

ComPaRe
Protocole de recherche :
Définition d'outils d'évaluation de la qualité de vie
chez les patients atteints de 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	Spécialité	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	Dermatologue	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	Dermatologue	APHP
Mme Marie-Laure Armand	Psychologue		

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 varie de 1/3000 à 1/6000 (1–4) et son expression phénotypique est variable même entre les membres d'une famille. Son diagnostic repose sur les critères du NIH de 1988 (5) revus en 2021 (6).

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 (20 à 26% des patients) (9). 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.

Nous avons récemment développé un questionnaire de qualité de vie spécifique aux NFcut, le CutNF-Skindex. Nous souhaiterions le comparer au questionnaire original, Skindex-16, ainsi qu'à une question d'ancrage.

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). 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

L'objectif de notre étude est d'évaluer des outils de mesure de la qualité de vie (QDV) chez les patients atteints de NF1.

Pour chaque outil, nous voulons définir la valeur minimale perceptible correspondant à une dégradation de la QDV.

3. Design

Étude prospective

Validation et comparaison d'un outil d'auto-évaluation de la qualité de vie (QDV) chez les patients atteints de NF1 : CutNF-Skindex et une question plus large d'ancrage.

L'inclusion des patients, le recueil de données et le suivi seront réalisés en ligne, via la plateforme Internet sécurisée de ComPaRe.

3.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

- Patients de plus de 18 ans
- Patients rapportant avoir une neurofibromatose de type 1

Tous les patients inscrits dans ComPaRe répondant aux critères d'éligibilité présentés seront invités à répondre aux questionnaires en ligne s'y rapportant.

3.2. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

3.2.1. 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.

3.2.2. Campagne de recrutement spécifique à la maladie X

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

- Invitation par les chercheurs impliqués dans le projet ;
- Affichage dans les services spécialisés où la maladie est prise en charge ;
- 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.

3.3. Détails méthodologiques

L'élaboration de la liste des critères d'évaluation se déroulera selon une méthodologie validée (10) et composée des phases suivantes: i) revue systématique de la littérature des critères déjà étudiés et validés pour les NFcut, ii) discussion en groupes de travail pluridisciplinaires incluant des patients (experts et non-experts) et des professionnels soignants spécialisés (médecins, infirmiers, psychologue), iii) élaboration d'un e-Delphi international incluant des patients et professionnels de santé (France et États Unis), iv) réunion de consensus finale regroupant les principaux protagonistes du e-Delphi afin de consolider la liste des critères établie, et v) élaboration des instruments de mesure.

Les patients majeurs, inscrits sur la cohorte en ligne ComPaRe et atteints d'une NF1 seront inclus. Nous allons parallèlement mobiliser notre cohorte et l'association de patients atteints de NF1 pour s'inscrire et participer à la cohorte ComPaRe.

Afin de valider et comparer des outils de mesure de la qualité de vie (QDV) des patients atteints de NF1, les participants seront invités à compléter le CutNF-Skindex et une question plus large d'ancrage binaire.

Cette étude, incluant l'analyse des données, se déroulera sur les 2 prochains mois (d'octobre à novembre 2021).

4. Données recueillies

4.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Questionnaire initial (et de suivi)	
Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Répondre au formulaire CutNF-Skindex (en annexe), même si le patient a déjà antérieurement complété ce formulaire. Le CutNF-Skindex est un outil spécifique de mesure de l'impact de la neurofibromatose de type 1 sur la qualité de vie des patients. Les réponses sont sur une échelle de 0 (jamais) à 6 (tout le temps). Le score total est la somme des réponses pour chacune des questions et va de 0 à 108. Un score plus élevé reflète une altération de la qualité de vie plus importante.	Même si le patient a déjà complété le formulaire dans le passé (à tous les patients NF1 de ComPaRe) Deux fois à 3 mois d'intervalle
Répondre à la question suivante :	Dans le même temps que le CutNF-Skindex

<p><i>Dans les 7 derniers jours, votre maladie vous a-t-elle gênée plus que d'habitude ?</i></p> <p>Réponse binaire : oui / non</p>	<p>Même si le patient a déjà complété le formulaire dans le passé (à tous les patients NF1 de ComPaRe) Deux fois à 3 mois d'intervalle</p>
---	---

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 :

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**
- Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)**
- Autres maladies chroniques**
- Traitements pris par le patient**
- Fardeau du traitement (TBQ)**
- Observance aux traitements médicamenteux**
- Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)**

X Qualité de vie (EQ-5D)

- Sévérité des symptômes (MYMOP2)**
- Qualité de sommeil (PSQI)**
- Activité physique (IPAQ)**
- Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)**

En plus des données spécifiques au projet, des données recueillies pour tous les patients, dans le cadre du suivi général de la cohorte ComPaRe Neurofibromatose seront utilisées :

X Nombre de neurofibromes cutanés

5. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par :

Équipe du service de Dermatologie du Pr Wolkenstein, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.

5.1. Variables à but descriptif

Nombre de neurofibromes cutanés

Données socio-démographiques : Sexe, âge

Score Qualité de vie EQ5D

Score moyen / médiane / écart type du score CutNF-Skinex

5.2. Critères d'évaluation

Nombre et pourcentage de patients ayant été plus gênés par la maladie au cours des 7 derniers jours

Comparaison de la réponse à la question d'ancrage et au score CutNF-Skinex afin d'établir le seuil à partir duquel le CutNF-Skinex est significativement associé à une dégradation de la qualité de vie

Etablir un seuil pour le score CutNF-Skindex où la qualité de vie est perceptiblement dégradée.

5.3. Variables d'ajustement

- Sexe
- Age
- Nombre de neurofibromes cutanés
- Score Qualité de vie EQ5D

5.4. Sous-groupes prévus

- Non

5.5. Plan d'analyse détaillé

Étude descriptive.

Les caractéristiques de la population d'étude seront décrites.

Les variables continues seront présentées soit par leur moyenne (ou médiane) avec leur écart type (ou extrêmes) soit découpées en variables catégorielles. Les variables discrètes seront présentées sous forme de nombre (%).

Les variables discrètes seront présentées sous forme de nombre (%).

Les résultats (cf. description des variables continues) du score CutNF-Skindex des patients ayant répondu « oui » à la question d'ancrage seront comparés à ceux des patients ayant répondu « non » à cette même question.

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

L'utilisation des informations sociodémographiques et de celles issues du questionnaire soumis aux patients de la cohorte répond aux règles de ComPaRe (<https://compare.aphp.fr/>). L'analyse des informations issues de cette base de données a été approuvée par le comité d'éthique local de la CNIL (cf. dossier n°916397 (DR-2016-459)).

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.* janv 2005;141(1):71-4.
2. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* févr 2010;152A(2):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.* nov 1989;26(11):704-11.
4. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med.* 2018;20(9):1082-6.
5. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* mai 1988;45(5):575-8.
6. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Do G. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 19 mai 2021;
7. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology (Basel).* 2011;222(3):269-73.
8. Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology.* 10 2018;91(2 Suppl 1):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).* déc 2007;83(6):571-3.
10. Chevance A, Tran V-T, Ravaud P. Controversy and Debate Series on Core Outcome Sets. Paper 1: Improving the generalizability and credibility of core outcome sets (COS) by a large and international participation of diverse stakeholders. *J Clin Epidemiol.* sept 2020;125:206-212.e1.