

**ComPaRe**

**Protocole de recherche :**

**Étude de l'association entre l'exposition aux rayons Ultra-Violets et les neurofibromes cutanés dans la neurofibromatose de type 1**

Responsable principal du projet

Nom	Fertitta
Prénom	Laura
Affiliation(s)	Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, Paris

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Mr Jean-Michel Dubois	Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Gérard Pralus	Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Sandrine Sicard	Patient (association)	Association Neurofibromatoses
Pr Pierre Wolkenstein	Médecin	APHP, Service Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France, Université Paris-Est Créteil (UPEC), 94010 Créteil, France. INSERM U955, 94010, Créteil, France.
Pr Khaled Ezzedine	Médecin	APHP

## 1. Contexte spécifique

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, liée à une mutation de NF1 codant la neurofibromine. Sa prévalence est en moyenne de 1/3500<sup>1-4</sup> et son expression phénotypique est variable même entre les membres d'une famille. Son diagnostic repose sur les critères du NIH de 1988<sup>5</sup> revus en 2021<sup>6</sup>.

Parmi les critères diagnostiques, figure la présence de neurofibromes. Ils peuvent être de différents types : dermiques (plus de 95% des patients)<sup>7,8</sup>, nodulaires périphériques (au moins 20% des patients)<sup>7</sup>, nodulaires, ou plexiformes (NFp) (20 à 26% des patients)<sup>9</sup>. Les neurofibromes cutanés (NFc), dermiques, peuvent être responsables de symptômes invalidants (i.e., douleur, prurit) et retentir sur la qualité de vie des patients<sup>10</sup> de par leurs retentissements esthétique et/ou fonctionnel.

L'exposition aux rayons Ultra-Violet (UV) des individus atteints de NF1 a été peu étudiée à ce jour. Le risque plus élevé de développer une carence en vitamine D est connu chez les adultes atteints<sup>11</sup>. Celle-ci serait possiblement liée à un défaut de synthèse dermique de 7-dehydrocholesterol secondaire à la présence de NFc<sup>11</sup>. Cependant, les habitudes d'exposition aux rayons UV des patients présentant des NFc ne sont pas connues.

Dans ce contexte, plusieurs interrogations restent en suspens. Le caractère affichant des NFc est-il responsable d'une moindre exposition solaire, par « gêne esthétique », crainte d'une stigmatisation ? Existe-t-il un lien entre les rayons UV et les NFc : les premiers induisent-ils ou freinent-ils le développement des seconds ?

Nous proposons d'étudier l'association entre l'exposition aux rayons UV et les NFc chez les patients NF1 dans la cohorte ComPaRe.

## 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

- 1) Décrire les habitudes d'exposition et protection solaire des patients atteints de NF1 et en particulier chez ceux présentant des NFc.
- 2) Étudier l'association entre les habitudes d'exposition/protection solaire et
  1. Le nombre de NFc et leur topographie (zones photo-exposées (visage, main et bras) ou pas)
  2. Les croyances des patients quant à l'association entre l'exposition solaire et le développement de NFc
  3. Les comorbidités des patients pouvant être associées aux habitudes d'exposition solaire : fragilité osseuse, dépression

## 4. Design

Etude transversale

### 4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Tous les patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) actifs dans ComPaRe (i.e. ayant répondu à un questionnaire de ComPaRe dans les 12 derniers mois)

### 4.2. Détails méthodologiques

## 5. Données recueillies

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

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
<p><b>Questionnaire The Sun Exposure and Protection Index (SEPI), échelle validée pour l'évaluation des habitudes solaires et du comportement de protection solaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SEPI I abordant le comportement actuel (Score total 0-32)</li> <li>- SEPI II abordant la propension à augmenter la protection solaire (Score total 0-20)</li> </ul>	<i>Au lancement de l'étude 1 seule fois</i>
<p><b>Questionnaire sur les croyances des patients quant à l'association entre l'exposition solaire et le développement de NFc</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Présence de neurofibromes cutanés (NFc), leur nombre et leur topographie (photographies à l'appui)</li> <li>○ Antécédents d'ostéopathie et/ou prise régulière de vitamine D orale,</li> </ul>	<i>Au lancement de l'étude 1 seule fois</i>
<p><b>Caractéristiques cliniques des patients :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phototype (avec schéma indicatif pour aide)</li> </ul>	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe

## 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 :

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
Niveau de diplômes (7 classes) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun diplôme</li> <li>- Certificat de formation générale (CFG), certificat d'étude primaire, diplôme national du brevet (BEPC ou Brevet des collèges)</li> <li>- Certificat d'aptitude professionnelle (CAP) ou Brevet d'études professionnelles (BEP)</li> <li>- Baccalauréat ou diplôme équivalent</li> <li>- Diplôme de niveau Bac+2 (DUT, BTS, DEUG, écoles des formations sanitaires ou sociales...)</li> <li>- Diplôme de second ou troisième cycle universitaire (licence, maîtrise, master, DEA, DESS, doctorat) ou diplômes de grandes écoles</li> <li>- Autre diplôme</li> </ul>	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Profession principale (champ texte)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Nombre de maladies chroniques (continue)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Type de maladies chroniques (selon une liste définie)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Dernier suivi disponible

## 6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Laura Fertitta, service de Dermatologie à Mondor

### 6.1. Variables à but descriptif

- Données socio-démographiques : âge, sexe, niveau d'étude, lieu d'habitat et index UV correspondant à l'année précédente
- Données cliniques
  - o Phototype
  - o Présence de neurofibromes cutanés (NFc), leur nombre et leur topographie
  - o Présence/absence de neurofibrome plexiforme et leur nombre
  - o Autres complications associées à la NF1 : orthopédiques, ophtalmologiques, cancer
  - o Antécédents d'ostéopathie et/ou prise régulière de vitamine D orale
  - o Scores de dépression (PHQ-9) et d'anxiété (GAD-7)

### 6.2. Critères d'évaluation

- Score SEPI 1 (comportement à risque au soleil)
- Score SEPI 2 (propension à augmenter la protection solaire)

Les scores SEPI A et B seront analysés comme variables continues et catégorielles à 3 classes

- SEPI A : < 13 (risque bas), 13-19 (risque intermédiaire), > 19 comportement à risque élevé
- SEPI B : < 7 (risque élevé), 7-13 (risque intermédiaire), > 13 faible propension à augmenter la protection solaire

### 6.3. Variables d'ajustement

- Présence versus absence de NFc, nombre de NFc, topographie (zone exposées (visage, main et bras) vs non exposées (reste))
- Caractéristiques des croyances des patients quant à la présence ou absence d'une relation chronologique d'apparition après exposition aux UV
- Présence de comorbidités associées à une moindre exposition solaire

### 6.4. Sous-groupes prévus

- Avec versus sans NFc
- Avec versus sans NFc en zones photo-exposées (visage, bras, mains)
- Selon le nombre de NFc (<10, 10-50, 50-100, 100-1000, >1000)

## 6.5. Plan d'analyse détaillé

Analyse descriptive de la population d'étude. Les données seront présentées sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables continues, et de nombres et de pourcentages pour les variables catégorielles.

- 1) Décrire les scores SEPI 1 (reflétant le comportement à risque au soleil) et 2 (reflétant la propension à augmenter la protection solaire) dans la population et dans les sous-groupes définis auparavant
- 2) Régression linéaire évaluant l'association entre les habitudes d'exposition solaire mesurées avec les scores SEPI 1 et 2) et
  1. La présence ou non de NFc
  2. Le nombre de NFc
  3. Leur localisation (zones photo-exposées (visage, main et bras) vs non-photo-exposées (reste)).
  4. Les croyances des patients concernant l'association potentielle entre l'exposition aux rayons UV et l'induction/inhibition du développement des NFc.
  5. Les comorbidités associées aux habitudes d'exposition solaire : fragilité osseuse, dépression

## 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

- 1 Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005; **141**:71–4.
- 2 Evans DG, Howard E, Giblin C, *et al.* Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010; **152A**:327–32.
- 3 Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; **26**:704–11.
- 4 Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, *et al.* Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2018; **20**:1082–6.
- 5 Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; **45**:575–8.
- 6 Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, *et al.* Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021. doi:10.1038/s41436-021-01170-5.
- 7 Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, *et al.* Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatol Basel Switz* 2011; **222**:269–73.
- 8 Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, *et al.* Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology* 2018; **91**:S5–13.
- 9 Darrigo LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)* 2007; **83**:571–3.
- 10 Fertitta L, Bergqvist C, Armand ML, *et al.* Quality of life in neurofibromatosis 1: development and validation of a tool dedicated to cutaneous neurofibromas in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2022. doi:10.1111/jdv.18140.
- 11 Schnabel C, Dahm S, Streichert T, *et al.* Differences of 25-hydroxyvitamin D3 concentrations in children and adults with neurofibromatosis type 1. *Clin Biochem* 2014; **47**:560–3.

