

ComPaRe

Protocole de recherche :

**Evaluer l'impact de l'hypoparathyroïdie sur les cycles
menstruels et les règles**

Responsable principal du projet

Nom	BERTOCCHIO
Prénom	Jean-Philippe
Affiliation(s)	AP-HP – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Service de Néphrologie
Mail	Jean-philippe.bertocchio@aphp.fr

Comité scientifique

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
Coralie SIDO	Patient (hors association)	-
Christelle NIDERCORN	Patient (association)	Hypoparathyroïdisme France
Delphine BESSONIES	Patient (association)	Hypoparathyroïdisme France
Pascal HOUILLIER	PU-PH	Centre de Référence des maladies rares du calcium et du phosphate – AP-HP HEGP Service de Physiologie rénale

1. Contexte spécifique

L'hypoparathyroïdie chronique est une maladie qui affecte majoritairement les femmes : près de 75% des cas rapportés sont des femmes dont la très grande majorité l'a découvert à l'âge adulte après une chirurgie du cou ¹. L'hypoparathyroïdie est associée à un cortège de symptômes importants ². Certains auteurs ont rapporté des variations de la calcémie avec les cycles menstruels ³ alors que certaines séries (dans des formes dites « idiopathiques ») n'ont pas rapporté ces variations mais ont tout de même rapporté des variations de symptômes ⁴. Récemment, des recommandations européennes ont soulevé l'importance du suivi pendant la grossesse ⁵ mais n'ont pas pu se prononcer sur les cycles menstruels, compte tenu du trop peu de données rapportées dans la littérature. Actuellement, il n'existe pas (ou peu) de données concernant :

- L'impact des cycles menstruels sur l'équilibre de l'hypoparathyroïdie
- L'impact de l'hypoparathyroïdie sur la régularité des cycles menstruels

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). ComPaRe est un projet porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université de 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.

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

Notre objectif principal est de décrire les relations entre cycles menstruels et hypoparathyroïdie chronique ; il est découpé en 2 objectifs distincts :

- Étudier l'impact des cycles menstruels sur l'équilibre de l'hypoparathyroïdie
- Étudier l'impact de l'hypoparathyroïdie sur la régularité des cycles menstruels

4. Design

Étude transversale

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Patientes adultes ayant déclaré avoir une hypoparathyroïdie chronique

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.

Chaque participant éligible à l'étude recevra un mail d'invitation avec des informations sur les objectifs de l'étude, les données recueillies et un lien vers le protocole détaillé. Ils confirment leur participation avec une unique question : « Voulez-vous participer à l'étude ? » (Oui/Non)

Les participants répondant « Non » ne participent pas à l'étude et ne reçoivent aucune information supplémentaire concernant cette étude.

4.3. Campagne de recrutement spécifique à cette étude

Une campagne de recrutement spécifique au projet sera 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 (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.*

4.4. Détails méthodologiques

Toutes les patientes incluses dans la cohorte seront invitées à répondre à un questionnaire unique en ligne, au sein de la plateforme ComPaRe. Elles devront :

- Décrire leurs cycles menstruels (en régularité et en abondance à partir d'un questionnaire précédemment validé dans la cohorte endométriose), de façon rétrospective, au cours de leur vie (par tranches de 5 à 10 ans)
- Décrire leur perception des changements éventuels autour de leurs cycles menstruels (texte libre et questionnaire ad hoc)
- Décrire leur perception des changements éventuels autour de leur ménopause (texte libre et questionnaire ad hoc), le cas échéant

A partir de données déjà collectées dans le cadre de la cohorte ComPaRe, nous pourrions étudier l'association entre la survenue de l'hypoparathyroïdie et les variations des cycles menstruels.

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Auto-questionnaire développé afin de mesurer : <ul style="list-style-type: none"> - La perception des changements des cycles menstruels dus à l'hypoparathyroïdie - L'historique de régularité des cycles menstruels - L'historique de l'intensité des règles pendant les cycles menstruels - La perception des changements du contrôle de l'hypoparathyroïdie pendant les cycles menstruels - Les modifications du traitement de l'hypoparathyroïdie pendant les cycles menstruels - La perception des changements du contrôle de l'hypoparathyroïdie autour de la ménopause 	Au lancement de l'étude

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 peuvent être utilisées :

Donnée requise	Moment de la collecte
Sexe (H,F)	A l'inclusion dans ComPaRe
Age (continue)	A 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
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
Santé des femmes : âge des premières règles, ménopause et contraception	3 mois après l'inclusion dans ComPaRe
Fardeau du traitement	Dernier suivi disponible

5.3. Données ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique utilisées

En plus des données spécifiques au projet, des données recueillies pour tous les patients, dans le cadre du suivi de ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique peuvent être utilisées :

Donnée requise	Moment de la collecte
Diagnostic (année, cause principale, etc.)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique
Traitements actuels de l'hypoparathyroïdie	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique
Cibles du traitement	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique
Suivi général de l'hypoparathyroïdie (examens, calcémie, etc.)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Hypoparathyroïdie chronique
HPQ 28 sur la fréquence et la gravité des symptômes les plus courants chez les patients atteints d'hypoparathyroïdie	Dernier suivi disponible
Suivi de la calcémie	Dernier suivi disponible

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de la cohorte sera réalisée par

Jean-Philippe Bertocchio, assisté des membres du comité scientifique (pour l'analyse des verbatims)

6.1. Variables à but descriptif

- la population sera décrite telle que précédemment {Bertocchio, 2022 #209} à savoir : âge, sexe, âge au moment du diagnostic de l'hypoparathyroïdie, ancienneté de la maladie, cause de la maladie, traitement reçu, sévérité de la maladie (évaluée par le score HPQ28){Wilde, 2020 #161}
- le nombre et les changements (augmentation, diminution, stabilisation) au cours de la vie dans la fréquence des cycles menstruels et l'intensité des règles
- l'évolution (augmenté, diminué, inchangé) du traitement au cours des cycles menstruels
- l'évolution du contrôle de l'hypoparathyroïdie (amélioré, dégradé, inchangé) au moment de la ménopause

6.2. Critères d'évaluation

Les critères principaux de jugement seront :

- le nombre de patientes qui rapportent un impact des cycles menstruels sur le contrôle de leur hypoparathyroïdie
- le nombre de patientes qui rapportent un impact de l'hypoparathyroïdie sur la fréquence et/ou l'intensité de leurs cycles menstruels

Les critères de jugement secondaires seront :

- le nombre de patientes qui rapportent un impact de la ménopause sur le contrôle de leur hypoparathyroïdie
- les dimensions (analyse qualitative et quantitative) issues des verbatims des patientes concernant l'association qu'elles rapportent entre leurs cycles menstruels et le contrôle de leur hypoparathyroïdie

6.3. Variables d'ajustement

Il n'est pas prévu de faire d'ajustement.

6.4. Sous-groupes prévus

- Formes chirurgicales vs. non-chirurgicales
- Hypoparathyroïdie survenue avant la ménarche vs. après la ménarche

6.5. Plan d'analyse détaillé

La population sera décrite par les variables démographiques (effectifs (%)) pour les variables catégorielles, moyenne \pm SD pour les variables continues).

Le critère principal de jugement sera évalué par le nombre de patientes rapportant un changement (amélioration ou aggravation) à quelque moment de leur vie que ce soit des cycles menstruels sur le contrôle de l'hypoparathyroïdie ou de l'hypoparathyroïdie sur la fréquence et/ou l'intensité de leurs cycles menstruels.

Les critères de jugement secondaires seront analysés par :

- Le critère de jugement principal découpé en sous-critère :
 - a. le nombre de patientes rapportant un changement (amélioration ou aggravation) à quelque moment de leur vie des cycles menstruels sur le contrôle de l'hypoparathyroïdie
 - b. le nombre de patientes rapportant un changement (amélioration ou aggravation) à quelque moment de leur vie de l'hypoparathyroïdie sur la fréquence et/ou l'intensité de leurs cycles menstruels
- le nombre de patientes rapportant un changement (amélioration ou aggravation) du contrôle de l'hypoparathyroïdie après leur ménopause
- les dimensions rapportées par les patients issues des questions ouvertes seront analysées selon la théorie ancrée : les dimensions seront décrites et regroupées en fonction du jugement des experts. Elles seront ensuite représentées sous la forme d'un dendrogramme.

7. Gestion du projet

Ce projet sera piloté par un **Comité scientifique spécifique (Comité de pilotage)** qui a pour rôle 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 et la suppression des données à la fin du projet
- Rapporter de manière transparente l’ensemble des résultats du projet.
- Rédiger un rapport final destiné aux personnes ayant participé

8. 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).

8.1. Ce projet spécifique est à obtenu les autorisations suivantes

NA

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 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.

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 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.

8.5. 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.

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 « firewall ».

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).

- Un nombre restreint de personnes habilitées (au sein de l'équipe ComPaRe) 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.
- 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 peuvent être conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche (i.e. fin du suivi du dernier participant recruté) ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles sont ensuite archivées, conformément à la loi Informatique, Fichiers et Libertés.

Le responsable de l'étude doit préciser les modalités de destruction des données une fois les analyses réalisées. A noter que les données de recherche utilisées seront archivées et disponibles au sein de la plateforme ComPaRe.

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.

8.10.2. Consentement

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

Dans le cadre de cette étude, une nouvelle collecte de données est prévue par le biais d'un ou plusieurs questionnaires en ligne. Les personnes inscrites sur ComPaRe seront invitées à participer et pourront accepter ou décliner l'invitation et ne pas être contactées de nouveau pour cette étude. Au moment de ce choix, les participants seront informés de l'identité du

responsable de l'étude, des objectifs de l'étude, et des types de données recueillies dans le(s) questionnaire(s).

8.11. Publication et communications

Les résultats des travaux réalisés à partir des données de la cohorte ComPaRe doivent être rendus publics, si possible sous la forme de publications scientifiques.

La rédaction d'un rapport final à destination des personnes ayant participé doit être envoyée à l'équipe ComPaRe, une fois les analyses finalisées.

La mention que la recherche a été réalisée dans le cadre de la cohorte ComPaRe doit être faite dans toute les publications ou communications scientifiques. Ceci est généralement réalisé dans la partie méthodes (par exemple : « sources des données). **Le mot « ComPaRe » doit figurer autant que possible dans le titre de toute publication.**

De même, le financement initial de la cohorte par le Centre d'Epidémiologie clinique de l'Hôtel Dieu, l'AP-HP et l'Université Paris Cité devra être mentionné dans chaque 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

Les membres de l'équipe ComPaRe pourront être considérés comme co-auteurs, en fonction de leur implication dans les projets, selon les règles ICMJE. (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>).

Le responsable d'un projet de recherche est tenu de communiquer à l'équipe ComPaRe une copie des manuscrits avant soumission pour publication. Il s'engage à prendre en compte les éventuelles modifications suggérées par l'équipe ComPaRe.

9. Bibliographie

1. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *The New England journal of medicine*. 2019;380(18):1738-1747.
2. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(6):2273-2283.
3. Mallette LE. Case report: hypoparathyroidism with menses-associated hypocalcemia. *Am J Med Sci*. 1992;304(1):32-37.
4. Saha S, Goswami R. Menstruation associated hypocalcemic symptoms and serum calcium in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:28.
5. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2021.