

**ComPaRe**

**Protocole de recherche :**

**Evaluation de la fatigue chez les patients souffrant d'un syndrome de Marfan**

Responsable principal du projet

Nom	Milleron
Prénom	Olivier
Affiliation(s)	CNMR Marfan APHP Hopital Bichat

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Françoise Steinbach	Patiente	Association MARFANS
Laurence Morin	représentante Patient	Association MARFANS
Sabrina JADOUI	Conseillères en génétique	Centre de référence Marfan Paris
Fabien LOMBARDA	Cardiologue	Centre de compétence Marfan Caen
Yves DULAC	Cardiologue	Centre Constitutif Marfan Toulouse
Sylvie FOURDRINOY	Psychologue	Centre de compétence Marfan Lyon
Déborah NEHAMIA	Psychologue	Centre de référence Marfan Paris
Anne-Emmanuelle FARGETON	ARC	Centre de compétence Marfan Lyon
Tiffany BUSA	Généticienne	Centre Constitutif Marfan Marseille
Laurence BAL	Cardiologue	Centre Constitutif Marfan Marseille
Christelle NGUYEN	Rééducation et Réadaptation de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis	Hôpital Cochin Paris
Guillaume JONDEAU	Cardiologue	Centre de référence Marfan Paris

## 1. Contexte spécifique

La fatigue est un symptôme fréquemment rapporté par les patients souffrant d'un syndrome de Marfan.

En 2007, dans une étude norvégienne utilisant le questionnaire Fatigue Severity Scale (FSS), la fatigue était rapportée comme un sérieux problème pour les patients Marfan et semblait liée à certains domaines du fonctionnement cognitif. Une autre étude menée en Norvège en 2013 a montré que la fatigue affectait les patients Marfan dans leur vie quotidienne. Les patients Marfan ont rapporté une fatigue sévère (mesurée par le score FSS) plus fréquemment que la population générale et que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Les participants souffrant de douleur chronique ont rapporté des scores de fatigue plus élevés que ceux sans douleur chronique (p-value < 0.001). Le sexe et le statut d'emploi étaient aussi significativement associée à la fatigue (p-value de 0.03 et <0.001, respectivement).(1,2)

Dans ComPaRe, 43.9% des patients rapportaient la fatigue comme l'un des symptômes les plus importants de la maladie. La gêne associée à la fatigue, évaluée par un score de 0 à 6, était en médiane de 4.

Pour mieux comprendre cette symptomatologie souvent hétérogène dans son expression (fatigabilité physique, fatigabilité intellectuelle, besoin de beaucoup de sommeil...) et élucider la responsabilité de la douleur et du traitement par bêta bloquants, nous allons réaliser une étude prospective comparant la fatigue rapportée par les patients souffrant de Marfan et d'hypertension artérielle.(3)

## 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 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

- Evaluer la fatigue rapportée par les patients souffrant d'un syndrome de Marfan et comparer la fatigue rapportée par ces patients à celle rapportée par des patients souffrant d'une HTA.
- Evaluer le lien entre douleur et fatigue
- Evaluer le lien entre prise de beta bloquants et fatigue.

### 4. Design

Comparaison du niveau de fatigue, mesuré par le score FACIT-Fatigue, à J0, J30 et J60 dans deux cohortes appariées :

- Une cohorte principale est définie par les patients adultes ayant rapporté un diagnostic du syndrome de Marfan
- La deuxième cohorte est définie par les patients adultes ayant rapporté une hypertension artérielle

Les cohortes seront appariées exactement (1 :1), à partir des données disponibles à Baseline dans les deux cohortes variables d'appariement seront décrites dans la partie statistique.

#### 4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Cohorte principale : Patients adultes et ayant déclaré être atteint du syndrome de Marfan. Les patients ayant une HTA seront exclus, indépendamment de la date de diagnostic.

Cohorte HTA : Patients ayant déclarant une HTA. Les patients ayant un syndrome de Marfan seront exclus, indépendamment de la date de diagnostic.

#### 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.

#### **4.2.2. Campagne de recrutement spécifique à l'étude**

Une campagne de recrutement spécifique au projet sera également organisée selon les modalités suivantes :

- Invitation par les chercheurs impliqués dans le projet ;
- Campagne média (média sociaux et grand public) visant à sensibiliser les patients éligibles à rejoindre ComPaRe.
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.

### **5. Données recueillies**

#### **5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet**

- Echelle de FACIT-Fatigue à J0, J30 et J60. Le FACIT-Fatigue est un questionnaire de 13 items évalué sur une échelle de Likert de cinq points (4 = pas de fatigue à 0 = fatigue extrême), avec des scores de 0 à 52 (addition de tous les éléments), les plus élevés correspondant à une moindre fatigue.
- Echelle Brief Pain Inventory (BPI) – Short Form mesurée à J0. Le BPI mesure à la fois l'intensité de la douleur (dimension sensorielle) et l'impact de la douleur sur les fonctions quotidiennes du patient (dimension réactive).(4)

#### **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 :

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

X Niveau d'étude

X Données socioprofessionnelle

Origine géographique des parents du participant

Statut tabagique

Consommation d'alcool

Données anthropométriques

Handicaps

X Autres maladies chroniques

X Traitements pris par le patient

Fardeau du traitement (TBQ)

Observance aux traitements médicamenteux

X Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)

X 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

URC Bichat
------------

### 6.1. Variables d'appariement entre les 2 cohortes

L'appariement est fait à partir des données d'inclusion dans ComPaRe

- Age (variable continue)
- Sexe (H /F)
- Situation familiale : en couple (mariage, concubinage) vs autres réponses
- Niveau d'études : haut (>bac+2) vs autres réponses
- Situation principale par rapport à l'emploi (patients qui occupent un emploi OU qui sont en formation (stagiaire, apprenti...) VS autres catégories (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, retraité, au foyer, en invalidité).
- Nombre de comorbidités (continue)
- Traitements pris : bêta-bloquants ; Sartan ; Inhibiteurs calciques. A partir des traitements auto rapportés par les patients, nous identifierons les traitements indiqués dans la HTA commercialisés en France sur le site du Thésorimed. Nous identifierons aussi les traitements appartenant aux classes médicamenteuses ci-

dessus, en se basant sur la liste des traitements HTA de ces classes sur le site du Vidal.(5)

- Nombre de traitements hypotenseurs pris par jour (variable continue)

## 6.2. Critères d'évaluation

**Fatigue, mesurée en utilisant le score FACIT-Fatigue, à J0, J30 et J60**

## 6.3. Variables d'ajustement

En plus de l'appariement, plusieurs variables pouvant potentiellement influencer sur la fatigue seront prises en compte.

Dans le modèle visant à étudier les facteurs influençant la fatigue :

- Profession qui sera reclassée manuellement selon la classification INSEE
  - Agriculteurs exploitants
  - Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
  - Cadres et professions intellectuelles supérieures
  - Professions Intermédiaires
  - Employés
  - Ouvriers
  - Retraités
  - Autres personnes sans activité professionnelle
- Sévérité des symptômes (MYMOP2)
- Fardeau du traitement : Treatment Burden Questionnaire (score allant de 0 (pas de fardeau) à 150 (fardeau maximal))
- Niveau de vie : Échelle EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) (score allant de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité). Le seuil de 30 est considéré comme le seuil de précarité selon EPICES)
- Qualité de vie générale (échelle EQ-5D-5L & EQ-VAS)
- L'utilisation de Béta-bloquants ; des Sartans ; des Inhibiteurs calciques
- Le niveau de douleur, mesurée en utilisant le Brief Pain Inventory

## 6.4. Plan d'analyse détaillé

Analyses descriptives

Comparaison du niveau de fatigue évalué par le score FACIT-Fatigue dans les deux cohortes.

## 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**

<b>Autorisation du conseil scientifique de la Cohorte ComPaRe Marfan</b>
--

### **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

1. Rand-Hendriksen S, Sørensen I, Holmström H, Andersson S, Finset A. Fatigue, cognitive functioning and psychological distress in Marfan syndrome, a pilot study. *Psychol Health Med.* mai 2007;12(3):305-13.
2. Bathen T, Velvin G, Rand-Hendriksen S, Robinson HS. Fatigue in adults with Marfan syndrome, occurrence and associations to pain and other factors. *Am J Med Genet A.* août 2014;164(8):1931-9.
3. van Dijk N, Boer MC, Mulder BJM, van Montfrans GA, Wieling W. Is fatigue in Marfan syndrome related to orthostatic intolerance? *Clin Auton Res.* août 2008;18(4):187-93.
4. Cs C, Km R. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. mars 1994 [cité 17 juin 2022];23(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8080219/>
5. Les médicaments de l'HTA - VIDAL [Internet]. [cité 21 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/medicaments.html>