
Hyperparathyroïdie primaire de l'enfant en France : aspects diagnostiques et étiologiques, suivi sur 4 ans

PROTOCOLE DE RECHERCHE SUR DONNEES

Version n°01 du 13/11/17

Gestionnaire :

CHU de LIMOGES
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Personne qui dirige et surveille la recherche :

Pr LIENHARDT
Service de Pédiatrie
CHU de Limoges, hôpital mère enfant
8 Avenue Dominique LARREY
87042 Limoges Cedex

**Centre de référence référence des maladies du métabolisme du calcium et du phosphate , géré
par le Professeur Agnès Linglart à l'hôpital Bicêtre (Hôpitaux universitaires Paris-Sud) pour la
partie pédiatrique :**

- Validation du protocole
- Réseau de recrutement des patients
- Soutien au recueil des données

**Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017
du protocole-type du GIRCI SOHO**

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1.0	13/11/2017	Version initiale

SOMMAIRE

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
RESUME DE LA RECHERCHE	6
ABSTRACT	7
1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	8
1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	8
1.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE	8
1.3. RETOMBEES ATTENDUES	8
2. OBJECTIFS	9
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL	9
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	9
3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	9
4. CRITERES D'ÉLIGIBILITE	10
4.1. CRITERES D'INCLUSION	10
4.2. CRITERES DE NON INCLUSION	10
4.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT	10
5. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	11
5.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	11
5.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT	11
5.3. INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES	11
6. ASPECTS STATISTIQUES	11
6.1. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	11
7. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	12
7.1. ACCES AUX DONNEES	12
7.2. DONNEES SOURCES	12
7.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	12
8. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	13
8.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	13
8.2. GESTION DES DONNEES	13
8.3. AUDIT ET INSPECTION	14
9. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	15
9.1. CONFORMITE AUX TEXTES DE REFERENCE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
9.2. MODIFICATIONS AU PROTOCOLE	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
10. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	16
10.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	16
10.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS	16
10.3. CESSIION DES DONNEES	16
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	17

LISTE DES ABREVIATIONS :

HPT HYPERPARATHYROIDIE

RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	<i>CHU de LIMOGES 2 Avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex</i>
PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE	<i>Pr LIENHARDT Service de Pédiatrie CHU de Limoges, hôpital mère enfant 8 Avenue Dominique LARREY 87042 Limoges Cedex</i>
TITRE	<i>Hyperparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et étiologiques</i>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<i>L'hyperparathyroïdie est une maladie rare chez l'enfant mais pouvant être grave. Depuis 1998 seulement 5 études de 20-52 patients reprenaient une cohorte centrée sur la prise en charge ORL. Depuis 20 ans, les progrès génétiques ont identifiés de nombreux gènes non rapportés par les études les plus larges déjà ancienne.</i>
OBJECTIFS	<i>Objectif principal : profil épidémiologique de l'hyperparathyroïdie primaire de l'enfant notamment en termes d'étiologie. Objectifs secondaires : caractérisation des maladies auto-immunes associées, maladies chroniques associées ; identification des critères de gravité de l'hyperparathyroïdie primaire de l'enfant ; caractérisation de l'évolution et des complications</i>
SCHEMA DE LA RECHERCHE	<i>Etude de recueil des données rétrospective et prospective</i>
CRITERES D'INCLUSION	<i>Tout patient âgé de moins de 18 ans avec diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire de 1998 à 2018 en France. Non opposition recueilli</i>
CRITERES DE NON INCLUSION	<i>Représentant légal ou patient refusant de participer à l'étude</i>
TAILLE D'ETUDE	<i>Entre 50-100 patients</i>
DUREE DE LA RECHERCHE	<i>- Durée de la période d'inclusion : de 2018 à 2022 - Durée de suivi par participant : 4 ans - Durée totale de la recherche : 4 ans</i>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<i>Etude de variables quantitatives qui seront comparées par un test de Mann-Whitney ou du test de Kruskal-Wallis , seuil de significativité de 5%</i>
RETOMBES ATTENDUES	<i>Démonstration du caractère génétique de l'hyperparathyroïdie de l'enfant et de la nécessité d'un diagnostic et d'une enquête génétique Mise au point d'un score de gravité clinique. Permettre la mise en place d'un réseau national, pour aider à la prise en charge et orienter les praticiens sur les complications et les pathologies associés à dépister dans le cadre d'une découverte d'hyperparathyroïdie primaire..</i>

ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the *date* under the n° *numéro*.

Hyperparathyroidism of the child and infant in France: diagnostic and etiological aspects, 4 years of follow up.

Limoges University Hospital Center is the sponsor of this research.

- **Brief summary :** *Hyperparathyroidism is a rare disease of the child but can be serious. For 20 years genetic progress is important and not taken into account in studies already old in France. We propose a current French multicentric assessment of hyperparathyroidism in children to measure its current incidence and stratify .*
- **Detailed description :** *Hyperparathyroidism is typically characterized by hypercalcemia more or less symptomatic, hypophosphatemia and elevation of parathyroid hormone (PTH) inadequate for elevated serum calcium (1). In the pediatric population, primary hyperparathyroidism is a rare disease. Moreover, the pediatric series described in the literature are few in number: 5 studies of 20 to 52 patients since 1998, most often reporting the management of otorhinolaryngology with focus on imaging during the etiological diagnosis of this hyperparathyroidism (4-8). For 20 years, genetic progress has identified many genes involved in primary hyperparathyroidism with or without presence of parathyroid adenoma (CaSR, GNA11, AP2S1, NEMs, HRPT2, GCMB ...). The two largest studies do not report these genetic etiologies because they are already old (4-5).*
- **Primary outcome:** *Epidemiological profile of primary hyperparathyroidism in children and infant, particularly in terms of etiology*
- **Secondary outcomes:** *incidence of associated autoimmune disease, associated chronic disease; incidence of complication, natural evolution of the diseases.*
 - **Study design :** *Prospective multicenter epidemiological study.*
- **Eligibility criteria:**
 - inclusion criteria: *Any patient under the age of 18 with diagnosis of primary hyperparathyroidism from 1998 to 2018 in France.*
 - exclusion criteria: *Refusal of legal representative or patient to participate in the study.*
- **Number of subjects :** *between 50-100*
 - **Statistical analysis :** *Study of quantitative variables to be compared by Mann-Whitney test or Kruskal-Wallis test, significance threshold of 5%*
 - **Conditions :** *Hyperparathyroidism, Primary*
- **Key-words :** *Hyperparathyroidism, hypercalcemia, etiology, cohort*

1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

L'hyperparathyroïdie est classiquement caractérisée par une hypercalcémie plus ou moins symptomatique, une hypophosphatémie et une élévation de la parathormone (PTH) inadaptée à la calcémie élevée. Elle peut être primaire avec une sécrétion autonome des glandes parathyroïdiennes, secondaire suite à un stimulus chronique (insuffisance rénale, carence en vitamine D et autres) ou tertiaire avec autonomisation de l'hyperparathyroïdie secondaire par adénome parathyroïdien (1).

Dans la population adulte, l'hyperparathyroïdie primaire est la première étiologie des hypercalcémies (2-3). Dans la population pédiatrique, l'hyperparathyroïdie primaire est une maladie rare. Du reste, les séries pédiatriques décrites dans la littérature sont peu nombreuses : 5 études de 20 à 52 patients depuis 1998, rapportant le plus souvent la prise en charge ORL avec focalisation sur l'imagerie lors du diagnostic étiologique de cette hyperparathyroïdie (4-8). Depuis 20 ans, les progrès génétiques ont identifiés de nombreux gènes impliqués dans l'hyperparathyroïdie primaire avec ou sans présence d'adénome parathyroïdien (CaSR, GNA11, AP2S1, NEMs, HRPT2, GCMB...). Les deux études les plus larges ne rapportent pas ces étiologies génétiques car elles sont déjà anciennes (4-5).

1.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE

Une étude épidémiologique sur les 20 dernières années centrées notamment sur les étiologies et les pathologies associées auto-immune ou chronique nous semble intéressante pour actualiser et améliorer nos pratiques, orienter le suivi et la recherche génétique.

1.3. RETOMBÉES ATTENDUES

Démonstration du caractère génétique de l'hyperparathyroïdie de l'enfant et de la nécessité d'un diagnostic et d'une enquête génétique

Mise au point d'un score de gravité clinique.

Permettre la mise en place d'un réseau national, pour aider à la prise en charge et orienter les praticiens sur les complications et les pathologies associées à dépister dans le cadre d'une découverte d'hyperparathyroïdie.

2. OBJECTIFS

2.1. OBJECTIF PRINCIPAL

Profil épidémiologique de l'hyperparathyroïdie primaire de l'enfant notamment en termes d'étiologie.

2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

-caractérisation des maladies auto-immunes associées, maladies chroniques associées ; identification des critères de gravité de l'hyperparathyroïdie primaire de l'enfant ; caractérisation de l'évolution et des complications

3. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Etude de recueil des données rétrospective et prospective française multicentrique, un seul opérateur.

4. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

4.1. CRITERES D'INCLUSION

Tout patient âgé de moins de 18 ans avec diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire de 1998 à 2018 en France. Non opposition à l'étude.

4.2. CRITERES DE NON INCLUSION

Représentant légal ou patient refusant de participer à l'étude

4.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT

Un consentement individuel sera remis à chaque patient lors d'une consultation ou d'une hospitalisation dans leur centre de références ou de compétences du calcium.

Les centres de références du calcium sont :

- Le Professeur Agnès Linglart à l'hôpital Bicêtre (Hôpitaux universitaires Paris-Sud) pour la partie pédiatrique,
- Le Docteur Karine Briot à l'hôpital Cochin (Hôpitaux universitaires Paris-Centre) pour la partie adulte,

Les centres de compétences listés sur ce site : <https://maladiesrares-calcium-phosphore.com/centres-de-competence/>

5. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

5.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Pour une recherche prospective

- Durée de la période d'inclusion : janvier 2018 à 2022
- Durée de suivi par participant : 4 ans
- Durée totale de la recherche : 4 ans

Indiquer le mois/trimestre/semestre de l'année où il est prévu que la recherche débute.

5.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

Sexe, âge au diagnostic, symptômes au diagnostic, mode de découverte (complications, dépistage, enquête familiale), diagnostic génétique, prise en charge (médicale, opératoire, délai avant l'opération), complications en lien avec la prise en charge de l'hyperparathyroïdie (complications post opératoires, effets indésirables liés au médicament), maladie chronique ou tumoral associée au moment du diagnostic.

Toutes les données seront anonymisées.

5.3. INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

Le médecin propose *au patient/aux titulaires de l'autorité parentale/au représentant légal* de participer à cette recherche et l'informe :

- de l'objectif,
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Le médecin/personne qualifiée vérifie également les critères d'éligibilité. Si la personne est d'accord pour participer, il donne oralement son accord. Dans le cas où l'accord de participation est recueilli auprès du représentant, le patient sera informé dès que possible et son accord de participation lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche et pour l'utilisation des données qui le concernent et qui sont recueillies dans le cadre de cette recherche. Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

6. ASPECTS STATISTIQUES

6.1. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Les variables quantitatives seront présentées à l'aide de la moyenne, écart-type, minimum, maximum ou médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectifs et de pourcentages.

Les variables quantitatives seront comparées par un test de Mann-Whitney ou du test de Kruskal-Wallis lorsque le nombre de groupes était supérieur à 2.

Un seuil de significativité à 5% a été retenu.

Les données seront analysées à l'aide du logiciel Excel ainsi que du logiciel Epi Info.

7. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

7.1. ACCES AUX DONNEES

L'acceptation de la participation au protocole implique que les personnes qui réalisent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

7.2. DONNEES SOURCES

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources (dossier médical, original de résultat biologique, imagerie).

7.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Codifications par initiales.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée de l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

8. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

PRENDRE CONTACT AVEC LE PROMOTEUR POUR AIDE A LA REDACTION DE CE CHAPITRE

8.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données seront recueillies sous un format informatique.

8.2. GESTION DES DONNEES

Création de la base de données :

La base de données spécifique au présent protocole sera créée par le Cebimer du CHU de Limoges à partir du logiciel Ennov Clinical de la société Ennov (www.ennov.com), et plus particulièrement du module CSDesigner.

Ennov Clinical est un logiciel de gestion de bases de données cliniques, utilisant une base de données ORACLE. Le design et l'apparence de la base seront inchangés par rapport au CRF, les fenêtres de saisie étant des images des pages du CRF.

La base de données est hébergée sur le serveur dédié au Cebimer au CHU de Limoges dans les locaux sécurisé de la DSI.

Les données saisies sont sauvegardées en temps réel. Une sauvegarde quotidiennement de la base de données est effectuée selon la procédure interne mise en place à la DTSI.

Saisie des données :

<si e-CRF>

Les données seront saisies online (via internet) après s'être connecté à la base de données en suivant le lien <https://ufrcb.chu-limoges.fr/> avec un nom d'utilisateur et un mot de passe spécifique à chaque utilisateur, et lui donnant certains droits de visualisation et de modification suivant son profil pour l'étude concernée.

CSOnline, module de saisie en ligne des données est intégré à Ennov Clinical. La saisie se fait en mode SSL (sécurisé) jusqu'à 128 bits, directement par un navigateur Internet (ex : Internet Explorer®), les données transmises étant cryptées. L'historique de chaque donnée (avec l'ensemble des modifications, le nom de l'utilisateur et la date de modification) peut être visualisée (AuditTrail).

Le logiciel Ennov Clinical respecte la norme 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés. Les données peuvent être imprimées et verrouillées à tout moment, suivant les droits de l'utilisateur.

En concertation avec l'investigateur des tableaux de suivi des patients de chaque centre peuvent être mis à disposition des investigateurs et être accessibles via CSExportOnline qui est un module accessible directement depuis CSOnline. Ces tables sont mises à disposition et permettront des tris mais ne devront en aucun cas être exploitées par les investigateurs en dehors du cadre défini au protocole (éventuelles analyses intermédiaire, analyse finale).

Les données seront saisies via le module CSEntry après s'être connecté à la base de données avec un nom d'utilisateur et un mot de passe spécifique à chaque utilisateur, et lui donnant certains droits de visualisation et de modification suivant son profil pour l'étude concernée.

L'historique de chaque donnée (avec l'ensemble des modifications, le nom de l'utilisateur et la date de modification) peut être visualisée (AuditTrail).

Le logiciel Ennov Clinical respecte la norme 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés. Les données peuvent être imprimées et verrouillées à tout moment, suivant les droits de l'utilisateur.

</si CRF papier >

Export des données :

Une fois saisies, les données peuvent être exportées au format SAS, SPSS, EXCEL, TXT et XML, soit une fois l'ensemble des données nettoyées ou lors de rapport intermédiaires et ce au moyen du module CSExport de Ennov Clinical.

Les exports pour rapport intermédiaires sont soumis à certaines règles et décharges dans le cas d'utilisation des données pour lesquelles l'étape de validation des données n'a pu avoir lieu.

8.3. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données s

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

9. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et la(les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec les dispositions de la loi de santé publique n° n°2004-806 du 9 Août 2004 et de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, la décision fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité d'éthique du CHU de Limoges en date du 30/01/18

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU de limoges dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-003). Le CHU de Limoges a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence » en date du 21/09/16

10. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

10.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par l'interne EL ALLALI Yasmine. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de toutes les personnes ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

10.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS

A leur demande, les participants à la recherche sont informés des résultats globaux de celle-ci.

10.3. CESSION DES DONNEES

Le recueil et la gestion des données sont assurés par le CHU de LIMOGES. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- J-L Wémeau , *le point sur l'hyperparathyroïdie J radiol 2009 ;90 :392-6*
- 2- N.Boussetta , *hypercalcémie chez le sujet âgé : profil clinique et étiologique : à propos de 47 cas La Revue de Médecine Interne, volume 35 supplément 2 décembre 2014 page A179*
- 3- M.H. Vieillard, *hypercalcémie de l'adulte Appareil locomoteur Doi : 10.1016/S0246-0521(09)44926-X*
- 4- Kollars J , *primary hyperparathyroidism in pediatric patients Pediatrics 2005 Apr;115(4):974-80*
- 5- Mallet E, *primary hyperparathyroidism in neonates and childhood The French experience (1984-2004) Hum Res 2008;69(3):180-8 doi: 10.1159/000112592. Epub 2008 Jan 8.*
- 6- Durkin ET, *what is the optimal treatment for children with primary hyperparathyroidism, J Pediatr Surg 2010 Jun;45(6):1142-6 doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.074.*
- 7- Hsu SC, *primary hyperparathyroidism in children and adolescents : the Johns Hopkins children's center experience 1984-2001 J Bone Miner Res. 2002 Nov;17 Suppl 2:N44-50.*
- 8- Loh KC, *clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults, Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Apr;48(4):435-43.*