

**Protocole de recherche :**

**ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique**

**Adaptation de l'échelle de symptômes HPQ-28**

Responsable principal du projet

Nom	<a href="#">BERTOCCHIO</a>
Prénom	<a href="#">Jean-Philippe</a>
Affiliation(s)	<a href="#">AP-HP – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Service de Néphrologie</a>
Mail	<a href="mailto:Jean-philippe.bertocchio@aphp.fr">Jean-philippe.bertocchio@aphp.fr</a>
Téléphone	06 70 33 34 50

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
<a href="#">Mathieu MERCIER</a>	Patient (association)	<a href="#">Hypoparathyroïdisme France</a>
<a href="#">Natalie GROSSET</a>	Patient (association)	<a href="#">Hypoparathyroïdisme France</a>
<a href="#">Coralie SIDO</a>	Patient (hors association)	-
<a href="#">Jean-Philippe BERTOCCHIO</a>	Médecin	<a href="#">Service d'Endocrinologie – AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière</a>
<a href="#">Pascal HOUILLIER</a>	PU-PH	<a href="#">Centre de Référence des maladies rares du calcium et du phosphate – AP-HP HEGP Service de Physiologie rénale</a>
<a href="#">Peter KAMENICKY</a>	PU-PH	<a href="#">Centre de Référence des maladies rares du calcium et du phosphate – AP-HP Hôpital du Kremlin-Bicêtre, service d'endocrinologie</a>

Comité de pilotage

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Justine BACCHETTA	PU-PH	Service d'endocrinologie pédiatrique – Hospices Civiles de Lyon
Marie-Christine VANTYGHEM	PU-PH	Service d'Endocrinologie – CHU de Lille

## 1. Contexte spécifique

L'hypoparathyroïdie chronique est associée à une qualité de vie dégradée {Astor, 2016 #160} par rapport à la population générale. D'ailleurs, les dernières recommandations issues d'un consensus d'experts européens suggèrent de suivre régulièrement la qualité de vie des patients vivant avec une hypoparathyroïdie chronique {Bollerslev, 2021 #159}. Cet état des lieux a été réalisé en utilisant une échelle générique (SF-36) qui n'est pas spécifique à l'hypoparathyroïdie : il existe des spécificités de l'hypoparathyroïdie chronique (brouillard mental, paresthésies, crampes...) qui ne sont pas couvertes par les outils génériques et il existe donc un risque important de ne pas mesurer correctement tous les domaines en rapport avec l'impact de l'hypoparathyroïdie chronique sur la qualité de vie des patients. Récemment, un outil spécifique à l'hypoparathyroïdie (HPQ-28) a été développé {Wilde, 2020 #161} et validé {Stamm, 2022 #162} en anglais et en allemand. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'outil validé en français. Or, il est important d'adapter culturellement et linguistiquement le questionnaire dans la population cible {Guillemin, 1993 #163}. Cet outil permettra de mieux mesurer la qualité de vie des patients vivant avec une hypoparathyroïdie et ainsi de mieux prendre en charge l'ensemble de leurs symptômes en proposant notamment des traitements associés à une amélioration de leur qualité de vie {Tabacco, 2019 #164}.

## 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 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

Adapter en français l'échelle de symptômes « Hypoparathyroid Patient Questionnaire » HPQ28<sup>1</sup> chez les patients ayant une hypoparathyroïdie chronique

### 4. Design

L'adaptation de l'échelle HPQ28<sup>1</sup> en français, suit une méthode en plusieurs étapes<sup>2</sup> :

- 1) Traduction de l'échelle existante
- 2) Pré-test de l'instrument adapté
- 3) Evaluation des propriétés métrologiques de l'instrument adapté
  - a. Structure dimensionnelle
  - b. Validité de construit
  - c. Consistance Interne
  - d. Reproductibilité

#### 4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patients adultes ayant déclaré avoir une hypoparathyroïdie chronique

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

#### 4.2. Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés de deux manières différentes et complémentaires :

##### 4.2.1. 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.

#### **4.2.2. Campagne de recrutement spécifique à l'hypoparathyroïdie chronique**

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

- Invitation par les chercheurs impliqués dans le projet (cf. comité scientifique et comité de pilotage) ;
- Affichage dans les services spécialisés où la maladie est prise en charge ;
- Campagne média (médias sociaux et grand public) visant à sensibiliser les patients éligibles à rejoindre ComPaRe.
- Recrutement indirect via des associations de patients spécifiques à la maladie (Hypoparathyroïdisme France).

#### **4.3. Détails méthodologiques**

L'augmentation des symptômes de dépression et d'anxiété et la diminution de la qualité de vie (dimensions couvertes par l'échelle HPQ-28) ont déjà été démontrées dans des populations comparables dans d'autres études {Arlt, 2002 #39} réalisées dans d'autres pays {Astor, 2016 #166}{Sikjaer, 2016 #167}. Les symptômes cardiaques {Velayuthan, 2014 #168} et mentaux {Hadker, 2014 #169} ont aussi déjà été rapportés antérieurement.

##### **1) Traduction en français de l'échelle HPQ-28**

La traduction suivra une approche en plusieurs étapes : traduction directe, rétro-traduction, et harmonisation des traductions.

2 traductions seront réalisées indépendamment, puis il y aura une étape de rétro-traduction dans la langue originale avec 2 traducteurs qui retraduiront la version consensuelle. La rétro-traduction garantit que le contenu des éléments reste similaire après la traduction.

Implication du créateur original du PRO pour vérifier la conservation du sens.

##### **2) Pré-test de l'instrument adapté**

La version pré-finale de l'instrument sera testée sur un échantillon de 5 participants. L'échantillon sera défini pour inclure divers patients en termes d'âge, de sexe, de comorbidités, de durée de la maladie et de caractéristiques de la maladie : nous veillerons à ce que parmi les 5 participants, au moins 1 ait une cause autre que chirurgicale et que 1 à 2 soit un homme.

Le prétest évaluera la clarté et la faisabilité du questionnaire. Les répondants se verront poser 3 questions sur des échelles de Likert à 5 points :

- « Les questions ci-dessus étaient-elles faciles à comprendre ? »

- « Le sondage a-t-il été facile à remplir ? »
- « A-t-il été facile de choisir les réponses qui correspondaient le mieux à la façon dont vous vouliez répondre aux questions ? »

### **3) Evaluation des propriétés métrologiques de l'instrument obtenu sur un échantillon de patients**

L'outil préliminaire sera validé sur ComPaRe. Nous étudierons : a) la dimensionnalité de l'instrument b) sa validité de construit c) sa consistance interne et d) sa reproductibilité.

Les patients seront des adultes inclus dans la cohorte ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique. Nous estimons pouvoir inclure environ 300 patients dans l'étude de validation.

- a) L'échelle HPQ28 est constituée de 28 items répartis dans 5 domaines, ainsi nous étudierons la structure dimensionnelle de l'instrument obtenu à l'aide d'une analyse factorielle confirmatoire. A partir de l'analyse factorielle, nous déterminerons un score global de l'instrument résultant de la combinaison des scores des différents items. Nous utiliserons ce score pour évaluer la validité de construit de l'instrument.
- b) Pour évaluer la validité de construit, nous vérifierons 2 hypothèses prédéfinies :
  - Il existe une corrélation positive entre la sévérité des symptômes, mesurée avec le score MYMOP2 et le score HPQ28
  - Il existe une corrélation négative entre la qualité de vie des patients, mesurée avec le score EQ5D-5L et le score HPQ28
  - Il existe une corrélation négative entre la qualité de vie des patients, mesurée avec le score EQ5D-VAS et le score HPQ28
- c) Selon COSMIN, un PROM a une bonne consistance interne si la structure du PROM est unidimensionnelle ou adéquate (selon les critères ci-dessus) ET si le coefficient Alpha de Cronbach est  $\geq 0,70$  et  $\leq 0,95$
- d) La reproductibilité de l'instrument sera validée avec une méthode de test-retest. Les patients compléteront le questionnaire à deux reprises, espacées de 15 jours<sup>2</sup>. La reproductibilité sera évaluée à l'aide du coefficient de corrélation intraclasse pour la concordance. Selon COSMIN, la reproductibilité du PROM est jugée adéquate si le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) est  $\geq 0,70$ .

## 5. Données recueillies

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

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire HPQ 28 sur la fréquence et la gravité des symptômes les plus courants chez les patients atteints d'hypoparathyroïdie	Au lancement de l'étude, et 15 jours après

### 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)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Situation professionnelle actuelle (8 classes)	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 (champ texte)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Qualité de vie (EQ5D-5L)	Dernier suivi disponible
Qualité de vie (EQ5D-VAS)	Dernier suivi disponible
Sévérité des symptômes (MYMOP2)	Dernier suivi disponible

## 6. Gestion du projet

Cette cohorte spécifique sera pilotée par un **Comité scientifique spécifique et d'un 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 scientifique 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.

Le projet a reçu un avis favorable du CEREES (N° 99845) en date du 11/04/2019.

### **7.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes**

L'avis d'un Comité d'Ethique de la Recherche peut être demandé par un éditeur au moment de la publication
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **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. Wilde D, Wilken L, Stamm B, et al. The HPQ—Development and First Administration of a Questionnaire for Hypoparathyroid Patients. *JBMR Plus*. 2019;4(1):e10245. doi:10.1002/jbm4.10245
2. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
3. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res*. 2012;64(11):1699-1707. doi:10.1002/acr.21747