

ComPaRe

**Développement et validation en français d'une échelle pour
mesurer le fardeau du traitement des personnes ayant un
vitiligo**

Responsable principal du projet

Nom	EZZEDINE
Prénom	Khaled
Affiliation(s)	Hôpital Henri-Mondor AHPH- Créteil

1. Contexte spécifique

Le vitiligo est une maladie auto-immune inflammatoire chronique qui entraîne une dépigmentation de la peau due à la perte de mélanocytes [1-3]. Les lésions peuvent apparaître à tout âge, mais la maladie débute le plus fréquemment avant l'âge de 30 ans. La prévalence mondiale est d'environ 0,5 à 2,0 % et varie selon les régions géographiques. Le vitiligo est souvent perçu à tort comme une maladie cosmétique.

Les patients atteints de vitiligo subissent un fardeau plus lourd que les témoins n'ayant pas de vitiligo, comme le montrent les indicateurs de qualité de vie (QdV). L'altération de la qualité de vie peut être comparable à celle des maladies dermatologiques (par exemple, la dermatite atopique et non dermatologiques (par exemple, le cancer). Il est important de noter que le poids de la qualité de vie du vitiligo peut être largement affecté par la présence de comorbidités psychosociales.

Le fardeau du traitement des personnes ayant un vitiligo n'a jamais été mesuré à ce jour de manière spécifique.

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 de Paris 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

Développer et valider en français une échelle pour mesurer spécifiquement le fardeau du traitement des personnes ayant un vitiligo

4. Design

Développement d'un PROM suivant une méthode en plusieurs étapes ¹ selon les recommandations COSMIN :

- 1) Génération des items à partir d'une revue de la littérature et de données qualitatives collectées auprès de patients ayant un vitiligo, via des questionnaires en ligne utilisant des questions ouvertes
- 2) Création d'un instrument préliminaire
- 3) Evaluation des propriétés métrologiques du PROM
 - a. Réduction du nombre d'items
 - b. Répartition des sous-échelles des items, validité factorielle et consistance interne
 - c. Validité de construit
 - d. Seuils d'interprétation (adapté de la Patient Acceptable Symptom State ²)
 - e. Reproductibilité

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes ayant déclaré un vitiligo

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.

4.3. Détails méthodologiques et statistiques

1) Génération des items s'appuyant sur

- a) Une revue de littérature

Revue de la littérature sur Pubmed via MEDLINE portant sur le fardeau associée à la maladie et l'impact du vitiligo sur la qualité de vie et le fardeau du traitement en dermatologie (revue des instruments ou scores existants et les facteurs qui y sont associés)

- b) Enquête qualitative auprès de personnes ayant un vitiligo pour identifier les thèmes les plus importants pour eux

Réalisation d'une enquête en ligne utilisant des questions ouvertes auprès de participants de ComPaRe Vitiligo pour explorer différents aspects du vitiligo et du fardeau du traitement identifiés lors de la revue de la littérature

Les réponses aux questions ouvertes seront analysées par analyse de contenu thématique par 2 enquêteurs experts dans les études qualitatives qui identifieront indépendamment les thèmes importants pour les participants.

2) Création d'un instrument préliminaire

A partir des thèmes identifiés par l'enquête qualitative et la revue de la littérature, développement d'un outil préliminaire formé d'un ensemble d'items et d'échelles de réponse de Likert à 4 points (Pas d'accord / Plutôt d'accord / D'accord / Tout à fait d'accord / Pas concerné(e))

3) Evaluation des propriétés métriques du PROM

- a) Réduction du nombre d'items

Le nombre d'items sera réduit en fonction de la redondance, suspectée lorsque la corrélation inter-items évaluée par le coefficient de corrélation de Spearman est supérieure à 0,8.

- b) Consistance interne : Répartition des sous-échelles des items et validité factorielle

Validité dimensionnelle, évaluée par une analyse factorielle exploratoire. En fonction de la structure dimensionnelle, le score global de l'instrument sera défini.

La consistance interne du questionnaire et de ses sous-échelles a été testée à l'aide des coefficients alpha de Cronbach et Omega de McDonald, avec des scores > 0,7 indiquant généralement une bonne homogénéité.

c) Validité de construit

Nous évaluerons la validité de construit en testant plusieurs hypothèses entre le fardeau du vitiligo et d'autres concepts :

- Il existe une corrélation modérée entre la qualité de vie spécifique aux maladies dermatologiques, mesurée avec le score DLQI et le score Vitiligo Impact Patient
- Il existe une faible corrélation entre la sévérité du vitiligo, mesurée avec le score TBQ et le score Vitiligo Impact Patient
- Il existe une faible corrélation entre la sévérité du vitiligo, mesurée avec le score d'auto-évaluation de l'étendue du vitiligo (SA-VES) et le score Vitiligo Impact Patient

d) Seuils d'interprétation (adapté de la Patient Acceptable Symptom State ²).

Le SDC représente le plus petit changement que l'instrument peut détecter de manière fiable dans un questionnaire et a été déterminé à l'aide de la méthode de l'erreur standard de la moyenne (SEM), déterminant le SDC comme étant de $1,96 \cdot \sqrt{2} \cdot \text{SEM}$.

Le PASS est « le niveau de symptôme le plus élevé au-delà duquel les patients s'estiment bien ». Il a été déterminé par la question d'ancrage suivante : « En pensant à tout ce que vous faites pour prendre soin de votre vitiligo, pensez-vous que vous pourriez continuer à investir la même quantité de temps, d'énergie et d'argent dans les soins de votre vitiligo tout au long de votre vie ? » avec une réponse oui/non. Nous avons utilisé la question d'ancrage comme variable indépendante et le score global du questionnaire sur le fardeau du vitiligo comme variable dépendante pour produire un ROC afin de trouver le meilleur seuil pour le PASS.

PASS

Score pour lequel 75% des patients répondent négativement à la question sur la possibilité de maintenir en l'état son niveau de soin, ou d'être satisfait de l'état de son vitiligo. Intervalle de confiance par bootstrap, présentation des courbes de distributions cumulatives et de la spécificité, la sensibilité et auc du PASS par rapport à la question, nous

resterons également l'importance de chaque sous échelle/ question pour prédire le PASS.

e) Reproductibilité évaluée lors d'un test re-test

Selon COSMIN, la reproductibilité du PROM est jugée adéquate si le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) ≥ 0.70 .

Le questionnaire serait posé à 15 jours d'intervalle, l'accord sera représenté par un graphique de Bland et Altman, la fiabilité sera déterminée par corrélation intraclasse (ICC)

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire VitiBurden sur le fardeau du vitiligo	Au lancement de l'étude, et 15 jours après

5.2. Données ComPaRe utilisées

En plus des données spécifiques au projet, des données déjà recueillies dans le cadre du suivi général de ComPaRe peuvent être utilisées :

Donnée requise	Moment de la collecte
Age (continue)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Sexe (H,F)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Durée de la maladie	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Vitiligo
Caractéristiques de la maladie : type de vitiligo, phototype, traitements actuels, repigmentation, photothérapie, zones impliquées)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Vitiligo
Fardeau du traitement (TBQ)	Dernier suivi disponible dans ComPaRe
SAVES	Dernier suivi disponible dans ComPaRe Vitiligo
DLQI	Dernier suivi disponible dans ComPaRe Vitiligo

6. Gestion du projet

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

- d'un chercheur responsable du projet
- de médecins et/ou chercheurs associés
- **d'au moins un patient**

Le rôle de ce comité est 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
- Rapporter de manière transparente l'ensemble des résultats du projet.

7. 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 (N° 99845) en date du 11/04/2019.

7.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes

L'avis d'un Comité d'Ethique de la Recherche peut être demandé par un éditeur au moment de la publication

7.2. 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.

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.

7.3. 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.

7.4. 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.

7.5. 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.

7.6. 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 ».

7.7. 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 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.

7.8. 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.

7.9. Destruction des données

Les données des participants seront conservées pendant 10 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.

7.10. Information et consentement des participants

7.10.1. 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.

7.10.2. 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 ce projet 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, ...);

7.11. Publication et communications

Les résultats des travaux réalisés à partir des données obtenues sur ComPaRe 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.

8. Bibliographie

1. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of clinical epidemiology*. 2007;60(1):34-42.
2. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699-1707.
1. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of clinical epidemiology*. 2007;60(1):34-42.