

ComPaRe

Protocole de recherche pour la cohorte ComPaRe DF-SMA

Sur le retentissement socio-professionnel de la maladie

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 FUNCK-BRENTANO Thomas	Autres chercheurs	Rhumatologue	APHP
Dr BRAC-DE-LA-PERRIERE Aude	Autres chercheurs	Endocrinologue	Hospices Civils de Lyon
Mme MERLE Blandine	Bio-statisticienne		INSERM
Mme GUYOT TARDY Françoise	Patiente		
Mme CRIAUD-CONETE Véronique	représentante d'une association de patients	Présidente ADF-OS	ADF-OS
Mme BAGOUET Flora	Cheffe de projet scientifique ComPaRe		Hospices Civils de Lyon
Mme TREHET-MANDEL Nadège	Cheffe de projet scientifique ComPaRe		Hospices Civils de Lyon

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

1. CONTEXTE SPECIFIQUE

La dysplasie fibreuse des os (DFO) est une maladie rare, génétique mais non héréditaire, caractérisée par des lésions osseuses multiples ou uniques pouvant se manifester par des douleurs ou des complications à type de fissures ou fractures ; parfois les symptômes sont très discrets voire inexistantes. Cette atteinte osseuse peut s'accompagner d'atteintes hormonales et/ou de taches café au lait constituant le syndrome de McCune Albright (SMA).

Les conséquences de la dysplasie fibreuse des os (DFO) et du syndrome de McCune-Albright (SMA) sur la vie familiale, sociale et professionnelle sont mal connues et peu documentées dans la littérature. Nous souhaitons donc étudier le lien entre les différentes caractéristiques de la DFO-SMA et l'activité professionnelle ainsi que la vie sociale. En particulier, nous nous intéressons à l'impact socio-professionnel de la DFO-SMA en relation avec :

- **Douleurs et fatigue** : Les douleurs chroniques dans les zones affectées, parfois résistantes aux antalgiques, et la fatigue peuvent réduire la capacité à travailler de manière continue et efficace.
- **Fractures et déformations** : Les fractures et les déformations peuvent limiter le type d'emploi accessible, en particulier pour les métiers nécessitant des efforts physiques importants. Elles peuvent nécessiter des adaptations de l'environnement de travail et des aides techniques.
- **Rendez-vous médicaux et traitements** : Les rendez-vous médicaux réguliers et les traitements peuvent entraîner des absences fréquentes au travail, constituant un défi pour maintenir un emploi stable.
- **Activités physiques** : Les limitations physiques peuvent restreindre la participation à certaines activités sociales et récréatives, réduisant ainsi les opportunités de socialisation.
- **Estime de soi et image corporelle** : Les déformations osseuses, et/ou la présence de tache café au lait, notamment au niveau du visage, peuvent affecter l'estime de soi et rendre les interactions sociales plus difficiles, entraînant des défis socio-professionnels.
- **Baisse de l'acuité visuelle** : dans de très rares cas de DFO cranio-faciale, la lésion peut comprimer les nerfs optiques, réduisant la vision et entraînant un retentissement sur les activités socio-professionnelles.

2. ComPaRe : COMMUNAUTE 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 Paris Cité 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.

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

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)

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

menées.

3. OBJECTIFS :

Evaluer le retentissement socio-professionnel de la Dysplasie Fibreuse des Os - Syndrome de MacCune-Albright (DFO-SMA), dans les formes monostotiques, avec le cas particulier des formes crânio-faciales, dans les formes polyostotiques et dans le syndrome de McCune-Albright.

4. DESIGN

Etude observationnelle transversale en ligne à partir des données de la Cohorte ComPaRe Dysplasie Fibreuse des os (DFO) et/ ou de syndrome de Mc Cune-Albright (SMA).

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Participants inscrits dans ComPaRe ayant auto-rapporté être atteint de Dysplasie Fibreuse des Os (DFO) et/ ou de syndrome de Mc Cune-Albright (SMA).

5. DONNEES RECUEILLIES

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Mois de mise en ligne	Nom du questionnaire
M0	Questionnaire DFO-SMA initial
M0.5	Vie avec la maladie et les symptômes MYMOP2
M1	Fardeau du traitement
M2	Niveau de vie (EPICES) + Retentissement professionnel (WPAI-GH) + Questionnaire spécifique retentissement socio-professionnel de la DFO-SMA
M4	Qualité de vie
M6	Activité physique + Questionnaire suivi DFO

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

M7	Moral
M9	Médicaments : vos habitudes
M14	EPICES + WPAI + Questionnaire spécifique retentissement socio-professionnel de la DFO-SMA
M26	EPICES + WPAI + Questionnaire spécifique retentissement socio-professionnel de la DFO-SMA

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 :

<input checked="" type="checkbox"/>	Données démographiques (Age, Sexe, statut marital, lieu d'habitat)
<input checked="" type="checkbox"/>	Niveau d'étude
<input checked="" type="checkbox"/>	Données socioprofessionnelle
<input checked="" type="checkbox"/>	Statut tabagique
<input checked="" type="checkbox"/>	Consommation d'alcool
<input checked="" type="checkbox"/>	Données anthropométriques
<input checked="" type="checkbox"/>	Handicaps
<input checked="" type="checkbox"/>	Autres maladies chroniques
<input checked="" type="checkbox"/>	Traitements pris par le patient
<input checked="" type="checkbox"/>	Fardeau du traitement (TBQ)
<input checked="" type="checkbox"/>	Observance aux traitements médicamenteux
<input checked="" type="checkbox"/>	Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)
<input checked="" type="checkbox"/>	Qualité de vie (EQ-5D)
<input checked="" type="checkbox"/>	Sévérité des symptômes (MYMOP2)
<input checked="" type="checkbox"/>	Qualité de sommeil (PSQI)
<input checked="" type="checkbox"/>	Activité physique (IPAQ)
<input checked="" type="checkbox"/>	Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

6. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Mme Blandine MERLE Ph.D, INSERM U1033, Pav. F Hôpital E. Herriot

6.1. Variables à but descriptif

Description des répondants avec :

- Age
- Sexe
- Situation familiale (marié, en concubinage...)
- Niveau d'études
- Handicaps
- Date du diagnostic
- Proportion de patients qui ont eu chacun des antécédents médicaux et chirurgicaux suivants : une ou plusieurs lésions de DFO, complication(s) osseuse(s) [fractures, boiterie, déformations], diabète phosphaté, myxome(s), complication(s) hormonale(s) [puberté précoce, hyperthyroïdie, hypercorticisme, autre], tâche café au lait, baisse de l'acuité visuelle, atteinte(s) digestive(s) [pancréas, foie], chirurgie(s) osseuse(s), chirurgie digestive
- Profession (en texte libre), qui seront reclassées manuellement selon la classification INSEE
 - Agriculteurs exploitants
 - Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
 - Cadres et professions intellectuelles supérieures
 - Professions Intermédiaires
 - Employés
 - Ouvriers
 - Retraités
 - Autres personnes sans activité professionnelle
- Situation principale par rapport à l'emploi lors de la réponse au dernier questionnaire. Cette variable est binaire entre les patients qui occupent un emploi OU sont en formation (stagiaire, apprenti...) VS autres catégories (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, retraité, au foyer, en invalidité).

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

- Traitements pris
- Sévérité des symptômes : échelle MYMOP2
- Fardeau du traitement : Treatment Burden Questionnaire (score allant de 0 (pas de fardeau) à 150 (fardeau maximal))
- Niveau de vie : Échelle EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) (score allant de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité). Le seuil de 30 est considéré comme le seuil de précarité selon EPICES.
- Retentissement professionnel (WPAI-GH)
- Retentissement socio-professionnel de la DFO-SMA
- Qualité de vie générale (échelle EQ-5D-5L & EQ-VAS)
- Moral, sommeil et fatigue
- Activité physique (IPAQ).

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

6.2. Critères d'évaluation

- **Situation principale par rapport à l'emploi** lors de la réponse au dernier questionnaire. Cette variable est binaire entre les patients qui occupent un emploi OU sont en formation (stagiaire, apprenti...) VS autres catégories (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, retraité, au foyer, en invalidité).
- **Productivité à l'emploi (volume horaire de travail effectué/ absences) et impact sur les activités**
- **Niveau socio-économique**, évalué par l'échelle EPICES. Le résultat est binaire entre les patients avec un score $0 >$ et ≤ 30
- **Perte d'emploi.** En excluant les patients à la retraite, on définit la perte d'emploi comme le fait de ne pas occuper d'emploi dans le dernier questionnaire (chômeur (indemnisé ou non), allocataire du RSA, au foyer, en invalidité) mais avoir déclaré avoir occupé un emploi auparavant. Etant donné que la date de la perte d'emploi est absente, une analyse de sensibilité peut être faite sur la population des patients ayant mis à jour leurs données professionnelles (mise à jour 1 fois par an).
- **Impact des problèmes de santé sur la productivité au travail et les activités quotidiennes**, évalué à l'aide du questionnaire WPAI. Les scores sont exprimés en pourcentages, où un score plus élevé indique un impact plus important.
- **Caractéristiques professionnelles, arrêts de travail, indemnités/allocations et satisfaction vis-à-vis du travail et de la carrière professionnelle :** Analyse qualitative et descriptive à partir du questionnaire Retentissement socio-professionnel de la DFO-SMA

6.3. Variables d'ajustement

Dans le modèle visant à étudier les facteurs influençant le statut professionnel (occupe un emploi ou pas) et le niveau économique (précaire ou pas)

- Age
- Sexe
- Niveau d'éducation (études supérieures vs. pas d'études supérieures)
- Activité physique
- Handicaps

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

- Fatigue
- Douleurs chroniques
- Forme monostotique vs forme polyostotique
- Localisation des lésions
- Présence de complication(s) osseuse(s) (0 vs ≥ 1) : fractures, chirurgies
- Présence de complication(s) hormonale(s) (0 vs ≥ 1)
- Présence de comorbidités (0 vs ≥ 1)

6.4. Plan d'analyse détaillé

Les analyses descriptives : moyenne (SD) pour les variables quantitatives ; nombre (proportion) pour les variables qualitatives.

L'association entre les critères d'évaluation et les caractéristiques des patients seront étudiées avec des régressions logistiques multivariées.

7. GESTION DU PROJET

Cette cohorte spécifique sera pilotée par un **Comité scientifique spécifique (Comité depilotage)** 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

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

- Rapporter de manière transparente l'ensemble des résultats du projet.

8. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

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).

8.1. Cette cohorte spécifique a obtenu les autorisations suivantes

Autorisation du conseil scientifique de la Cohorte ComPaRe DFO-SMA.
--

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 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 09/01/2025

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 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.

8.5. 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.

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 parefeu.

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).

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

- 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 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.

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.

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

8.10.2. 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.

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, ...);

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.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. 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.

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025

2. PNDS 2022 DF - https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351116/fr/dysplasie-et-syndrome-de-mccune-albright
3. Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. févr 2021;143:115784.
4. 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.
5. Johanna Benhamou , Deborah Gensburger , Claude Messiaen , Roland Chapurlat. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *J Bone Miner Res*. 2016 Dec;31(12):2167-2172. doi: 10.1002/jbmr.2894. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27340799 Free article.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

Template de protocole mis à jour le 09/01/2025