

ComPaRe

Protocole de recherche :

Impact socio-professionnel du syndrome de Marfan

Responsable principal du projet

Nom	MILLERON
Prénom	Olivier
Affiliation(s)	CNMR Marfan AHPH Hopital Bichat

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Françoise Steinbach	Patiente	Association MARFANS
Laurence Morin	représentante Patient	Association MARFANS
Nadia OULD OUALI/Sabrine JADOUÏ	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
Marine BOIS	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

L'impact social et professionnel du syndrome de Marfan est mal connu. Nous souhaitons donc pouvoir étudier le lien entre différents facteurs spécifiques du syndrome de Marfan et l'activité professionnelle et la vie sociale.

Ces facteurs sont :

1. La fatigue souvent décrite et potentiellement associée au traitement par bêtabloquant, les douleurs
2. La baisse de l'acuité visuelle en rapport avec l'ectopie du cristallin
3. La limitation dans les travaux manuels par les contre-indications aux ports de charges lourdes ou du fait des douleurs d'origine rhumatologique.

Nous souhaitons évaluer l'impact socioprofessionnel du syndrome de Marfan en analysant les réponses aux questionnaires spécifiques Marfan et aux questionnaires génériques.

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

Evaluer l'impact social et professionnel du syndrome de Marfan

4. Design

Etude observationnelle transversale en ligne à partir des données de la Cohorte ComPaRe Marfan

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients inscrits dans ComPaRe et ayant déclaré être atteint du syndrome de Marfan ayant

- *< 65 ans au moment de leur inscription dans ComPaRe (i.e. exclusion des patients ayant l'âge de la retraite)*

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Mois de mise en ligne	Nom du questionnaire
M0	Questionnaire Marfan initial
M 0.5	Vie avec la maladie et les symptômes MYMOP2
M1	Fardeau du traitement
M2	Niveau de vie
M4	Qualité de vie
M7	Moral
M9	Médicaments : vos habitudes (béta bloquants)
M12	Questionnaire Marfan suivi

Les questionnaires de suivi seront conçus de telle sorte que le suivi régulier des patients prenne environ 2h par an (environ 100 questions).

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 : Béta bloquants

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)

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

CNMR Marfan

6.1. Variables à but descriptif

Description des répondants avec :

- Age
- Sexe
- Situation familiale (marié, en concubinage...)
- Niveau d'études
- Date du diagnostic
- Proportion de patients qui ont eu chacun des antécédents médicaux et chirurgicaux suivants : chirurgie aortique, dissection aortique, chirurgie du cristallin, chirurgie du rachis, pneumothorax
- Antécédents familiaux de Marfan : le patient est-il le seul cas de Marfan dans sa famille (forme sporadique=néo mutation) ou est-ce une forme familiale ? Un seul autre cas défini une forme familiale
- Type de mutation : mutation stop vs autres
- Profession (en texte libre), qui seront reclassées 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
- Situation principale par rapport à l'emploi lors de la réponse au dernier questionnaire. Cette variable est binaire entre les patients qui occupent un emploi OU sont en formation (stagiaire, apprenti...) VS autres catégories (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, retraité, au foyer, en invalidité).
- Traitements pris : bêta-bloquants

- Sévérité des symptômes : échelle 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)

6.2. Critères d'évaluation

- **Situation principale par rapport à l'emploi** lors de la réponse au dernier questionnaire. Cette variable est binaire entre les patients qui occupent un emploi OU sont en formation (stagiaire, apprenti...) VS autres catégories (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, retraité, au foyer, en invalidité).
- **Niveau socio-économique**, évalué par l'échelle EPICES. Le résultat est binaire entre les patients avec un score $>$ et ≤ 30
- **Perte d'emploi**. En excluant les patients à la retraite, on définit la perte d'emploi comme le fait de ne pas occuper d'emploi dans le dernier questionnaire (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, au foyer, en invalidité) mais avoir déclaré avoir occupé un emploi auparavant. Étant donné que la date de la perte d'emploi est absente, une analyse de sensibilité peut être faite sur la population des patients ayant mis à jour leurs données professionnelles (mise à jour 1 fois par an).

6.3. Variables d'ajustement

Dans le modèle visant à étudier les facteurs influençant le statut professionnel (occupe un emploi ou pas) et le niveau économique (précaire ou pas)

- Age
- Sexe
- Niveau d'éducation (études supérieures vs. pas d'études supérieures)
- Type de mutation : Mutation STOP vs autre
- Forme familiale vs néo mutation
- Présence de comorbidités (0 vs ≥ 1)
- Sévérité des symptômes (MYMOP2)
- Fatigue

6.4. Plan d'analyse détaillé

Les analyses descriptives : moyenne (SD) pour les variables quantitatives ; nombre (proportion) pour les variables qualitatives.

L'association entre les critères d'évaluation et les caractéristiques des patients seront étudiées avec des régressions logistiques multivariées.

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

Autorisation du conseil scientifique de la Cohorte ComPaRe Marfan
--

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