'abord intégrer ComPaRe (cf. protocole général de ComPaRe).

Tous les patients inscrits dans ComPaRe et répondant aux critères d'éligibilité de la cohorte spécifique seront invités à répondre aux questionnaires en ligne s'y rapportant.

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 du vitiligo (selon les critères définis au point 5.1.1) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe Vitiligo seront automatiquement intégrés dans ComPaRe cohorte Vitiligo. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également le vitiligo seront également intégrés dans ComPaRe cohorte Vitiligo.

4.2.2. Campagne de recrutement spécifique au vitiligo

Une campagne de recrutement spécifique à la maladie de Vitiligo 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 ;
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Domaines	
Clinique & contexte <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic et phototype - Parties du corps atteintes - Facteurs déclenchants - Antécédents médicaux et familiaux 	Questions non validées (20 questions)
Traitement Nature des traitements, la durée et leur efficacité perçue	Questions non validées (4 questions)
Sévérité Un outil d'auto-évaluation de la sévérité du vitiligo rapporté par le patient. ⁶ Il s'agit d'une estimation du pourcentage de la surface du corps (BSA) atteint par le vitiligo.	SA-VES (12 questions)
Qualité de vie Version en 11 questions du Vitiligo impact scale (VIP), dont 5 questions générales, 6 spécifique au phototype clair et 6 spécifique au phototype foncé. Le VIP est un outil spécifique pour mesurer le fardeau du vitiligo, en tant qu'impact de la maladie sur la qualité de vie. Les réponses sont sur une échelle de Likert de 0 (jamais) à 5 (toujours), d'où la somme donne un score VIP sur 100. Un score plus élevé reflète un fardeau du vitiligo plus important.	VIP-11 (11 questions) DLQI

Questionnaires de suivi	
Domaine	Intervalle avant lancement
Traitement	1 / an
Sévérité du vitiligo (SA-VES)	1 / an
Qualité de vie (VIP-11 et DLQI)	1 / an

Version mise à jour le 21/03/18

5.2. Planning du suivi général de la cohorte vitiligo

M1	M3	M6	M13	M15	M18
Initial (dont SAVES)		VIP-11	Annuel (dont SAVES)		VIP-11

5.3. Livraison des données

La base de données de la cohorte sera extraite, **une fois par an à la date du 01/05**. A cette date, les données anonymisées des patients seront transférées au responsable scientifique de la cohorte spécifique pour analyse statistique.

5.4. 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 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 Vitiligo, le plan d'analyse des données sera détaillé dans le protocole de l'étude.

7. Gestion du projet

Ce projet sera piloté par un Comité scientifique spécifique composé impérativement :

- d'un chercheur Responsable Scientifique de la cohorte spécifique
- d'autres chercheurs
- du chef de projet scientifique ComPaRe
- d'un représentant des usagers de l'AP-HP
- 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 au vitiligo.
- 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

8. Aspects éthiques et réglementaires

Le projet ComPaRe est validé par le Comité d'éthique (le Comité XXX, enregistré sous le numéro YYY en tant qu'« Institutionnal Review Board » (IRB) auprès de l'OHRP (Office for Human Research Protections).

Cette cohorte spécifique est couverte par cette validation.

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

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

Version mise à jour le 21/03/18

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.

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.

Version mise à jour le 21/03/18

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 ce projet doivent être rendus publics, sous la forme de publications scientifiques.

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications scientifique et 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.

Les publications en Open Access doivent être privilégiées.

Les résultats des travaux seront diffusés auprès des participants de la cohorte, sous la forme de résumé grand public.

9. Bibliographie

1. Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-1212.
2. Ongenaë K, Van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1165-1172.
3. Ajose FO, Parker RA, Merrall EL, Adewuya AO, Zachariah MP. Quantification and comparison of psychiatric distress in African patients with albinism and vitiligo: a 5-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):925-932.
4. Mattoo SK, Handa S, Kaur I, Gupta N, Malhotra R. Psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(6):573-578.
5. Radtke MA, Schafer I, Gajur AI, Augustin M. Clinical features and treatment outcomes of vitiligo from the patients' perspective: results of a national survey in Germany. *Dermatology*. 2010;220(3):194-200.
6. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):978-984.
7. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):997-1035.
8. Manea L, Gilbody S, McMillan D. Optimal cut-off score for diagnosing depression with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(3):E191-196.
9. Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol*. 2016;55(6):608-614.