

**ComPaRe**

**Protocole de recherche pour la cohorte ComPaRe DF-SMA**

**Responsable principal du projet**

Nom	GENSBURGER
Prénom	Déborah
Organismes d'appartenance	Hospices Civils de Lyon

**Comité scientifique**

Nom	Fonction	Spécialité	Organisme d'appartenance
Pr CHAPURLAT Roland	Autres chercheurs	Rhumatologue	Hospices Civils de Lyon
Dr COURTOIS Isabelle	Autres chercheurs	Rhumatologue	CHU de St-Etienne
Dr LEGRAND Mélanie	Autres chercheurs	Rhumatologue	Hospices Civils de Lyon
Dr COUTURE Guillaume	Autres chercheurs	Rhumatologue	CHU de Toulouse
Pr Thomas Funck-Brentano	Autres chercheurs	Rhumatologue	APHP
Dr BRAC-DE-LA-PERRIERE Aude	Autres chercheurs	Endocrinologue	Hospices Civils de Lyon
Mme BAGOUET Flora	Cheffe de projet scientifique ComPaRe DF		Hospices Civils de Lyon
Mme TREHET-MANDEL Nadège	Cheffe de projet scientifique ComPaRe DF (assistante)		Hospices Civils de Lyon
Mme MERLE Blandine	Bio-statisticienne		INSERM
Mme GUYOT TARDY Françoise	Patiente		
Mme Véronique CRIAUD-CONETE	représentante d'une association de patients		

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

## 1. Contexte spécifique

La dysplasie fibreuse (DF) des os est une maladie rare génétique mais non héréditaire, due à un variant pathogène du gène *GNAS*.

La maladie est caractérisée par une atteinte osseuse ; les lésions osseuses sont soit uniques (dite forme monostotique, deux tiers des cas), soit multiples (dite forme polyostotique, un tiers des cas). Elles sont fréquemment asymptomatiques, mais peuvent se manifester par des symptômes ou des complications diverses : douleurs, déformations, fissures, fractures voire dans de rares cas des complications neurosensorielles (atteintes ophtalmologiques par compression du nerf optique en cas de DF crânienne notamment). De façon exceptionnelle, les lésions de DF peuvent se compliquer de dégénérescence sarcomateuse.

La DF peut être isolée ou associée à des taches café-au-lait ou à une endocrinopathie, réalisant le Syndrome de McCune-Albright (SMA); la maladie peut alors être révélée, surtout chez l'enfant, par des anomalies endocriniennes en particulier chez la petite fille par une puberté précoce périphérique.

Tout ceci peut engendrer une altération de la qualité de vie des patients et notamment en cas d'atteinte osseuse des douleurs chroniques invalidantes, mais aussi une certaine note d'anxiété voire de véritables troubles anxio-dépressifs qu'il est nécessaire de mieux appréhender pour une meilleure prise en charge globale de la maladie.

Ces conséquences sur la vie familiale, sociale, et bien sûr professionnelle sont jusque-là très peu décrites dans la littérature.

La prise en charge des maladies rares est, en France, organisée en réseau à travers les centres de référence, les centres constitutifs et les centres de compétence à travers des consultations multidisciplinaires spécialisées au sein desquelles il existe clairement un déficit en psychologues, médecins réadaptateurs, et médecins spécialistes de la douleur.

## 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 Paris Cité visant à accélérer la recherche sur les maladies chroniques.

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

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)

### 3. Objectifs

La cohorte spécifique sur la Dysplasie Fibreuse –Syndrome de MacCune-Albright (DF-SMA) va permettre :

Décrire et suivre au cours du temps les patients rapportant une Dysplasie Fibreuse-Syndrome de MacCune-Albright (DF-SMA) :

- le retentissement socio-professionnel de la DF-SMA
- l'impact de la DF-SMA sur la qualité de vie
- la douleur vécue par les patients
- les symptômes perçus par les patients atteints de DF -SMA
- Evaluer les contraintes liées aux traitements

### Design

La cohorte ComPaRe Dysplasie Fibreuse (DF) et/ ou de syndrome de Mc Cune-Albright (SMA) est une e-cohorte prospective. L'inclusion des patients, le recueil de données et le suivi seront réalisés en ligne, via la plateforme Internet sécurisée de ComPaRe.

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

### **3.1. Patients participants**

Les critères d'éligibilité sont :

Participants adultes auto-rapportant une Dysplasie Fibreuse (DF) et/ ou un syndrome de Mc Cune-Albright (SMA)

### **3.2. Modalités de recrutement**

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

#### ***3.2.1. Recrutement via ComPaRe***

Tous les participants atteints de la maladie d'étude (selon les critères définis au point 5.1.1) déjà inclus dans ComPaRe au moment de la création de ComPaRe DF/SMA seront automatiquement intégrés dans la cohorte. Les patients s'inscrivant dans ComPaRe pour une autre maladie mais présentant également une DF ou un SMA seront également intégrés dans la cohorte.

#### ***3.2.2. Campagne de recrutement spécifique à la maladie DF/SMA***

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

- Invitation par les chercheurs/médecins/associations de patients impliqués dans le projet ;
- Affichage dans des services spécialisés où la maladie est prise en charge et sur le site internet du Centre de référence
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie.
- 

## **4. Données recueillies**

**En plus des données déjà recueillies dans ComPaRe dans le cadre du suivi général des patients, la cohorte ComPaRe DF-SMA collectera des données spécifiques à l'inclusion dans la cohorte puis tous les 6 mois.**

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

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

### Questionnaire initial

- Histoires de la maladie : premiers signes, etc.
- Prise en charge : suivi, spécialiste, etc.
- Diagnostic : examens réalisés, présence et type de mutation génétique
- Signes cliniques : lésions et atteintes associées
- Traitements médicamenteux
- Événements osseux
- Intensité des douleurs

#### 4.2. Suivi des participants dans la cohorte

Questionnaires de suivi	Schéma de collecte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge : suivi, spécialiste, etc.</li> <li>• Signes cliniques : lésions et atteintes associées</li> <li>• Traitements médicamenteux</li> <li>• Événements osseux</li> <li>• Intensité des douleurs</li> </ul>	<i>Tous les 6 mois</i>

Ces questionnaires de suivis seront conçus de telle sorte que le suivi régulier des patients prenne **au maximum 2h par an (100 questions maximum/an)**.

#### 4.3. Planning des questionnaires de la cohorte ComPaRe DF-SMA

M0	M6	M12
Questionnaire initial ComPaRe DF-SMA	Questionnaire de suivi ComPaRe DF-SMA	Questionnaire de suivi ComPaRe DF-SMA

#### 4.4. Outils de suivi de la cohorte

En plus des données extraites annuellement, le comité scientifique de la cohorte spécifique aura accès, régulièrement, **sur demande**, à des informations statistiques agrégées sur :

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

- Nombre de participants ayant répondu à tous les questionnaires de la cohorte au moment de l'extraction
- Age (Moyenne - SD) des participants
- Sexe
- Taux de réponse (Proportion de patients ayant répondu à tous les questionnaires de la cohorte / taille théorique de la population éligible à la cohorte dans ComPaRe)

## 5. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Biostatisticien(ne)s de l'équipe INSERM U 1033

### 5.1. Plan d'analyse des données prévu

Analyses descriptives des caractéristiques des participants de la cohorte

## 6. Gestion du projet

Cette cohorte spécifique sera pilotée par un **Comité scientifique spécifique (Comité de pilotage)** composé impérativement :

- d'un chercheur Responsable Scientifique de la cohorte spécifique
- de médecins et chercheurs spécialistes de la maladie
- d'au moins un patient

Le rôle de ce comité est de :

- Valider le choix du responsable principal du projet,
- Gérer le suivi de la cohorte,
- De définir et mettre en place les stratégies de recrutement des participants dans la cohorte spécifique
- Valider/tester les outils de recueil de données

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

- Proposer les éléments d’animation scientifique de la cohorte et aide à la réponse aux participants pour les questions se rapportant à la maladie.
- De superviser l’analyse des études menées à partir des données de la cohorte spécifique
- Valider les demandes d’accès à la cohorte pour:
  - o Les études nichées,
  - o L’accès aux données recueillies,
  - o L’aide au recrutement pour les études extérieures-

### **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.
- Le projet a reçu un avis favorable du CEREES (11 avril 2019).

### **Cette cohorte spécifique est couverte par ces autorisations.**

Toute information concernant les volontaires sera traitée de façon confidentielle.

#### **6.1. Gestionnaire de la recherche**

L’Assistance Publique – Hôpitaux de Paris sera le gestionnaire de la recherche. Le Département de la Recherche Clinique et de l’Innovation (DRCI) 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.

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

## **6.2. 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.

## **6.3. Qualification des intervenants**

Les membres de l'équipe porteuse du présent projet sont habilités à mener les tâches qui leur incombent, c'est-à-dire qu'ils disposent des compétences appropriées et documentées.

## **6.4. Protection des données**

L'Agence Technique Informatique de l'AP-HP (ATI) 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.

## **6.5. 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 parefeu.

## **6.6. 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.

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

- 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.

#### **6.7. 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.

#### **6.8. Destruction des données**

Les données des participants seront conservées pendant 20 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.

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

##### **6.9.1. 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.

##### **6.9.2. Consentement**

Les patients déjà inscrits dans ComPaRe auront préalablement signé le formulaire de consentement général et pourront participer à ce projet.

**Le consentement général couvre la participation à cette cohorte spécifique.**

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

Un consentement spécifique sera demandé aux patients pour donner accès à leur dossier médical hospitalier (compte-rendu d'hospitalisation, compte-rendu de consultation, imagerie médicale, résultats d'examen, ...);

#### **6.10. Publication et communications**

Les résultats des travaux réalisés à partir des données de la cohorte spécifique doivent être rendus publics (article scientifique, rapport, etc.). Dans le cas où ces travaux donnent lieu à une publication scientifique, un résumé « grand public » devra être réalisé. Il sera publié sur le site de ComPaRe et envoyé aux participants de l'étude.

**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 toutes publications.**

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 articles utilisant les données ComPaRe doivent être déterminés en accord avec les équipes impliquées l'organisation de la recherche et le recueil des données.

## **7. Bibliographie**

1. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med. 12 déc 1991;325(24):1688-95.
2. Riminucci M, Liu B, Corsi A, Shenker A, Spiegel AM, Robey PG, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. J Pathol. janv 1999;187(2):249-58.
3. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet J Rare Dis. 13 2019;14(1):139.

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024

4. Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. févr 2021;143:115784.
5. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis*. 24 mai 2012;7 Suppl 1:S3.
6. Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis*. 24 mai 2012;7 Suppl 1:S1.
7. Meier ME, Vágó E, Abrahamsen B, Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Rejnmark L, et al. Incidence and prevalence of fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome - a nationwide registry-based study in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 4 janv 2024;dgad744.
8. PNDS 2022 DF - [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3351116/fr/dysplasie-et-syndrome-de-mccune-albright](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351116/fr/dysplasie-et-syndrome-de-mccune-albright)

Template de protocole mis à jour le 22/07/2024