

ComPaRe

Protocole de recherche :

Fréquence des poussées de neurofibromes cutanés dans la neurofibromatose de type 1 et identification des facteurs favorisant ces poussées

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 1/3500¹⁻⁴ et son expression phénotypique est variable même entre les membres d'une famille. Son diagnostic repose sur les critères du NIH de 1988⁵ revus en 2021⁶.

Parmi les critères diagnostiques, figure la présence de neurofibromes. Ils peuvent être de différents types : dermiques (plus de 95% des patients)^{7,8}, nodulaires périphériques (au moins 20% des patients)⁷, nodulaires, ou plexiformes (NFp) (20 à 26% des patients)⁹. Les neurofibromes cutanés (NFc), dermiques, peuvent être responsables de symptômes invalidants (i.e., douleur, prurit) et retentir sur la qualité de vie des patients¹⁰ de par leurs retentissements esthétique et/ou fonctionnel.

Leur physiopathologie reste encore peu comprise. Nous savons que leur nombre augmente tout au long de la vie des individus avec une NF1. Ils peuvent se développer sous la forme de poussée. Ils résultent d'une deuxième mutation dans le gène *NF1*^{11,12}. L'apparition de cette deuxième mutation n'a, à ce jour, pas d'explication. Certains facteurs ont été associés à la présence d'un plus grand nombre de NFc. C'est le cas de la carence en vitamine D¹³ ou encore de la grossesse¹⁴⁻¹⁷. 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 atteints¹⁸. Les habitudes d'exposition aux rayons UV des patients présentant des NFc ne sont pas encore connues. Il en est de même quant au rôle des rayons UV dans le développement des NFc.

Dans ce contexte, nous proposons d'étudier le développement des NFc ainsi que la présence d'éventuels facteurs déclenchant leurs poussées 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). 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 la fréquence annuelle de poussées de NFc des patients souffrant de NF1 inclus dans la cohorte ComPaRe
- 2) Identifier les facteurs déclenchant de ces poussées

4. Design

Etude prospective sur deux ans

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

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

4.2. Détails méthodologiques

Dans cette étude, une poussée correspond à une modification des NFc, caractérisée par l'apparition de nouveaux NFc et/ou l'augmentation en taille des NFc existants sur une période de moins de six mois.

Les étapes méthodologiques sont les suivantes :

1. Développement d'un auto-questionnaire visant à
 1. Evaluer le nombre de poussées de neurofibromes cutanés perçues par le patient.
Le patient indique s'il a eu une ou plusieurs poussées au cours des six derniers mois. Pour chaque poussée, il est interrogé sur la durée de la poussée, ses caractéristiques (augmentation de taille, nombre de NFc), et ses symptômes associés (prurit, douleur).
 2. Identifier les facteurs déclenchants de ces poussées sur la base des données de pratique clinique courante et de la littérature : rôles potentiels de la grossesse¹⁴⁻¹⁷, de la carence en vitamine D¹³, de la puberté⁷.
2. Envoi de l'auto-questionnaire au lancement de l'étude puis tous les 6 mois pendant deux ans

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire sur les poussées de NfC et les facteurs déclenchants	<i>Au lancement de l'étude puis tous les 6 mois pendant 2 ans</i>
Caractéristiques cliniques des patients : <ul style="list-style-type: none"> ○ Phototype (avec schéma indicatif pour aide) 	<i>Au lancement de l'étude</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 :

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"> ○ Aucun diplôme ○ Certificat de formation générale (CFG), certificat d'étude primaire, diplôme national du brevet (BEPC ou Brevet des collèges) ○ Certificat d'aptitude professionnelle (CAP) ou Brevet d'études professionnelles (BEP) ○ Baccalauréat ou diplôme équivalent ○ Diplôme de niveau Bac+2 (DUT, BTS, DEUG, écoles des formations sanitaires ou sociales...) ○ Diplôme de second ou troisième cycle universitaire (licence, maîtrise, master, DEA, DESS, doctorat) ou diplômes de grandes écoles 	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe

○ Autre diplôme	
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	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Dans quelles circonstances avez-vous remarqué l'apparition ou la croissance de nouveaux neurofibromes cutanés (augmentation de la taille ou du nombre) ? <i>(Plusieurs réponses possibles)</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grossesse ○ Puberté ○ Blessures ou coupures sur la peau ○ Piercing ○ Exposition au soleil ○ Traitements hormonaux (contraceptifs, traitements pour la ménopause) ○ Stress ○ Mes neurofibromes cutanés peuvent apparaître sans raison spécifique ○ Je ne suis pas concerné(e) ○ Autre 	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe NF1
cNF-Skindex	Dernier suivi disponible

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

6.1. Variables à but descriptif

- Données socio-démographiques : âge, sexe, lieu d'habitat (pour calcul d'un indice d'exposition UV moyen)
- Données cliniques:
 - Phototype (avec schéma indicatif pour aide, cf. cohorte vitiligo)
 - Présence de neurofibromes cutanés (NFc) au moment de l'inclusion dans l'étude
 - Nombre de NFc au moment de l'inclusion dans l'étude
 - Topographie des NFc (photographies à l'appui) au moment de l'inclusion dans l'étude
 - Prise régulière de vitamine D orale

6.2. Critères d'évaluation

- L'occurrence d'une poussée de neurofibromes cutanés
- Les caractéristiques des poussées (par rapport au nombre total de poussées et rapportées au patient)
- La présence d'un facteur déclenchant précédant la poussée
 - Exposition au soleil intense (oui/non)
 - Enceinte (oui/non)
 - Post-partum de moins de 6 mois (oui/non)
 - L'introduction d'une contraception à base d'hormones (pilule, stérilet hormonal) [en cas de contraception longue durée, c'est « non »] (oui/non)
 - Stress intense dans les 6 mois précédents la poussée (oui/non)
 - Séance laser dans les 6 mois précédents la poussée (oui/non)
 - Traumatisme cutané : blessure dans les 6 mois précédents la poussée (oui/non)
 - Prise d'antibiotique dans les 6 mois précédents la poussée (oui/non)
 - Choc émotionnel intense (deuil, par exemple) dans les 6 mois précédents la poussée (oui/non)
 - Autre (oui/non) puis texte libre

Pour chaque poussée, sera étudiée :

- Le nombre et le type de facteurs déclenchants
- Le délai entre l'exposition au facteur déclenchant et le début de la poussée de NFc

6.3. Variables d'ajustement

-

6.4. Sous-groupes prévus

- Sexe
- Age
- Phototype : en 3 groupes (Ph 1-2/Ph3-4/Ph 5-6)

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 la fréquence et les caractéristiques des poussées de neurofibromes cutanés par an

La fréquence annuelle des poussées de neurofibromes cutanés sera calculée en additionnant le nombre de poussées déclarées dans les 4 questionnaires et en divisant ce résultat par 2.

- Si les données d'un questionnaire de suivi sont manquantes, la fréquence annuelle des poussées de NFc sera calculée sur la base de deux questionnaires consécutifs. La fréquence semestrielle sera calculée sur la base du troisième questionnaire.
 - Si les données de deux questionnaires de suivi sont manquantes, la fréquence annuelle sera calculée sur la base de deux questionnaires s'ils sont consécutifs ou les deux fréquences semestrielles des poussées de NFc seront calculées sur les deux questionnaires.
- 2) Identifier la présence d'un facteur déclenchant précédant une poussée dans les 6 derniers mois et le délai entre le facteur déclenchant et la poussée

Estimer la proportion de poussées ayant été associées à chaque facteur déclenchant étudié

Etudier la proportion de patients dont au moins une de leurs poussées étaient associées à chaque facteur déclenchant étudié

- 3) Recherche d'une association entre un des facteurs déclenchants listés et la présence d'une poussée de NfC dans les 6 derniers mois.

Étude de l'association entre une poussée de NfC et un des facteurs déclenchants listés par régression logistique multiniveaux (tenant compte du fait qu'un patient peut avoir plusieurs poussées) après ajustement sur le sexe et l'âge.

Chaque facteur déclenchant sera évalué selon 3 catégories (associée à aucune poussée/associé à au moins une poussée/associé à plus de 3 poussées)

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 Serra E, Rosenbaum T, Winner U, *et al.* Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum*

Mol Genet 2000; **9**:3055–64.

- 12 Maertens O, Brems H, Vandesomepele J, *et al.* Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat* 2006; **27**:1030–40.
- 13 Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, *et al.* Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2006; **43**:810–3.
- 14 Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996; **66**:7–10.
- 15 Roth TM, Petty EM, Barald KF. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A* 2008; **146A**:1624–33.
- 16 Sbidian E, Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: neurofibromas and sex. *Br J Dermatol* 2016; **174**:402–4.
- 17 Well L, Jaeger A, Kehrer-Sawatzki H, *et al.* The effect of pregnancy on growth-dynamics of neurofibromas in Neurofibromatosis type 1. *PloS One* 2020; **15**:e0232031.
- 18 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.