

ComPaRe

Protocole de recherche :

Stigmatisation des patients Vitiligo et HS

Responsable principal du projet

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

Nom	SBIDIAN
Prénom	Emilie
Affiliation(s)	Hôpital Henri-Mondor APHP- 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. Ces dernières années, une grande attention a été portée à la dépression et/ou à l'anxiété dans le vitiligo.

Si la stigmatisation perçue par les patients atteints de vitiligo peut être extrêmement handicapante, elle n'a jamais été mesurée 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

- 1) Evaluer le sentiment de stigmatisation des patients atteints de vitiligo et HS à l'aide d'un outil de stigmatisation spécifique (PUSH-D)
- 2) Identifier des facteurs cliniques et socio-démographiques associés à un sentiment de stigmatisation par les patients
- 3) Évaluer le score de stigmatisation en dessous duquel les patients le considèrent comme acceptable

4. Design

Etude prospective

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Tous les patients atteints de vitiligo et d'HS qui ont répondu à n'importe quel questionnaire de ComPaRe dans les 12 derniers mois

4.2. Détails méthodologiques

Il y a 2 étapes dans l'étude

- 1) La description du sentiment de stigmatisation avec le score PUSH-D
- 2) La recherche de facteurs associés à ce sentiment de stigmatisation (caractéristiques cliniques, démographiques déjà collectés dans ComPaRe)

Evaluation d'un seuil de score de stigmatisation en dessous duquel les patients le considèrent comme acceptable, en utilisant une méthode déterminée pour évaluer le patient acceptable symptom state.

Une question d'ancrage sera posée, et on regardera le score de PUSH-D en dessous duquel 75% des patients considèrent leur sentiment de stigmatisation comme acceptable.

Répétition du score d'ancrage à un an, et évaluation de la différence minimale cliniquement pertinente ou Minimal Clinically Important Difference (MCID) :

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire stigmatisation PUSH-D	<i>Au lancement de l'étude puis à un an</i>
<p>3 questions d'ancrage seront également posées :</p> <p>La stigmatisation liée à votre vitiligo peut avoir un impact important sur votre vie.</p> <p>Pensez à l'impact de cette stigmatisation en raison de votre vitiligo sur votre vie</p> <p>1) Qualifiez cet impact au cours des 15 derniers jours : Aucun impact, Impact Mineur, Impact Modéré, Impact Important</p> <p>2) « Mon vitiligo/HS me stigmatise » : Pas d'accord, D'accord</p> <p>3) Évaluez la sévérité de votre vitiligo : pas sévère, sévère</p>	<i>Au lancement de l'étude puis à un an</i>

5.2. 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 seront utilisées :

Données démographiques (Age, Sexe, statut marital, lieu d'habitat)

Niveau d'étude

Données socioprofessionnelle

Origine géographique des parents du participant

- Statut tabagique
- Consommation d'alcool
- Données anthropométriques
- Handicaps
- Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)
- X Autres maladies chroniques
- Traitements pris par le patient
- x Fardeau du traitement (TBQ)
- Observance aux traitements médicamenteux
- Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)
- Qualité de vie (EQ-5D)
- X Sévérité des symptômes (MYMOP2)
- x Qualité de sommeil (PSQI)
- Activité physique (IPAQ)
- x Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

6.1. Variables à but descriptif

- Données socio-démographiques

 - Données cliniques du vitiligo et de l'HS y compris atteinte des zones visibles et sévérité de la maladie calculée avec le SAVES pour le vitiligo et la question de sévérité perçue pour l'HS.

6.2. Critères d'évaluation

- Score PUSH-D

6.3. Variables d'ajustement

6.4. Sous-groupes prévus

- -

6.5. Plan d'analyse détaillé

- 1) Evaluer le sentiment de stigmatisation des patients atteints de vitiligo et HS à l'aide d'un outil de stigmatisation spécifique (PUSH-D)

Le score PUSH-D de chaque patient sera calculé.

- 2) Identifier des facteurs cliniques et socio-démographiques associés à un sentiment de stigmatisation par les patients

Une régression linéaire avec comme variable d'intérêt le score PUSH-D et comme variables explicatives, les données socio-démographiques et cliniques sera réalisée

Les variables explicatives seront aussi la qualité du sommeil par le score PSQI, le fardeau du traitement par le score TBQ global, la sévérité des symptômes par le score MYMOP2, et les symptômes dépressifs et d'anxiété par les scores PHQ-9 et GAD-7.

- 3) Évaluer le score de stigmatisation en dessous duquel les patients le considèrent comme acceptable

Le MCID sera calculé par trois approches différentes :

- a. Approche basée sur la distribution SEM

Erreur standard de mesure SEM = $SD_{baseline} * \sqrt{(1-r)}$, où r= fiabilité test-retest du score

MCID = $X * SEM \Rightarrow MCID = X * SD * [\sqrt{(1-r)}]$, où X= 1 pour un effet faible, 1-96 pour un effet modéré ou 2-77 pour un effet important (nous allons choisir 2,77)

MCID = 2,77* SEM

- b. Approche basée sur la distribution 0,5% SD

MCID = 0-5 $SD_{baseline}$

- c. Approche basée sur l'ancrage - Approche de la courbe ROC

Le MCID est le Δ score qui correspond au point situé dans le coin supérieur gauche de la courbe. Ce point correspond à un changement de score qui est associé à la plus petite quantité de mauvaise classification.

La première chose à faire est d'évaluer si l'ancre est utile, elle doit être au moins modérément corrélée avec le score ($r > 0,3$) \Rightarrow corrélation de Pearson entre QA et score.

Ensuite, déterminez l'aire sous la courbe (AUC) $> 0,7$ et la sensibilité $> 0,8 \Rightarrow$ MCID

Le seuil de sentiment de stigmatisation en dessous duquel les patients considèrent leur état comme acceptable sera évalué avec une méthode inspirée de la PASS.

Une question d’ancrage sera posée, et on regardera le score de PUSH-D en dessous duquel 75% des patients considèrent leur sentiment de stigmatisation comme acceptable.

7. 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.

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.

8.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes

Aucune autorisation spécifique n'est nécessaire pour ce projet (il est déjà couvert par les autorisations du projet ComPaRe en général)

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 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.

8.8. 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 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.

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 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, ...);

8.11. 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.

9. Bibliographie