

Titre du projet : Recherche d'associations entre personnalité et sévérité vécue des symptômes physiques persistants par les patients ayant des maladies chroniques :

étude ComPaRe -POPS

ComPaRe- POPS: Personality and Ongoing Physical Symptoms

Responsable principal du projet

Nom	Kachaner
Prénom	Alexandra
Affiliation(s)	Service de Médecine interne, AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France ; Unité CASPer, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France.

Comité scientifique

Nom	Grade/ Titre	Affiliation(s)
Brigitte Ranque	PU-PH	Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France ; Service de Médecine interne, AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France ; Unité CASPer, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France.
Cédric Lemogne	PU-PH	Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France ; Service de Psychiatrie de l'adulte, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France
Viet Thi Tran	PU-PH	Co-investigateur de la cohorte ComPaRe, Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France.
Rose Karolin Krause	Docteur	Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France.
Capucine Jean-Seybel		Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France.
Luce Condamine	Patient	
Jessie Karolina Arroliga Gonzalez	Patient	-
Hélène Kermaidic	Patient	

1. État de la question, objectifs et contexte du projet de recherche

Les Symptômes Physiques Persistants (SPP) désignent des plaintes somatiques qui évoluent depuis plusieurs mois, quelle que soit leur cause. Ils sont très fréquents, touchant environ 6 % de la population générale, et peuvent entraîner altération de la qualité de vie, désinsertion professionnelle et handicap (1,2). Ils peuvent s'associer à tout type de pathologie et font souvent suite à un facteur déclenchant comme un épisode infectieux, la prise d'un médicament, un traumatisme physique ou un événement de vie significatif (3). La physiopathologie des SPP est débattue mais des mécanismes transnosographiques semblent impliqués au-delà d'une dysfonction d'organe spécifique persistante : dysrégulation du système immunitaire ou du microbiote intestinal, mais aussi anxiété associée à la santé, conduites d'évitement, hyperfocalisation anxieuse, etc. (3). Parmi ces mécanismes, certains traits de personnalité, c'est-à-dire des modes relativement stables de réactions émotionnelles et comportementales face à certains types de situations, ont été associés aux SPP, notamment lorsque ces symptômes semblent difficilement explicables par une dysfonction organique : par exemple, le névrosisme qui fait partie du modèle de personnalité multidimensionnel du "Big Five" (4–6), le perfectionnisme avec un fort niveau d'exigence envers soi-même (7,8), l'alexithymie (9–12), l'intolérance à l'incertitude (13).

L'influence de ces traits de personnalité sur le vécu des symptômes chez les patients reste toutefois peu connue, notamment dans une perspective transnosographique. Pourtant, ils semblent importants à identifier dans une vision biopsychosociale de la santé, qui repose sur une intrication entre différents mécanismes à fois somatiques (par exemple immunologiques, hormonaux, etc.) mais aussi psychologiques et sociaux. Dans l'objectif de proposer aux patients une médecine personnalisée, l'identification de liens entre symptômes et traits de personnalité pourra permettre de proposer différentes options thérapeutiques selon le profil des patients. Cela pourrait avoir un effet bénéfique sur la prise en charge des patients en particulier en améliorant l'observance des traitements.

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Rechercher des associations entre la sévérité des SPP en utilisant le score MYMOPS et différents traits de personnalité.
- Rechercher des associations entre retentissement sur la vie des patients des SPP en utilisant le score MYMOPS et différents traits de personnalité.

- Identifier des groupes de trajectoires d'évolution de symptômes et rechercher des associations entre ces profils de trajectoire et différents traits de personnalité.

La finalité de ce projet est de pouvoir mettre en place ultérieurement des interventions pour améliorer la prise en charge des SPP, en adaptant la prise en charge de chaque patient à sa personnalité.

2. Méthodes

2.a Population de l'étude

Les patients sont issus de l'e-cohorte ComPaRe (Community of Patients for Research). Il s'agit d'une cohorte de patients présentant au moins une maladie chronique définie par une pathologie nécessitant un suivi médical régulier d'au moins 6 mois. Le recrutement a débuté en 2017. Les patients peuvent être recrutés de différentes manières : information par le praticien, par des organismes de recherche ou des sociétés savantes, invitations systématiques à participer des patients ayant réservé un rendez-vous dans un hôpital partenaire (pour les patients ayant consenti à recevoir une information sur la recherche), information sur les réseaux sociaux, par des campagnes publicitaires, ou par effet boule de neige si un proche est inclus dans la cohorte. Les patients de la cohorte répondent périodiquement à des questionnaires en lignes, permettant de collecter leurs données socio-démographiques, des données longitudinales de PRO (Patient-reported outcomes) et d'autres données selon les projets de recherche en cours. Ils peuvent aussi s'impliquer dans la conception des études en proposant des idées, en testant des questionnaires etc (14).

Critères d'inclusion : ensemble des participants de la cohorte ComPaRe ayant été actifs dans la cohorte au cours des 18 derniers mois.

Les patients de l'étude auront donné un accord de participation à l'étude et répondront à un questionnaire capturant les différentes dimensions de la personnalité étudiées dans ce projet.

2.b Modalités

Tous les patients inclus dans la cohorte ComPaRe et ayant consenti à être sollicités pour d'autres recherches seront invités à participer à l'étude. La durée de recueil des données sera de 4 mois. Le nombre cible de participants est fixé à 5000.

Dans ce cadre, les participants recevront :

- un mail d'invitation à l'étude, qui les renverra directement vers le questionnaire de l'étude s'ils acceptent de participer
- un mail de relance à 15 jours
- un mail de relance à 3 mois

2.c Tests de personnalité

Les auto-questionnaires suivants seront envoyés aux patients :

- *Big Five Inventory* en 10 items (BFI-10) dans une version française validée (5,6).
- *Perth Alexithymia Questionnaire-Short Form (PAQ-S)* pour évaluer l'alexithymie, en 6 items (15).
- Questionnaire d'intolérance à l'incertitude (*Intolerance of Uncertainty Scale, IUS-12*) (16,17), en 12 questions dans une version française validée.
- *Patient Health Questionnaire* à 2 items (PHQ-2) et *Generalized Anxiety Disorder* à 2 items (GAD-2), dans des versions françaises validées (18,18–20).

2.d Autres données utilisées

Les données socio-démographiques des patients seront recueillies en utilisant la donnée la plus proche de la date de complétion du questionnaire de personnalité : âge, sexe, niveau d'étude, observance, comorbidités, activité physique, maladies déclarées et leurs dates de début.

La sévérité, l'impact des symptômes sur la vie des patients et leur évolution au cours du temps seront évalués grâce aux différents temps d'évaluation du questionnaire MYMOP (21).

2.e Plan d'analyse statistique et choix des variables d'ajustement

Des analyses bivariées seront réalisées avec un test T de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les comparaisons de moyennes et un test de Chi 2 ou de Fisher pour les comparaisons de pourcentages.

Les analyses seront réalisées au niveau du patient, en tenant compte de l'ensemble de ses maladies.

Trois analyses multivariées seront réalisées :

- Une régression linéaire multivariable évaluera les associations entre sévérité des symptômes et les différents traits de personnalité en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels listés ci-dessus, puis sur les facteurs de médiation potentiels.
- Une régression linéaire multivariable évaluera les associations entre retentissement sur la vie des symptômes et les différents traits de personnalité.
- Une analyse cherchera à discriminer différentes trajectoires possibles de symptômes et cherchera les facteurs influençant l'appartenance à une trajectoire donnée.

Les analyses décrites ci-dessus seront ajustées sur les facteurs de confusion potentiels suivants définis à priori :

- L'âge sera utilisé en variable continue si l'effet de l'âge sur l'association est linéaire, et en variable catégorielle dans le cas contraire.
- Le sexe sera utilisé comme variable d'ajustement dans la mesure où le sexe féminin est un facteur prédisposant de développement des SPP (3).
- Les scores GAD-2 et PHQ-2 mesureront des symptômes clés d'anxiété et de dépression. L'évaluation de la personnalité peut être perturbée par un éventuel épisode dépressif caractérisé au moment de la mesure, justifiant un ajustement sur ces scores. Ceux-ci seront utilisés en variables binaires.
- L'activité physique servira également de variable d'ajustement dans la mesure où elle peut à la fois être associée à la personnalité des patient et au vécu des symptômes.
- Le niveau d'éducation sera également considéré comme variable d'ajustement en tant que reflet du niveau socio-économique des patients. Il peut également être un facteur de médiation dans la mesure où certains traits de personnalité comme la conscienciosité peut influencer le parcours éducationnel d'un individu (22,23).
- L'observance médicamenteuse sera également étudiée comme potentiel facteur médiateur dans la mesure où elle peut à la fois être influencée par les traits de

personnalité et interagir avec les SPP, avec une possible relation bidirectionnelle entre SPP et observance.

Les associations à priori entre les variables ont été représentées sur le Directed Acyclic Graph (DAG) ci-dessous :

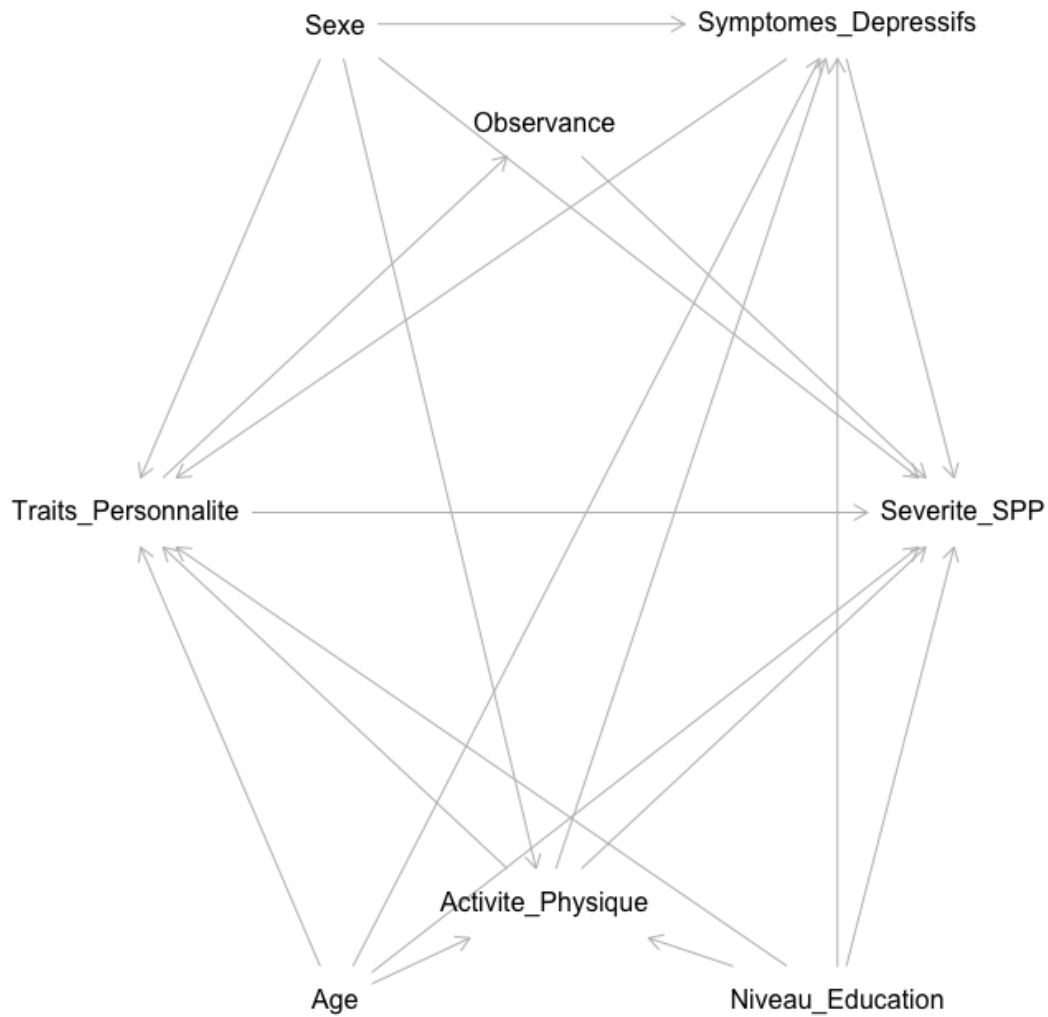


Figure 1 Représentation à priori des liens entre les différentes variables du modèle

Ce DAG présente comme facteurs de confusion potentiels de la relation entre traits de personnalité et sévérité des SPP les variables suivantes : "sexe", "symptômes dépressifs", "âge", "activité physique" et "niveau d'éducation". La variable "observance" telle que représentée ici pourrait être un facteur médiateur, cette relation sera testée dans le modèle. Il est également possible que la sévérité des SPP soit un facteur de risque de mauvaise observance. De même

les traits de personnalité pourraient également avoir un impact sur l'activité physique et/ou sur le niveau d'éducation, ce qui pourrait faire de ces variables de potentiels facteurs médiateurs entre traits de personnalité et sévérité des SPP. Ces différents modèles seront étudiés dans les analyses. Enfin, les liens entre les différentes variables d'ajustement ont été représentées avec des associations unidirectionnelles, mais d'autres liens ne peuvent être exclus (exemple : influence des symptômes dépressifs sur l'activité physique).

Des analyses en sous-groupes seront réalisées, en particulier chez les patients présentant des SPP post COVID-19 et des symptômes dits « médicalement inexpliqués ».

2.f Description de l'analyse de trajectoires :

L'identification des trajectoires de symptômes reposera sur un modèle mixte en classes latentes (LCMM). Cette méthode permettra de caractériser des trajectoires basées sur des mesures répétées, en postulant l'existence de plusieurs sous-populations sous-jacentes (i.e., des trajectoires latentes). Le LCMM ne requiert pas un nombre identique de mesures par participant ni des points de mesure uniformes dans le temps. Dans notre modèle, le temps sera mesuré en délai depuis l'entrée dans la cohorte. La construction du modèle impliquera cinq étapes. La première étape sera la normalisation des variables d'intérêt via une méthodologie décrite (24). La deuxième étape sera la recherche de la fonction de lien qui optimise le modèle (via des splines et des fonctions de distribution cumulative béta). Troisièmement, les associations entre les variables et la composante de croissance du modèle seront recherchées en utilisant le test de Wald dans un modèle à une seule trajectoire latente. Les associations significatives au seuil de $P < 0,05$ seront conservées dans le modèle final. Quatrièmement, le nombre optimal de trajectoires latentes sera déterminé en les ajoutant successivement et en évaluant le critère d'information bayésien (BIC), le critère d'information d'Akaike (AIC), l'entropie du modèle et l'interprétabilité des classes. La dernière étape sera d'évaluer si l'inclusion d'effets fixes spécifiques à chaque classe améliorerait l'ajustement du modèle final. Les variables prédisant l'appartenance à une trajectoire ne seront pas incluses dans le modèle.

Le LCMM fait l'hypothèse de données manquantes aléatoirement ("missing at random") pour des données longitudinales ayant déjà été collectées à plusieurs reprises pour chaque patient.

Le modèle final permettra d'estimer la probabilité à posteriori d'appartenance à chaque trajectoire latente pour chaque participant.

Nous développerons un modèle de prédiction de l'appartenance à une trajectoire donnée en fonction de l'âge au début de la trajectoire et de caractéristiques jugées invariantes au cours du temps (niveau d'éducation, personnalité, sexe). Des analyses de sensibilité ajouteront d'autres variables en faisant l'hypothèse qu'elles étaient stables et qu'on pouvait prédire leur valeur au temps 0.

Des associations seront évaluées entre ces différentes trajectoires et les traits de personnalité étudiés. Les trajectoires de symptômes seront censurées en cas d'évènement somatique, qui sera défini par la modification du traitement de fond ou l'introduction d'un nouveau traitement d'attaque (autre que purement symptomatique).

2.g Recherche de chevauchements entre les différents traits de personnalité mesurés

Le questionnaire du "Big Five" évalue cinq grandes dimensions de la personnalité, distinctes les unes des autres et supposées orthogonales, tandis que les autres questionnaires mesurent des dimensions plus spécifiques, pouvant présenter des chevauchements avec les dimensions du "Big Five". Une recherche d'association entre les dimensions du "Big Five" et les autres questionnaires sera réalisée de manière exploratoire.

Les analyses seront réalisées via le logiciel R © (version 4.3.2).

3. Résultats attendus et exploitation des résultats

Les résultats nous permettront de décrire la répartition des profils de personnalité chez les patients ayant des maladies chroniques. L'étude des associations entre symptômes vécus et personnalité permettra de mieux comprendre la part de cette dernière dans le vécu des maladies. La finalité de ce travail est de proposer des interventions personnalisées permettant d'optimiser la prise en charge des patients.

4. Composition de l'équipe de recherche

Responsables du projet

Dr. Alexandra Kachaner : Service de Médecine interne, AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France ; Unité CASPer, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France.

Pr Cédric Lemogne : Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France ; Service de Psychiatrie de l'adulte, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France

Pr Brigitte Ranque : Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France ; Service de Médecine interne, AP-HP, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France ; Unité CASPer, AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, 75004 Paris, France.

Pr Viet Thi Tran : co-investigateur de la cohorte ComPaRe, Université Paris Cité and Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, INRAE, Center for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), 75004 Paris, France.

5. Confidentialité des données et mentions légales

Les données seront anonymisées et analysées sur un serveur sécurisé.

La cohorte ComPaRe a été approuvée par le comité d'éthique de l'Hôtel Dieu à Paris (IRB 0008367).

6. Calendrier des réalisations

Mars 2025 : envoi des tests de personnalité.

Avril – mai 2025 : description des données et analyses statistiques

Juin – août 2025 : rédaction du manuscrit et relecture par l'ensemble des chercheurs impliqués.

Septembre 2025 : soumission d'un article dans une revue à comité de lecture

Bibliographie

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655–79.
2. Saunders NR, Gandhi S, Chen S, Vigod S, Fung K, De Souza C, et al. Health Care Use and Costs of Children, Adolescents, and Young Adults With Somatic Symptom and Related Disorders. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 23;3(7):e2011295.
3. Löwe B, Toussaint A, Rosmalen JGM, Huang WL, Burton C, Weigel A, et al. Persistent physical symptoms: definition, genesis, and management. *The Lancet*. 2024 Jun;403(10444):2649–62.
4. Zunhammer M, Eberle H, Eichhammer P, Busch V. Somatic Symptoms Evoked by Exam Stress in University Students: The Role of Alexithymia, Neuroticism, Anxiety and Depression. Meijer OC, editor. *PLoS ONE*. 2013 Dec 18;8(12):e84911.
5. Plaisant O, Courtois R, Réveillère C, Mendelsohn GA, John OP. Validation par analyse factorielle du Big Five Inventory français (BFI-Fr). Analyse convergente avec le NEO-PI-R. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2010 Mar;168(2):97–106.
6. Courtois R, Petot JM, Plaisant O, Allibe B, Lignier B, Réveillère C, et al. Validation française du Big Five Inventory à 10 items (BFI-10). *L'Encéphale*. 2020 Dec;46(6):455–62.
7. Sheila B, Octavio LR, Patricia C, Dolores B, Lilian V, Cecilia P. Perfectionism and Pain Intensity in Women with Fibromyalgia: Its Influence on Activity Avoidance from The Contextual Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 14;17(22):8442.
8. Yeshua M, Zohar AH, Berkovich L. “Silence! The body is speaking” – a correlational study of personality, perfectionism, and self-compassion as risk and protective factors for psychosomatic symptoms distress. *Psychol Health Med*. 2019 Feb 7;24(2):229–40.
9. Klaus K, Rief W, Brähler E, Martin A, Glaesmer H, Mewes R. Validating psychological classification criteria in the context of somatoform disorders: A one- and four-year follow-up. *J Abnorm Psychol*. 2015 Nov;124(4):1092–101.
10. Mattila AK, Kronholm E, Jula A, Salminen JK, Koivisto AM, Mielonen RL, et al. Alexithymia and Somatization in General Population. *Psychosom Med*. 2008 Jul;70(6):716–22.
11. Henningsen P. Management of somatic symptom disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):23–31.
12. Tuzer V, Bulut SD, Bastug B, Kayalar G, Göka E, Beştepe E. Causal attributions and alexithymia in female patients with fibromyalgia or chronic low back pain. *Nord J Psychiatry*. 2011 Apr;65(2):138–44.
13. Donthula D, Kortlever JTP, Ring D, Donovan E, Reichel LM, Vagner GA. Does Intolerance of Uncertainty Affect the Magnitude of Limitations or Pain Intensity? *Clin Orthop*. 2020 Feb;478(2):381–8.
14. Tran VT, Ravaud P. Collaborative open platform E-cohorts for research acceleration in trials and epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2020 Aug;124:139–48.
15. Preece DA, Mehta A, Petrova K, Sikka P, Bjureberg J, Chen W, et al. The Perth Alexithymia Questionnaire-Short Form (PAQ-S): A 6-item measure of alexithymia. *J Affect Disord*. 2023 Mar;325:493–501.
16. Daouda CM, Blanchard MA, Heeren A. Is there an all-embracing “intolerance to uncertainty” construct? French Adaptation and Validation of the Intolerance to Uncertainty Scale-Revised. *Clin Neuropsychiatry*. 2023 Feb;20(1):48–54.
17. Carleton RN, Norton MAPJ, Asmundson GJG. Fearing the unknown: A short version of the Intolerance of Uncertainty Scale. *J Anxiety Disord*. 2007 Jan;21(1):105–17.
18. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: Validity of a Two-Item Depression Screener. *Med Care*. 2003 Nov;41(11):1284–92.
19. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med*. 2002 Apr;64(2):258–66.
20. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A Brief Measure for Assessing Generalized

- Anxiety Disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006 May 22;166(10):1092.
21. Paterson C. Measuring outcomes in primary care: a patient generated measure, MYMOP, compared with the SF-36 health survey. *BMJ.* 1996 Apr 20;312(7037):1016–20.
 22. Haider ZF, Von Stumm S. Predicting educational and social–emotional outcomes in emerging adulthood from intelligence, personality, and socioeconomic status. *J Pers Soc Psychol.* 2022 Dec;123(6):1386–406.
 23. Ryberg R, Bauldry S, Schultz MA, Steinhoff A, Shanahan M. Personality and the Intergenerational Transmission of Educational Attainment: Evidence from Germany. *J Youth Adolesc.* 2017 Oct;46(10):2181–93.
 24. Proust-Lima, C., & Philipps, V. (2022). Pre-normalizing a dependent variable using lamm.