

1) RESUME DU PROTOCOLE

OBSERVATOIRE DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES ET DES LEUCEMIES SECONDAIRES CHIMIO- ET RADIO-INDUITES DES CENTRES DU GFM	
Type de Registre	Registre longitudinal national réalisé auprès des centres du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
Objectif principal	Etudier une cohorte de patients atteints d'un syndrome myélodysplasique dans leurs caractéristiques cliniques et évolutives
Population concernée	Tous les patients de plus de 18 ans présentant un syndrome myélodysplasique ou une leucémie secondaire chimio- et/ou radio-induite
Données recueillies	<ul style="list-style-type: none">➤ Données socio-démographiques du patient➤ Antécédents : cancer, exposition professionnelle, familial.➤ Diagnostic : signes cliniques, hémogramme, dosage biologique, myélogramme, biopsie médullaire, caryotype, matériels congelés, scores IPSS et IPSS-R, mutations somatiques.➤ Suivi : traitements reçus (type et réponse), évolution de la maladie, suivi biologique, décès
Réglementaire	Soumissions CCTIRS et CNIL INDS

2) ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIF DU REGISTRE

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections qui touchent essentiellement le sujet âgé.

Elles représentent un ensemble de pathologies se définissant par des anomalies de taille ou de structure des cellules hématopoïétiques. Leur évolution est variable dans le temps mais elle va évoluer, soit vers une insuffisance médullaire, soit vers une leucémie aiguë.

De nombreux facteurs sont associés à une évolution péjorative des SMD.

Les plus importants sont un chiffre élevé de blastes médullaires, des anomalies cytogénétiques ou le nombre de cytopénies périphériques, et enfin la présence de mutations dans les cellules médullaires.

D'autres facteurs interviennent comme le nombre de transfusions, la présence d'anomalies moléculaires et celles-ci sont différentes des anomalies retrouvées dans les leucémies aiguës myéloïdes. Les plus fréquentes sont des anomalies de TET2 ou des mutations Ras, plus rarement des anomalies de type EVI 1 ou MLL sont retrouvées. Dans ces anomalies, on distingue des anomalies présentes dès le diagnostic et qui vont donner un profil évolutif à la maladie et d'autres qui vont apparaître au cours de l'évolution qui traduisent une instabilité chromosomique, source d'événements péjoratifs. Des facteurs inhérents aux patients interviennent également comme la présence de co-morbidités. De même, la présence d'une myélofibrose médullaire est un facteur de mauvais pronostic. D'autres facteurs biologiques comme le taux des LDH et la présence de blastes circulants représentent des formes d'évolution péjorative. Ainsi, sous des termes génériques comme les syndromes myélodysplasiques sont en fait regroupées des identités pathologiques dont la présentation et l'évolution sont très variables.

Ces facteurs sont souvent regroupés sous forme de scores pronostique

Un certain nombre de scores sont disponibles permettant de prédire l'évolution des SMD et le plus utilisé est le score IPSS révisé associant le nombre de cytopénies, le nombre d'anomalies cytogénétiques et le pourcentage de blastes. Il faut y ajouter la valeur pronostique défavorable de la plupart des mutations (sauf SF3B1 et TET2).

Ces pathologies sont restées longtemps peu explorées du fait d'une physiopathologie complexe et de l'absence de thérapeutiques spécifiques.

Depuis quelques années, des progrès importants ont été faits tant sur le plan de la physiopathologie que sur celui des traitements.

L'allogreffe de moelle dans les formes de « haut risque », Les traitements par Erythropoïétine, les agents hypométhylants (plus ou moins associés à d'autres agents pouvant améliorer leur efficacité) et le Revlimid ont amélioré le pronostic et la survie des patients myélodysplasiques.

De même des traitements de confort comme les facteurs de croissance granuleux ou les chélateurs du fer ont amélioré la qualité de vie de ces patients et soulignent la nécessité d'une prise en charge globale de ces patients.

En France, les éléments épidémiologiques de ces pathologies ne sont pas connus de même que les circonstances de découverte. Les manifestations biologiques initiales, la prise en charge de ces patients sont extrêmement variables d'un centre à un autre que cela soit sur des éléments thérapeutiques de support ou des éléments thérapeutiques spécifiques.

Enfin en ce qui concerne le diagnostic reposant sur la cytologie médullaire, il semble important que les cytologistes utilisent un même langage permettant de comparer les résultats thérapeutiques dans des mêmes catégories cytologiques.

Il est donc important de créer un « registre » des SMD en France pour pouvoir répondre à de nombreuses questions :

1-Manifestations initiales des SMD en isolant des formes rares dont le pronostic d'évolution n'est pas connu comme les neutropénies ou thrombopénies isolées ; manifestations extra-hématologiques et évolution sous traitement.

2-Données biologiques comme le nombre de blastes et les signes de dystrophies associés permettant de donner des seuils de positivité pour poser le diagnostic de SMD ; anomalies caryotypiques et corrélation avec la survie ; caractérisation des anomalies caryotypiques rares et quelle est leur signification pronostic. Eventuellement, ses données seront confrontées à d'autres données de registres européens.

3-Intérêt des facteurs pronostiques obtenus grâce à des examens plus ciblés sur la cellule souche comme l'immunophénotypage et surtout les mutations somatiques, avec description des anomalies et corrélation avec la réponse à différents traitements.

4-Permettre de faire des corrélations clinico-biologiques permettant de caractériser des formes cliniques nouvelles comme les patients présentant des hyper-ferritinémies en dehors de toute transfusion.

5-Suivre l'évolution des patients traités avec des thérapeutiques purement symptomatiques et des thérapeutiques curatrices.

6-Outil transversal qui va permettre aux différents acteurs intervenant dans les SMD, épidémiologistes, cliniciens, cytologistes et cytogénéticiens, de confronter leurs observations.

3) POPULATION CONCERNEE

Sont inclus dans le « Registre » tous les patients de plus de 18 ans et présentant un syndrome myélodysplasique ou une leucémie secondaire chimio- et/ou radio-induite.

4) METHODE D'OBSERVATION

Il s'agit d'un registre longitudinal national réalisé auprès des centres du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM).

Aucun dosage biologique, ni exploration complémentaire ne sont requis par le protocole. Ce « registre » n'impose aucun changement dans la prise en charge médicale habituelle des patients. Les décisions thérapeutiques seront prises librement par le médecin.

a) Identité du Promoteur et du Responsable Scientifique

Promoteur

Groupe Francophone des Myélodysplasies
Hôpital Saint-Louis/Université Paris 7
Service d'hématologie séniors
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS, France

Responsable Scientifique

Professeur Pierre FENAUX
Département (DMU) d'hématologie et immunologie, APHP Nord
Service d'hématologie séniors
Hôpital St Louis/université de Paris
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS, France
pierre.fenaux@aphp.fr

b) Médecins participants

Tous les médecins hématologues et biologistes des centres du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) dont la liste est jointe en annexe peuvent participer au « Registre ».

Sur demande auprès du GFM, le médecin hématologue ou biologiste obtient ses codes d'accès pour pouvoir saisir les données de ses patients.

c) Recueil des données

Les données sont directement saisies dans les questionnaires du « Registre » hébergés sur une plateforme sécurisée dédiée au « Registre ».

5) ORIGINE ET NATURE DES DONNEES RECUEILLIES

a) Informations concernant le médecin

Les informations suivantes sont demandées à chaque médecin pour être enregistré et recevoir ses codes d'accès

- nom du médecin
- numéro de téléphone
- adresse professionnelle
- adresse email

b) Informations saisies pour chaque patient

- Données socio-démographiques du patient : initiales ; année de naissance ; sexe et antécédents : cancer, exposition professionnelle, familial.
Ces données permettent de connaître l'incidence de l'âge des patients atteints de SMD, les médicaments le plus souvent impliqués et le délai d'apparition.
- Diagnostic : signes cliniques, hémogramme, dosage biologique, myélogramme, biopsie médullaire, caryotype et scores IPSS et IPSS-R.
Ces données permettent de préciser la fréquence des différentes catégories des SMD. Un point important est le caryotype, élément fondamental du pronostic, qui permet de connaître, sur des cohortes de patients importantes, la fréquence des différentes anomalies.
- Suivi : traitements reçus (type et réponse), évolution de la maladie, suivi biologique, décès.

6) MODE DE CIRCULATION DES DONNEES

i) Monitoring

Chaque médecin hématologue et biologiste d'un centre a accès aux données saisies pour les patients de son centre.

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) vérifie dans les centres la cohérence des données saisies et les données des dossiers sources des patients.

ii) Data Management

Les données sont directement saisies dans les questionnaires du « Registre » hébergés sur une plate-forme sécurisée dédiée au « Registre ».

Au moins une fois par semestre, à partir de la plate-forme sécurisée dédiée au « Registre », le Promoteur fait une extraction des données saisies par les centres et les transmet à l'équipe statistique.

7) ANALYSE STATISTIQUE

a) Populations et variables analysées

Des analyses cliniques et biologiques seront faites sur des populations ciblées pour mieux définir des sous-groupes de patients.

Les différentes variables étudiées seront des confrontations cliniques et biologiques, par exemple, SMD avec neutropénie isolée, corrélation avec la cytologie et le caryotype ; SMD avec ferritinémie élevée en dehors des transfusions, corrélation clinico-biologiques ; intérêt pronostique des formes rares de caryotype (11q23, trisomie 12,).

b) Méthodes d'analyse

La gestion et l'analyse statistique des données sont réalisées au moyen du logiciel SAS (SAS Institute, North Carolina, USA).

c) Justification du nombre de patients

S'agissant d'un observatoire, tous les patients présentant un syndrome myélodysplasique ou une leucémie secondaire chimio- et/ou radio-induites peuvent être inclus dans ce « Registre ». Le nombre de patients n'est pas limitatif, on peut espérer compte tenu de la classification cytologique en 5 groupes et des facteurs pronostiques une population égale à 10000 patients en 10 ans.

8) CADRE REGLEMENTAIRE

a) Confidentialité et information du patient

Le « Registre » sera conduit dans le respect du secret professionnel. L'identité des médecins servira au monitoring dans le cadre du contrôle de qualité.

b) Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Les données collectées sont nécessaires au regard de l'objectif du « Registre ».

Le « Registre » prévoit le recueil de données à caractère personnel concernant les patients (collecte indirecte).

Le nom du patient ne sera pas retranscrit dans les questionnaires patients, mais chaque patient sera référencé à l'aide de son numéro d'ordre d'inclusion. Seul le médecin pourra établir la correspondance entre le numéro d'ordre et l'identité du patient grâce à la liste d'identification des patients du « registre » (annexe 2).

Le recours à des données à caractère personnel se justifie par le niveau de qualité attendu pour le « Registre ». En effet le caractère personnel des données enregistrées est nécessaire pour assurer une meilleure qualité des données des patients recueillis par chaque médecin.

De ce fait le « Registre » sera conduit conformément à la loi "Informatique et Libertés" relative au traitement de données à caractère personnel dans le domaine de la santé (loi du 06 janvier 1978 modifiée).

Le patient sera informé par le médecin sous une forme compréhensible par lui, de la nature, de l'objectif et des modalités du « Registre », du recueil de données à caractère personnel le concernant ainsi que de l'existence d'un traitement automatisé de ces données, de la finalité de ce recueil et de son droit d'opposition, d'accès et de rectification au traitement de ces données. Une note d'information (annexe 1) sera remise par le médecin au patient participant.

Ce protocole est soumis pour avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS)–(et pour autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Dans le cadre du suivi administratif du « Registre » pour la gestion des codes d'accès, des données à caractère personnel concernant le médecin sont traitées informatiquement, ce qui fait l'objet d'une "déclaration de traitement automatisé d'informations à caractère personnel" auprès de la CNIL.

c) Non application de la loi de Santé Publique

Le « Registre » n'entre pas dans le cadre de la Loi du 9 août 2004 du Code de la Santé Publique puisqu'il ne modifie pas la relation médecin-patient, il n'est pas interventionnel et aucun acte ou examen particulier n'est requis pour sa réalisation.

S'agissant de recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH), il convient de faire application des dispositions de l'article 86 de la loi « Informatique et Libertés ». Dans cette hypothèse, il n'est pas nécessaire d'informer les proches de la personne décédée pour réutiliser les données à des fins de recherches dans le domaine de la santé les informations concernant la personne décédée, à condition que cette dernière n'ait pas exprimée, de son vivant, son refus par écrit.

d) Inspection des Autorités de Santé

Des inspections par les Autorités de Santé peuvent être effectuées au cours et/ou après la fin du « Registre ». Les inspecteurs auront accès à tous les documents sources.

9) RESPONSABILITES DU MEDECIN

Le médecin s'engage à respecter le protocole. Il s'engage également à renseigner toutes les données demandées de manière exacte.

Conformément à l'article R.5121-13 du Code de la Santé Publique, le Médecin et ses collaborateurs sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne le « Registre » lui-même, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus. Ils ne peuvent, sans l'accord du Promoteur, donner d'informations relatives au « Registre » qu'au ministre chargé de la santé, aux médecins inspecteurs de santé publique, aux pharmaciens inspecteurs de santé publique, au directeur général et aux inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le Médecin s'engage à transmettre au Promoteur dans les plus brefs délais et par écrit, les demandes de droit d'accès, d'opposition et de rectification, formulées par toute personne incluse dans le « Registre », relatives aux données la concernant et faisant l'objet d'un traitement informatique.

10) PUBLICATION ET COMMUNICATION DES RESULTATS

Un rapport sur les données sera rédigé par le Promoteur.

Les résultats de ce « Registre » pourront faire l'objet d'une soumission de publication dans un journal d'audience nationale ou internationale. La diffusion de toute information relative au « Registre » exige l'accord préalable du Promoteur.

Le Promoteur est le propriétaire de l'ensemble des données et des résultats recueillis durant le « Registre ». En conséquence, le Promoteur pourra en faire librement usage sous quelle que forme que ce soit auprès des autorités compétentes en France et à l'International.

11) REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

"Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte". Pierre Fenaux et François Dreyfus. Hématologie 2006, collection FMC, éditeur John Libbey.

12) ANNEXES

Annexe 1 : note d'information

NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT PATIENT
OBSERVATOIRE DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES ET DES LEUCEMIES
SECONDAIRES CHIMIO- ET RADIO-INDUITES DES CENTRES DU GFM - Registre SMD

Lisez attentivement cette note et posez toutes les questions que vous jugeriez utiles afin de décider si vous souhaitez participer au Registre.

A quoi sert le Registre ?

Votre médecin vous propose de participer au Registre des Syndromes Myélodysplasiques et des Leucémies secondaires chimio et radio-induites (le « Registre »), mis en place par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (le « GFM »), Promoteur du Registre.

Le Registre est constitué afin de mieux connaître les éléments épidémiologiques de ces pathologies ainsi que les circonstances de leur découverte. Il contribue à l'avancée de la recherche dans ce domaine.

Votre participation est volontaire. Vous êtes libre de refuser de participer ou de décider à tout moment de changer d'avis. Cette décision n'aura aucune influence sur la qualité des soins médicaux qui vous sont prodigués ni sur vos relations avec votre médecin.

Quelles sont les données recueillies ?

Si vous acceptez de participer au Registre, votre médecin recueillera tout au long de votre suivi, sous forme de questionnaires, des informations concernant votre suivi médical et le traitement de votre maladie. Votre participation n'impliquera pas de procédures supplémentaires par rapport à la prise en charge habituelle de votre maladie.

Les informations nécessaires pour le Registre recueillies auprès de vous, sont :

- Des informations générales vous concernant comprenant vos initiales, date et lieu de naissance, exposition professionnelle, sexe,
- Vos antécédents personnels et familiaux, les symptômes et l'évolution de votre maladie,
- Vos traitements et résultats d'examens, dont le myélogramme, la biopsie médullaire et le caryotype.

Dans quelles conditions les données sont-elles conservées ?

L'ensemble des données vous concernant seront saisies et hébergées sur une plateforme sécurisée dédiée au Registre, uniquement accessible à votre médecin et aux personnes mandatées par le GFM pour analyser les données, et ce de façon anonyme.

Le GFM, est responsable du traitement de vos données et prend toutes les mesures nécessaires pour garantir la sécurité et la confidentialité de vos données selon la réglementation en vigueur.

Le Registre fait par ailleurs l'objet d'un contrôle qualité constant. Un Attaché de Recherche Clinique mandaté par le GFM vérifie les données de votre dossier médical par rapport aux données reportées dans les questionnaires. Les autorités de santé compétentes peuvent également les vérifier, en cours ou après l'étude. Conformément à la réglementation en vigueur, ces personnes sont tenues au secret professionnel et votre dossier médical reste strictement confidentiel.

Comment exercer vos droits sur les données ?

En application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, ce Registre a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Conformément à cette loi, vous pouvez exercer vos droits d'opposition au traitement, d'accès aux données vous concernant et de rectification de ces données soit directement auprès de votre médecin soit auprès du GFM en écrivant à l'adresse suivante : Groupe Francophone des Myélodysplasies, Hôpital Saint Louis, Service hématologie Séniors, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris.

Votre médecin reste à votre disposition pour tout complément d'information.

Nous nous permettons de souligner le grand intérêt que représente le Registre pour la santé des patients et vous remercions pour votre éventuelle collaboration.

Je soussigné(e), M _____
(Nom, Prénom à compléter par le patient)

accepte de participer au Registre et atteste consentir, dans les conditions assurées par le GFM mentionnées ci-dessus, au recueil et à l'hébergement des données citées ci-dessus me concernant et autoriser la consultation de mon dossier médical par l'Attaché de Recherche Clinique mandaté par le GFM.

refuse de participer au Registre.

Date et signature :

CONFIDENTIALITE ET PROTECTION DES PATIENTS

➤ **Recueil et utilisation des données (Données codées)**

Dans le cadre de ce registre auquel le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) vous propose de participer, un traitement de vos données va être mis en œuvre.

Vos données personnelles telles que votre âge, votre sexe, votre poids et votre taille seront collectées. Nous recueillerons également des données médicales concernant votre suivi médical et le traitement de votre maladie. (antécédents, examens cliniques, bilans biologiques, traitements reçus, et autres éléments pertinents). Ces données médicales et personnelles vous concernant seront collectées par votre médecin et seront utilisées conformément à votre accord de participation ainsi qu'aux lois et à la réglementation en vigueur.

Afin de protéger votre vie privée, ces données de santé à caractère personnel seront codées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et vos initiales (sans votre nom, ni prénom), avant d'être transmises au promoteur de ce registre: Groupe Francophone des Myélodysplasies. Seul votre médecin pourra faire le lien entre vos données codées, vous et votre dossier médical. Votre nom et toute autre donnée permettant de vous identifier seront conservés au sein de votre établissement de santé et resteront confidentiels.

Dans le cadre de cette recherche, ces données seront accessibles par le promoteur ou partagées avec des personnes agissant pour son compte, ou avec ses partenaires de recherche qui sont localisés en France ou à l'étranger à condition que le pays de destination soit reconnu par les autorités françaises comme assurant un niveau de protection suffisant et approprié.

Vos données codées pourront également être consultées par les autorités sanitaires habilitées pour vérifier la bonne conduite de l'étude, ou par toute autre personne requise par la loi.

Les données collectées seront utilisées dans le cadre de ce registre

Ces données pourront également être utilisées dans des publications mais resteront codées **sans que jamais** votre identité n'apparaisse dans un rapport d'étude ou une publication.

➤ **Accès à votre dossier médical**

En acceptant de participer à ce registre, vous autorisez le promoteur, les personnes agissant pour son compte, ses collaborateurs ou partenaires de recherche, les représentants des autorités sanitaires françaises, ou toute autre personne requise par la loi, à consulter votre dossier médical, pour vérifier la bonne conduite du registre. Votre dossier médical sera conservé à l'hôpital et restera confidentiel.

➤ **Vos droits concernant vos données**

En application du Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679, de la loi n°78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 et son décret d'application n°2018-687 en date du 1er août 2018, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, vous pouvez demander de vous les faire communiquer, ou qu'elles soient rectifiées ou complétées.