

**ComPaRe**

**Protocole de recherche :**

**Validation d'un score de stigmatisation spécifique aux  
neurofibromes cutanés : le cNF-PUSH-D**

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

**Version du protocole (30/01/2024) : amendement de la version 1**

- **Nouvel objectif secondaire nécessitant un recueil complémentaire**

## 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 (NFcut) peuvent être responsables de symptômes invalidants (i.e., douleur, prurit) et retentir sur la qualité de vie des patients de par leurs retentissements esthétique et/ou fonctionnel.

Dans ce contexte, le développement et la validation d'outils permettant d'évaluer l'impact des NFcut sont indispensables : évaluation par le patient (*Patient Reported Outcomes*) et par le clinicien. Récemment, le cNF-Skindex, score de qualité de vie spécifique aux NFcut, a pu être validé dans la cohorte NF1 de ComPaRe. La stigmatisation induite par les lésions cutanées caractérisant la NF1, notamment les NFcut, doit être indépendamment évaluée.

En dermatologie, il existe un score permettant d'évaluer la stigmatisation en lien avec les dermatoses chroniques : le PUSH-D<sup>10</sup>. À la suite d'un travail pluridisciplinaire impliquant des patients experts, nous avons adapté ce questionnaire aux NFcut : le cNF-PUSH-D.

Nous proposons d'étudier et valider cet outil de stigmatisation spécifique (cNF-PUSH-D) chez les patients NF1 dans la cohorte ComPaRe. **Nous proposons également de définir des strates de sévérité de ce score, suivant une méthodologie déjà utilisée pour le PUSH-D dans d'autres dermatoses<sup>11</sup>, permettant ainsi sa meilleure interprétation.**

## 1. 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)

### **1.1. 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.

## 2. Objectifs

- 1) Valider le cNF-PUSH-D chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 présentant des neurofibromes cutanés
- 2) Évaluer le sentiment de stigmatisation des patients atteints de neurofibromatose de type 1 à l'aide d'un outil de stigmatisation spécifique (cNF-PUSH-D)
- 3) Identifier des facteurs cliniques et socio-démographiques associés à un sentiment de stigmatisation par les patients
- 4) Définir des seuils de sévérité du score total de l'échelle cNF-PUSH-D afin de faciliter son interprétation

### 3. Design

#### Etude transversale

#### 3.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Tous les patients ayant déclarés avoir une neurofibromatose de type 1 et,

- 1) Actifs sur ComPaRe dans les 12 derniers mois
- 2) ayant déclarés présenter au moins un neurofibrome cutané

#### 3.2. Détails méthodologiques

La méthodologie de la validation du score cNF-PUSH-D repose sur les recommandations COSMIN (<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cosmin-reporting-guideline-for-studies-on-measurement-properties-of-patient-reported-outcome-measures/>)<sup>12</sup>.

Le contenu du cNF-PUSH-D a été validé selon les règles COSMIN (« Content Validity »).

Dans cette étude, les étapes méthodologiques seront les suivantes :

##### I. Validation du score cNF-PUSH-D

- 1) Analyse factorielle exploratoire afin d'attribuer à chaque item un domaine (rotation promax, index de Kaiser-Meyer-Olkin index et test de Bartlett, méthode Kaiser) : regroupement thématique
- 2) Analyse de l'unidimensionalité du cNF-PUSH-D par étude des résultats des sous-scores (attribués à chaque domaine), utilisant une analyse de confirmation du facteur d'ordre supérieur
- 3) Évaluation de l'ajustement du modèle (indice d'ajustement et indice de Tucker-Lewis). Le critère définissant un ajustement satisfaisant du modèle est un indice d'ajustement > 0.9)
- 4) Évaluation de la validité concurrente du cNF-PUSH-D en comparant son score à celui du cNF-Skindex, déjà validé dans cette même population. Analyse de cette validité selon les caractéristiques sociodémographiques et cliniques (tests de Wilcoxon et Mann-Whitney)

5) Re-test à 15 jours du questionnaire pour confirmation de sa reproductibilité inter-participant : calcul de l'ICC (*Intra Class Correlation*).

II. Évaluer le sentiment de stigmatisation et les facteurs associés à ce sentiment de stigmatisation

III. Dans un second temps, et afin de définir des strates de sévérité du score total de l'échelle cNF-PUSH-D la question d'ancrage suivante sera posée aux participants :

"Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) stigmatisé(e), jugé(e) ou montré(e) du doigt, à cause de vos neurofibromes cutanés ? »

Modalités de réponse : « peu ou pas du tout » / « moyennement » / « beaucoup »

La recherche de facteurs associés à ce sentiment de stigmatisation (caractéristiques sociodémographiques et cliniques déjà collectés dans ComPaRe) grâce à une analyse multivariée par régression linéaire sur le score total cNF-PUSH-D et chacun de ses domaines

## 4. Données recueillies

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

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire stigmatisation cNF-PUSH-D	Au lancement de l'étude puis à 15 jours
Une unique question d'ancrage : "Au cours des 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) stigmatisé(e), jugé(e) ou montré(e) du doigt, à cause de vos neurofibromes cutanés ? »	Au lancement du recueil complémentaire (Février 2024)

### 4.2. 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
Statut marital (5 classes)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe

Lieu d'habitat	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
<p>Niveau de diplômes (7 classes)</p> <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	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Symptômes dépressifs (PHQ-9)/Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Dernier suivi disponible dans ComPaRe
Qualité de vie, cNF-Skindex	Dernier suivi disponible dans ComPaRe NF1
<p><b>Caractéristiques cliniques des NF1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence/absence de cutNF et leur nombre (photographies à l'appui)</li> <li>- Présence/absence de neurofibrome plexiforme et leur nombre</li> <li>- Complications associées à la NF1 : orthopédiques, ophtalmologiques, cancer</li> </ul>	Dernier suivi disponible dans ComPaRe NF1

## 5. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

### 5.1. Variables à but descriptif

- Données socio-démographiques
- Données cliniques de la NF1 :
  - Sexe, âge, plus haut degré de diplôme
  - Présence/absence de cutNF et leur nombre (photographies à l'appui)
  - Présence/absence de neurofibrome plexiforme et leur nombre
  - Complications associées à la NF1 : orthopédiques, ophtalmologiques, cancer
- Le score total de qualité de vie cNF-Skindex validé dans la population NF1

### 5.2. Critères d'évaluation

- Score cNF-PUSH-D
- Réponse à la question d'ancrage

### 5.3. Sous-groupes prévus

- nombre de NFc ( $\geq 100$  patients / groupe) par régression linéaire

### 5.4. Plan d'analyse détaillé

- I. Validation du score cNF-PUSH-D
  - 1) Analyse factorielle exploratoire afin d'attribuer à chaque item un domaine (rotation promax, index de Kaiser-Meyer-Olkin index et test de Bartlett, méthode Kaiser) : regroupement thématique
  - 2) Analyse de l'unidimensionalité du cNF-PUSH-D par étude des résultats des sous-scores (attribués à chaque domaine), utilisant une analyse de confirmation du facteur d'ordre supérieur
  - 3) Évaluation de l'ajustement du modèle (indice d'ajustement et indice de Tucker-Lewis). Le critère définissant un ajustement satisfaisant du modèle est un indice d'ajustement  $> 0.9$ )



- 4) Évaluation de la validité concurrente du cNF-PUSH-D en comparant son score à celui du cNF-Skindex, déjà validé dans cette même population. Analyse de cette validité selon les caractéristiques sociodémographiques et cliniques (tests de Wilcoxon et Mann-Whitney)
  - 5) Re-test à 15 jours du questionnaire pour confirmation de sa reproductibilité inter-participant : calcul de l'ICC (*Intra Class Correlation*).
- II. Évaluer le sentiment de stigmatisation et les facteurs associés à ce sentiment de stigmatisation
  - III. Définir des seuils de sévérité du score total cNF-PUSH-D grâce à la question d'ancrage sur la sévérité perçue de la stigmatisation. Le coefficient de Cohen  $k$  sera utilisé pour tester l'accord entre les strates générées par toutes les paires potentielles de valeurs de seuil du cNF-PUSH-D et les strates définies par la question de référence.

La recherche de facteurs associés à ce sentiment de stigmatisation (caractéristiques sociodémographiques et cliniques déjà collectés dans ComPaRe) grâce à une analyse multivariée par régression linéaire sur le score total cNF-PUSH-D et chacun de ses domaines

## 6. 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.

## 7. 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.

### 7.1. 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)**

### 7.2. 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.

### 7.3. 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.

#### **7.4. 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.

#### **7.5. 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.

#### **7.6. 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 ».

#### **7.7. 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.

## **7.8. 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.

## **7.9. 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.

## **7.10. Information et consentement des participants**

### ***7.10.1. 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.

### ***7.10.2. 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, ...);

## **7.11. 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.

## 8. 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 Ezzedine K, Shourick J, Bergqvist C, *et al.* Patient Unique Stigmatization Holistic tool in dermatology (PUSH-D): Development and validation of a dermatology-specific stigmatization assessment tool. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2023; **37**:443–50.
- 11 Fakh A, Tannous R, Lajnef M, *et al.* Stigma in Vitiligo: associated factors and severity strata of the PUSH-D score. *Br J Dermatol* 2024; :ljae020.
- 12 Terwee CB, Prinsen C a. C, Chiarotto A, *et al.* COSMIN methodology for evaluating the content validity of patient-reported outcome measures: a Delphi study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2018; **27**:1159–70.