

## PROCOLE RNIPH

### RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

<b>TITRE</b>	Performance analytique du DM-DIV JIMINI dans la mesure du porphobilinogène et des porphyrines totales urinaires VS technique de référence chez l'humain au sein du LBMR Porphyries (APHP)
<b>TITRE COURT / CODE</b>	JIMINI6PHA / USENSE-RC24.04-1
<b>ORGANISMES RESPONSABLES DU TRAITEMENT DE DONNEES</b>	<p><b>USENSE</b>          Représenté par Mr Jonathan FRANKLIN (CFAO, faisant fonction de DPO) <a href="mailto:jfranklin@usense.healthcare">jfranklin@usense.healthcare</a> / 01 72 60 51 16          Adresse : 64 Av. Pierre Grenier, 92100 Boulogne-Billancourt/ France          Rôle : obtention des autorisations réglementaires le cas échéant, coordination de l'étude, encadrement du traitement de données, archivage, propriété intellectuelle des résultats de l'étude pour amélioration du DMDIV.</p>
<b>RESPONSABLES SCIENTIFIQUES DE LA RECHERCHE ET RESPONSABLES DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE</b>	<p><b>USENSE</b>          Dr Guillaume LEMETAIS (Dr en science, CEO), <a href="mailto:glemetais@usense.healthcare">glemetais@usense.healthcare</a>          Contact chef de projet : Alexis Fender <a href="mailto:afender@usense.healthcare">afender@usense.healthcare</a>          06 76 83 23 47          Adresse : 64 Av. Pierre Grenier, 92100 Boulogne-Billancourt / France  <u>Rôle Usense</u> : développement du DM-DIV, fournir le DMDIV et effectuer sa maintenance le cas échéant, coordination du projet, réalisation d'analyses sur le JIMINI sur les échantillons de l'étude au sein du LBMR porphyries, archivage, analyses statistiques et participation à la publication.</p>
	<p><b>APHP</b>          Pr Laurent GOUYA, médecin, chef de service biochimie, coordonnateur du LBMR Porphyries / <a href="mailto:laurent.gouya@inserm.fr">laurent.gouya@inserm.fr</a>          Dr Caroline Schmitt, pharmacienne biologiste, responsable du laboratoire du LBMR Porphyries / <a href="mailto:caroline.schmitt@aphp.fr">caroline.schmitt@aphp.fr</a>          01 47 60 63 34          Adresse : Hôpital Louis Mourier, LBMR Porphyries, 178 rue des Renouillers 92700 Colombes / France  <u>Rôle LBMR Porphyries</u> : sélection et information de sujets, conservation de la liste de correspondance des sujets, réalisation d'analyses sur le JIMINI, recueil de données, publication.</p>

<p><b>CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</b></p>	<p><b>Contexte :</b></p> <p>Le porphobilinogène (PBG) est le biomarqueur pathognomonique de la crise aiguë de porphyrie. Les porphyries hépatiques aiguës sont des maladies métaboliques héréditaires pour lesquelles les patients présentent des crises aiguës caractérisées par de violentes douleurs abdominales pouvant être accompagnées d'atteintes neurologiques et psychiatriques qui peuvent être à l'origine de situations d'urgences graves. Il n'existe pas à ce jour de solution sur le marché permettant le dosage du PBG de façon simple, rapide et précise. Les porphyrines totales urinaires (PTU) sont également élevées en cas de crise aiguë de porphyrie mais elles sont surtout utiles pour le dépistage d'une autre porphyrie, la porphyrie cutanée, caractérisée par des lésions cutanées bulleuses sur les zones photoexposées.</p> <p><b>Justification :</b></p> <p>Le dispositif JIMINI envisage un dosage fiable, rapide et potentiellement en point-of-care. Le choix du porphobilinogène a été réalisé en lien avec des praticiens spécialistes des maladies métaboliques et en collaboration avec des biologistes médicaux afin de répondre à un réel besoin pour un test rapide et fiable permettant de confirmer ou d'exclure une crise aiguë de porphyrie, devant toute douleur abdominale récurrente ou sans étiologie évidente. Actuellement en France une dizaine de laboratoires est en mesure de réaliser le dosage du PBG mais très peu le font en urgence, ce qui est à l'origine d'un retard de prise en charge du patient. D'autre part, 10% de nos patients présentent une forme sévère de la maladie (crises aiguës répétées) et nécessitent un suivi très régulier de leur taux de PBG urinaire. La mesure du PBG à domicile avec le dispositif JIMINI permettrait une amélioration de ce suivi.</p> <p><b>Hypothèse :</b></p> <p>Notre hypothèse est que le DM-DIV JIMINI mesure de manière fiable le porphobilinogène (PBG) et les porphyrines totales urinaires (PTU) en comparaison de la technique de référence tels que listés en annexe 3.</p> <p><b>Bibliographies:</b></p> <p>Zaider, E. &amp; Bickers, D. R. Clinical Laboratory Methods for Diagnosis of the Porphyrrias. Clinics in Dermatology 16, 277–293 (1998).</p> <p>Elder, G. H., Smith, S. G. &amp; Smyth, S. J. Laboratory investigation of the porphyrias. Ann Clin Biochem 27 (Pt 5), 395–412 (1990).</p> <p>Jones, K. G. &amp; Sweeney, G. D. Measurement of urine porphyrins and porphyrinogens. Biochemical Medicine 15, 223–232 (1976).</p>
<p><b>DEROULEMENT</b></p>	<p>L'APHP réutilise les données et les échantillons issues du soin d'environ 500 échantillons (200 rétrospectifs / 300 prospectifs) provenant d'environ 400 patients différents.</p> <p>Les patients sont informés à l'aide de l'annexe 1.</p> <p>Une fois inclus, le recueil de données dans la BDD de l'étude (Annexe 2) est effectué, incluant les résultats des dosages urinaires (cf. Annexe 3).</p>

<b>OBJECTIF PRINCIPAL</b>	<p>La recherche porte sur :</p> <p><input type="checkbox"/>Diagnostics</p> <p>Performance analytique chez l'humain du DM-DIV JIMINI sur la mesure du Porphobilinogène sur une urine mictionnelle VS technique de référence réalisé pour le bilan du soin.</p> <p>L'analyse statistique principale sera réalisée de manière quantitative.</p>
<b>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</b>	<p>Taux de Porphobilinogène mesuré par JIMINI (en <math>\mu\text{mol/L}</math> ou <math>&lt;\text{LOD}</math>)</p> <p>Technique de référence APHP : Taux de Porphobilinogène (en <math>\mu\text{mol/L}</math> ou <math>&lt;\text{LOD}</math> à <math>0.5 \mu\text{mol/L}</math>) mesuré par LCMS selon la technique adaptée au laboratoire (kit AccQ•Tag Waters®).</p>
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES</b>	<p>OS1 : Performance analytique chez l'humain du DM-DIV JIMINI sur la mesure des porphyrines totales urinaires VS technique de référence réalisé pour le bilan du soin.</p>
<b>CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)</b>	<p>CJS1 : Taux de porphyrines totales urinaires (en <math>\text{nmol/L}</math>) mesuré par JIMINI.</p> <p>Technique de référence APHP : Taux de porphyrines totales urinaires (en <math>\text{nmol/L}</math>, ou <math>&lt; \text{LOD}</math> à <math>50\text{nmol/L}</math>) mesuré par Spectrophotométrie.</p>
<b>METHODOLOGIE</b>	<p>Recherche n'impliquant pas la personne humaine :</p> <p>Rétrospective et prospective, Comparative, Multicentrique (mais 1 seul centre de sélection de sujet/échantillons).</p>

<b>NATURE DES DONNEES</b>	Types de données recueillies : <input type="checkbox"/> Commune de résidence ou Commune de décès <input checked="" type="checkbox"/> Démographie <input checked="" type="checkbox"/> Date de soins (JJMMAAAA), <input type="checkbox"/> Date de décès (JJMMAAAA) <input checked="" type="checkbox"/> Anthropométrie <input checked="" type="checkbox"/> Données médicales <input type="checkbox"/> Aucune	
<b>LISTE DES VARIABLES</b>	Issues du dossier médical obligatoires	-Démographie : mois de naissance, année de naissance, sexe. -Date du soin -Taux de PTU et du PBG sur technique de référence
	Issues du dossier médical optionnelles	Si connu et utile à l'interprétation des résultats / la publication (= Aucun recueil de novo) : - Contexte : dans le cadre d'un suivi chez un patient connu ou dans le cadre d'une suspicion - Porphyrries hépatiques aiguës : Signes neurologiques digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation), signes neurologiques du système nerveux autonome, signes neurologiques des systèmes périphérique et central. - Porphyrries à manifestations cutanées (dosage des porphyrines urinaires) : Lésions cutanées sur les zones photoexposées (fragilité cutanée, bulles, plaies, hypertrichose, retard à la cicatrisation, grains de milium ...)
	Acquis de novo pour l'étude	-Taux de PTU/PBG sur le DM-DIV JIMINI.
<b>SOURCES DE DONNEES UTILISEES</b>	<input type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Autres données : Taux de PTU et PBG sur le DM-DIV JIMINI.	
<b>CALENDRIER DE RECUEIL DES DONNEES</b>	<b>Recherche :</b> - Durée de recueil des données : 24 mois. - Historique des données et échantillons rétrospectif : 1 <sup>er</sup> janvier 2023 – juillet 2024 - Période d'inclusion (prévisionnel début et fin) : Aout 2024 – juillet2026 - Durée prévue du contrôle des données et analyse statistique : 6 mois. - Durée totale de la recherche : 30 mois (fin prévisionnelle : janvier 2027)	

<b>COLLECTE DES DONNEES</b>	<p>La collecte des données cliniques reposera sur une base de données clinique conforme aux données présentes dans les documents sources.</p> <p><b><u>Recueil :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Les données seront obtenues depuis leur dossier médical informatisé (logiciel GLIMS V9 ou supérieure).</li> <li>● Le recueil sera effectué par le RMO de l'APHP et son équipe.</li> <li>● Le fichier de recueil est en annexe 2.</li> </ul> <p><b><u>Codage :</u></b></p> <p>Les données seront pseudonymisées par un codage au format suivant : Numéro de centre (01) + 1 initiales prénom + 1 initiales nom + numéro de sujet à 3 chiffres</p> <p><b><u>Transfert :</u></b></p> <p>Les modalités de transfert :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Mise à disposition d'une connexion sécurisée par l'établissement de santé à Usense pour télécharger la base de données pseudonymisée ou envoi par une solution de transfert en ligne ANSSI conforme (exemple : locktransfer®).</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> DM-DIV : hébergé directement par USENSE sur la plateforme certifié hébergeur de données de santé (HDS).</li> </ul> <p><b><u>Conservation :</u></b></p> <p>Le document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité est conservé sur le serveur du service de biochimie, hôpital L. Mourier, APHP (sous-dossier RNIPH &gt;JIMINI6PHA&gt; fichier d'inclusion).</p>
<b>DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES</b>	<p>Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche au maximum deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.</p> <p>Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur. Les données doivent ensuite être effacées.</p>

<p><b>DESCRIPTIF DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ET/OU REFERENCES DU BIOSTATISTICIEN RESPONSABLE</b></p>	<p><b>NOMBRE DE SUJETS A INCLURE</b> d'environ 500 échantillons (200 rétrospectifs / 300 prospectifs) provenant d'environ 400 patients différents.</p> <p><b>ANALYSE DE DONNEES</b> La base de données sera stockée conformément à l'engagement investigateur signé. Les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et les variables quantitatives seront décrites par leur médiane, et écart type. Le critère de jugement principal sera analysé en utilisant un test de CHI<sup>2</sup> et si concluant par un test T de Student pour données appariées. Les analyses statistiques seront effectuées par Remy WAHNOUN, Head of Data Science chez Usense à l'aide du langage python (package pandas, scikit-learn) en version 3.11 ou supérieure.</p>
<p><b>PERSONNES INCLUSES DANS LA RECHERCHE</b></p>	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b> -Patient pris en charge par l'APHP dans le cadre de suspicion/bilan de suivi d'une porphyrie. -Patient dont l'échantillon d'urine restant après collecte des tubes nécessaire aux analyses de soin est de plus de 20 ml.</p> <p><b><u>Critères de non-inclusion :</u></b> -Patient(es) s'opposant à l'utilisation de leurs données et/ou de leurs échantillons dans le cadre de la recherche.</p>
<p><b>MODALITES D'INFORMATION ET DE TRAÇABILITE DE LA NON-OPPOSITION/OPPOSITION</b></p>	<p>Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. Les sujets sont informés par une lettre d'information explicitant la réutilisation de leurs données et échantillons (annexe 1) pour l'étude JIMINI6PHA.</p> <p>En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 1 mois.</p> <p><i>NB : un sujet peut être inclus plusieurs fois s'il effectue plusieurs bilans urinaires, l'inclusion et la réalisation de l'étude seront effectués de manière indépendante à chaque visite le cas échéant.</i></p>

<b>ETHIQUE</b>	Une soumission au Comité d’Ethique sera effectué si nécessaire avant publication.
<b>RETOMBÉES ATTENDUES</b>	-Validation en vie réelle des performances analytiques du DMDIV JIMINI pour le dosage de PTU / PBG. -Facilitation du dépistage précoce de la crise aiguë de porphyrie

### FLOW CHART

Préciser la temporalité	Sélection < J-30	Inclusion T 0
Information initiale + site internet Absence d’opposition	X	
Recueil de données		X
Réutilisation d’échantillons issus du soin pour les examens de biologie décrits en annexe 3		X

### ANNEXES

- Annexe 1 : Modalités d’information des sujets (PDF, document séparé) :

[FIO JIMINI6PHA - USENSE et APHP -V1.0 du 1.0 du 15.07.2024](#)

- Annexe 2 - Fichier de recueil de données (Fichier Excel/ Autre, document séparé) :

[BDD JIMINI6PHA - USENSE et APHP -V1.0 du 15.07.2024](#)

- Annexe 3 : Circuit des échantillons issus du corps humain (EICH) et examens de biologie effectués

EICH concerné	Origine, transfert et préanalytique nécessaire	Réalisation des Analyses dans le laboratoire L. Mourier, APHP	Devenir
Urine mictionnelle	Recueilli, transféré (et ± conservé) dans le cadre du soin : -5j réfrigéré ou 48H ambiant - congelé (<18°C) -transfert et conservation à l’abri de la lumière / préanalytique effectué dans le cadre du soin.	Porphyrines totales urinaires Porphobilinogène sur JIMINI	Destruction ou conservation dans le cadre du soin si indiqué
		Porphyrines totales urinaires Porphobilinogène sur gold standard (cf. Réf catalogue *1)	
1* : <a href="https://www.porphyrurie.net/catalogue-des-examens/">https://www.porphyrurie.net/catalogue-des-examens/</a>			