RESUME CCTIRS:

VERSION N°1.0 of 20/mai/2016

Les patients atteints de mucopolysaccharidoses en France à l'ère des traitements spécifiques

RaDiCo-MPS

N° GESTIONNAIRE	N° CPP IDF 1	N° MESR
C16-53	14293	DC-2015-2482

1. *Etat de la question et objectif de la recherche*

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomale causées par l'accumulation de glycosaminoglycanes (GAG). Les MPS sont rares avec une incidence globale de 1:25 0000 à 1:30 000 naissances. La transmission est autosomique récessive à l'exception de la MPS II qui est liée à l'X. Les gènes responsables pour les 11 déficits enzymatiques correspondant aux 7 sous-types cliniques (MPS I-IV, VI et IX) ont été identifiés. Les personnes atteintes de la maladie d'Austin sont également concernées. Les MPS sont des maladies chroniques, progressives et multiviscérales dont les symptômes peuvent débuter dès la petite enfance. Des complications neurologiques peuvent survenir dans plusieurs MPS. Les méthodes diagnostiques incluent le dosage des GAG urinaires et des activités enzymatiques, et l'analyse moléculaire.

L'objectif principal est de constituer une collecte de données prospective, avec des données phénotypiques détaillées d'une cohorte française de patients atteints de MPS ou de la maladie d'Austin, afin de comprendre l'épidémiologie et l'histoire naturelle, d'améliorer la prise en charge et connaître l'impact socio-économique et améliorer ainsi l'organisation des soins. Des données génétiques et des biomarqueurs permettront d'établir des corrélations génotype/ phénotype et prédire le pronostic. L'un des objectifs concernant les traitements actuels, essentiellement des thérapies enzymatiques, est d'évaluer leur efficacité ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients.

Ce projet implique la filière des centres des Maladies Héréditaires du Métabolisme français (G2M) et l'association de familles et patients concernés.

2. *Population concernée*

Les patients concernés sont les patients ayant un diagnostic confirmé de MPS ou maladie d'Austin. Selon les données historiques des laboratoires de diagnostic français, 950 patients atteints de MPS ont été diagnostiqués en France entre 1973 et 2013. Il est estimé que la moitié de ces patients sont encore en vie. L'étude sera proposée aux patients prévalents toujours en vie et aux patients incidents (1:25 0000 à 1:30 000 naissances). Les données médicales rétrospectives des patients MPS décédés seront également recueillies lorsqu'elles sont disponibles, car elles sont cruciales pour répondre à l'objectif principal de l'étude, notamment pour l'évaluation de l'espérance de vie.

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale multicentrique nationale rétrospective et prospective, permettant la collecte de données cliniques homogènes pour les patients atteints de MPS ou de la maladie d'Austin, qui sera associée à des collections biologiques (urine et plasma).
Ces échantillons seront récupérés à l'inclusion puis une fois par an pour les patients traités. Ces échantillons seront stockés sur la Plateforme de Ressources Biologiques de l'hôpital Necker, 75015 Paris ou sur le Centre de Ressources Biologiques des Hospices Civils de Lyon selon les centres recruteurs.

4. Origine et nature des données nominatives recueillies. Justification du recours à celles-ci

Aucune donnée nominative ne sera enregistrée dans la base de données RaDiCo-MPS. Les informations relatives aux patients sont saisies sous une forme indirectement nominative comparable à celle utilisée dans le cadre des essais thérapeutiques et conformes aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ».
Seules les personnes autorisées connaîtront la correspondance entre le numéro attribué au patient et l'identité du patient.

Les données prospectives seront collectées lors des visites régulières du patient dans le cadre de sa prise en charge habituelle et enregistrées dans le cahier d'observation électronique de l'étude. Les données rétrospectives seront collectées à l'inclusion ou dans des bases de données existantes le cas échéant ; les données issues de base pré-existantes seront intégrées sous forme dé-identifiées vers la base de l'étude.

5. Mode de circulation des données

Un même e-CRF (électronique – Case Report Form, REDCap), accessible par connexion internet, sera utilisé pour cette étude par tous les centres participants. Il permet la collecte de données cliniques, de qualité de vie et médico-sociales ainsi que leur validation en temps réel (module complet de monitoring et de data management) et leur exploitation. L'e-CRF est en conformité avec les normes et recommandations suivantes: FDA 21 CFR Part 11, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques Epidémiologiques et l'ICH Q6. Les données saisies par le médecin ou le patient dans la base de données adossée à l'e-CRF sont sécurisées (l'accès aux serveurs est sécurisé par un identifiant et un mot de

passe, et les informations sont cryptées et uniques à chaque instant ; divers niveaux d'accès sont proposés selon le rôle dans l'étude). L'e-CRF est conforme aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ». Les données sont conservées sur un serveur informatique sécurisé et agrée HADS (Hébergement Agréé Données de Santé). A la fin de l'étude, la base de données sera extraite et importée dans un logiciel d'analyses statistiques (R ou équivalent). Toutes publications ou communications des résultats ne feront état que de données statistiques agrégées strictement anonymes.
Les données des bases préexistantes seront importées dans la base RaDiCo-MPS sous la forme codée utilisée dans la base RaDiCo-MPS.

Les patients rempliront les auto-questionnaires de chez eux ou lors de leurs consultations de suivi habituel en se connectant à une interface sécurisée et confidentielle pour accéder aux formulaires. Les données seront directement intégrées dans la base de données RaDiCo-MPS.

Toutes les données recueillies dans la base seront rendues confidentielles et seulement identifiées par un code se composant de l'acronyme de la cohorte suivi d'un numéro spécifique au centre l'ayant inclus et d'un numéro correspondant à son ordre d'inclusion. Seule l'équipe médicale en charge du suivi du patient aura accès à la table de correspondance qui fait le lien entre le code qui lui a été attribué et son identité.

Les données seront également associées à l'Identifiant Maladies Rares développé par la BNDMR qui se compose de 20 caractères générés par un algorithme à partir des nom, prénom, date de naissance et sexe, afin de s'inscrire dans le cahier des charges du soin national de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

La durée prévue de l'étude, analyse des données incluse, est d'environ 8 ans (2 ans d'inclusion et 5 ans de suivi, auxquels s'ajoutent les étapes pour le data-management et les analyses statistiques).
Les centres participants informeront chaque patient et obtiendront leur consentement avant de les inclure dans l'étude et de commencer la collecte de leurs données.
Les données médicales prospectives seront recueillies au moins une fois par an et plus si possible en fonction du suivi habituel du patient par le centre l'ayant inclus dans l'e-CRF de l'étude.

Le patient remplira une fois par an un auto-questionnaire lors de ses consultations de suivi habituel ou en se connectant à une interface sécurisée.

7. Méthode d'analyse des données

Toutes les analyses seront effectuées à la fin de la période de suivi de 5 ans du le dernier patient inclus par l'UMR S 933-RaDiCo et en collaboration avec le comité scientifique de la cohorte avec le logiciel de statistique R ou un équivalent.

<u>Pour l'objectif primaire :</u>

Une analyse statistique descriptive prenant en compte tous les patients inclus sera réalisée. Des méthodes graphiques adéquates seront sélectionnées pour identifier les informations statistiques pertinentes. Pour les caractéristiques qualitatives de la cohorte, les moyennes seront calculées avec leur intervalle de confiance et pour les caractéristiques quantitatives les moyennes avec écart-types seront déterminées. Les analyses seront faites sur toute la durée de l'étude, ainsi qu'à chaque visite si nécessaire.
Puis des méthodes d'analyses multivariées descriptives seront utilisées pour identifier des profils spécifiques de patients. Des tests de comparaison appropriés seront alors effectués.
Des courbes de survies seront établies pour les évènements pertinents selon la méthode de Kaplan Meier.

Pour les objectifs secondaires :
Des méthodes d'analyses multivariées descriptives seront utilisées pour identifier des profils spécifiques de patient. Des tests de comparaison appropriés seront alors effectués.
Des courbes de survies seront établies pour les évènements pertinents selon la méthode de Kaplan Meier.

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de la puissance

Compte-tenu du contexte (maladie rare), et du peu de données disponibles permettant d'établir des hypothèses statistiques, le calcul de puissance et le nombre de patients « nécessaire » pour cette étude ne peut être calculé. L'ensemble des patients disponibles et acceptant de participer à l'étude sera inclus.
Le nombre de patients connus atteint de MPS ou de la maladie d'Austin étant évalué à 1000 (décédés inclus) et le nombre estimé de patients incidents sur 2 ans étant de 60 (30 nouveaux cas par an), il est attendu un minimum de 1000 patients inclus dans l'étude.