

# PROTOCOLE D'ÉTUDE

## Étude rétrospective du cAncer de la ProstAte Chez les HémophilEs APACHE

Version 1.0 du 20/01/2017

### **Promoteur**

La *COMETH*

### **Gestionnaire d'étude**

NUKLÉUS

55, rue Bobillot

75013 Paris

## **CONFIDENTIEL**

### 1. Comité scientifique

C. Biron-Andréani, CRTH, CHU de Montpellier – Hôpital Saint Eloi, 80 avenue Augustin Fliche ; 34295 MONTPELLIER Cedex 5 - FRANCE

F. Boehlen, Service d'angiologie et d'hémostase, HUG, Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 ; 1211 – GENEVE 14 - SUISSE

P. Gautier, CRTH, CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, CS 30001 ; 14033 CAEN Cedex 9 - FRANCE

B. Guillet, CRTH, CHU de Rennes – Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux ; 35033 RENNES Cedex 9- FRANCE

C. Hermans, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate, 10 ; 1200 BRUXELLES - BELGIQUE

JF. Schved, CRTH, CHU de Montpellier – Hôpital Saint Eloi, 80 Avenue Augustin Fliche ; 34295 MONTPELLIER Cedex 5 - FRANCE

B. Wibaut, CRTH, CHU de Lille – Institut Cœur Poumon, Boulevard du Pr Jules Leclercq ; 59037 LILLE Cedex - FRANCE

### 2. Promoteur

**La CoMETH** (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles)

### 3. Abréviations

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CGR : Culot de Globules Rouges

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRTH : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie

CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie

HAS : Haute Autorité de Santé

PSA : Antigène Prostatique Spécifique

## 4. Table des matières

<b>1. Comité scientifique</b>	<b>2</b>
<b>2. Promoteur</b>	<b>2</b>
<b>3. Abréviations</b>	<b>3</b>
<b>5. Résumé du protocole</b>	<b>6</b>
<b>6. Introduction et justification de l'étude</b>	<b>9</b>
<b>6.1. Contexte</b>	<b>9</b>
6.1.1. Hémophilie	9
6.1.2. Cancer de la prostate	10
6.1.3. Cancer de la prostate et hémophilie	11
<b>6.2. Justification de l'étude</b>	<b>11</b>
<b>7. Objectifs de l'étude</b>	<b>12</b>
7.1. Objectif principal	12
7.2. Objectifs secondaires	12
<b>8. Méthode</b>	<b>12</b>
8.1. Schéma général de l'étude	12
8.2. Justification du schéma de l'étude et faisabilité	13
8.3. Population étudiée	13
8.3.1. Centres participants et investigateurs	13
8.3.2. Patients	13
8.4. Critères d'évaluation	14
8.4.1. Critères principaux d'évaluation	14
8.4.2. Critères secondaires d'évaluation	14
8.5. Recueil des données	15
8.5.1. Mode de recueil des données	15
8.5.2. Données relatives aux centres et aux investigateurs	15
8.5.3. Données patients	15
8.6. Avantages et limites	17
<b>9. Déroulement de l'étude</b>	<b>17</b>
9.1. Recrutement des centres	17
9.2. Mise en place de l'étude	17

9.3. Recrutement des patients .....	18
<b>10. Gestion et contrôle de la qualité des données.....</b>	<b>18</b>
10.1. Saisie et contrôle des données recueillies .....	18
10.2. Monitoring.....	19
<b>11. Analyses statistiques.....</b>	<b>19</b>
11.1. Information générale.....	19
11.2. Description des professionnels de santé.....	19
11.3. Description des patients.....	19
11.4. Analyse du critère principal d'évaluation.....	20
11.5. Analyse des critères secondaires d'évaluation .....	20
11.5.1. Prise en charge du cancer de la prostate.....	20
11.5.2. Complications et prise en charge des complications .....	21
11.5.3. Evolution des cancers.....	22
11.5.4. Techniques de prédilection dans les centres.....	22
11.5.5. Pratiques des médecins.....	22
<b>12. Aspects réglementaires .....</b>	<b>22</b>
12.1. Comité de Protection des Personnes et Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).....	22
12.2. Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) .....	23
<b>13. Responsabilité des intervenants.....</b>	<b>23</b>
13.1. Responsabilité du Comité scientifique.....	23
13.2. Responsabilité du Promoteur.....	23
13.3. Responsabilité du gestionnaire d'étude .....	24
<b>14. Calendrier prévisionnel .....</b>	<b>24</b>
<b>15. Publication des résultats .....</b>	<b>24</b>
<b>16. Bibliographie .....</b>	<b>25</b>

## 5. Résumé du protocole

<b>Titre de l'étude</b>	Étude rétrospective du cAncer de la ProstAte Chez les HémophilEs - APACHE
<b>Promoteur</b>	CLa CoMETH
<b>Coordonnateur de l'étude</b>	Docteur Christine Biron-Andréani
<b>Gestionnaire de l'étude</b>	NUKLÉUS
<b>Comité scientifique</b>	C. Biron-Andréani, F. Boehlen, C. Hermans, B. Wibaut, P. Gautier, JF. Schved, B. Guillet
<b>Contexte</b>	<p>Les progrès réalisés dans la prise en charge de l'hémophilie permettent aux patients atteints de cette maladie une augmentation de leur espérance de vie de manière très importante (1), elle est estimée actuellement à 70 ans (2). Comme la population générale, les hémophiles peuvent donc aussi développer des complications liées à l'âge.</p> <p>En France, le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme devant le cancer du poumon et le cancer colorectal. Actuellement, aucune étude n'établit que la prévalence de ce cancer diffère entre les hémophiles et la population générale (3).</p> <p>Contrairement aux actions de dépistage mises en place pour d'autres cancers, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique pour le cancer de la prostate.</p> <p>Il existe peu de données publiées sur les circonstances du dépistage et la prise en charge de ce cancer chez les hémophiles, mais de toute évidence, nous savons que la biopsie prostatique est un examen invasif. La pratique de ce geste sur un patient hémophile et le traitement de ce cancer doivent donc être discutés, au vu des risques hémorragiques encourus.</p> <p>Une étude des pratiques de dépistage, de diagnostic et de traitement en vie réelle permettrait donc de disposer de données solides, afin d'améliorer encore la gestion médico-chirurgicale des patients hémophiles.</p>

<b>Type d'étude</b>	Étude rétrospective, observationnelle, multicentrique qui recueillera des données concernant la prise en charge des cancers de la prostate chez les patients hémophiles.
<b>Objectifs</b>	<p><u>Objectif principal :</u></p> <p>Décrire les pratiques de diagnostic du cancer de la prostate chez les patients hémophiles.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <p>Décrire les pratiques de prise en charge du cancer de la prostate chez les patients hémophiles ;</p> <p>Décrire les complications ayant eu lieu lors des biopsies prostatiques et lors du traitement et les modalités de leurs prises en charge ;</p> <p>Décrire les caractéristiques des cancers de la prostate diagnostiqués, leur évolution et les techniques de surveillance employées ;</p> <p>Déterminer si la présence d'une hémophilie a influencé la prise en charge des patients.</p>
<b>Population source</b>	Patients hémophiles pris en charge dans les centres spécialisés dans l'hémophilie (CTH et CRTH), répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion et acceptant de participer à l'étude.
<b>Critères d'inclusion et de non inclusion</b>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présenter une Hémophilie A ou B sévère, modérée ou mineure, avec ou sans inhibiteur ;</li> <li>• Présenter une suspicion ou un diagnostic confirmé de cancer de la prostate depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005;</li> <li>• Patient ayant donné directement un accord oral après avoir reçu une information écrite sur cette étude ou accord de participation reçu de la part de ses ayants droit en cas de patient décédé.</li> </ul> <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refus de participation du patient ou de ses ayants droit ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients mineurs ;</li> <li>• Présenter un déficit acquis de l'hémostase ;</li> <li>• Incapacité de discernement.</li> </ul>
<b>Critères de jugement</b>	<p><u>Critères d'Évaluation Primaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type de dépistage réalisé ;</li> <li>• Techniques employées pour le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate ;</li> <li>• Modalités de réalisation de la biopsie prostatique ;</li> </ul> <p><u>Critères d'Évaluation Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modalités de prise en charge du cancer de la prostate ;</li> <li>• Nature des complications liées à la biopsie prostatique et à la prise en charge du cancer ;</li> <li>• Modalité de prise en charge des complications ;</li> <li>• Caractéristiques des cancers diagnostiqués ;</li> <li>• Evolution des cancers diagnostiqués ;</li> <li>• Critère de surveillance des cancers diagnostiqués ;</li> <li>• Jugement du médecin quant à l'influence de la prise en charge des patients face à l'hémophilie.</li> </ul>
<b>Effectifs</b>	80 patients.
<b>Mode de recueil des données</b>	Cahier d'observation au format papier.
<b>Calendrier de l'étude (prévisionnel)</b>	<p><u>Début du recueil des données (début période d'inclusion) :</u> 02/2017</p> <p><u>Fin du recueil des données :</u> 03/2018</p> <p><u>Rapport final des résultats :</u> 03/2019</p>



## 6. Introduction et justification de l'étude

### 6.1. Contexte

#### 6.1.1. Hémophilie

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire causée par une absence ou un déficit en facteur de coagulation : le facteur VIII dans le cas de l'hémophilie A et le facteur IX dans le cas de l'hémophilie B. Cette absence ou ce déficit provient de mutations génétiques sur le chromosome X qui porte les gènes des facteurs de coagulation. Cette maladie touche donc principalement les garçons bien que les filles porteuses de la mutation puissent exprimer la maladie sous une forme mineure. Un garçon sur 5000 à la naissance est atteint d'hémophilie A et un garçon sur 25000 d'hémophilie B (4).

Cliniquement, l'hémophilie se traduit par l'impossibilité pour le sang de coaguler, ce qui est à l'origine de saignements internes ou externes pouvant engager le pronostic vital des patients. Les hémorragies surviennent le plus souvent au niveau des articulations et des muscles, qui, répétées peuvent endommager les tissus et provoquer des douleurs. Selon la sévérité de la maladie, dépendant du taux résiduel en facteur de coagulation, les épisodes hémorragiques peuvent survenir lors d'un traumatisme mineur, majeur, d'une intervention chirurgicale ou de manière spontanée (5).

La prise en charge thérapeutique de cette maladie consiste à injecter au patient le facteur déficitaire afin de corriger temporairement le déficit et les tendances hémorragiques. Ces traitements peuvent être injectés à visée prophylactique au court terme, prophylactique au long terme et de manière curative, selon la sévérité de la maladie et le contexte. Ces traitements permettent de réduire efficacement les atteintes articulaires et tissulaires invalidantes améliorant ainsi la qualité de vie des patients hémophiles.

En l'absence de facteurs de coagulation concentrés disponibles, les générations précédentes de patients hémophiles décédaient jeunes et de complications liées aux saignements (arthropathies, hémorragies cérébrales, ...). De nos jours, les patients hémophiles bénéficient des progrès thérapeutiques innovants (facteurs de coagulation concentrés) prolongeant significativement leur espérance de vie, s'approchant même de celle de la population générale (6)(1). Selon une étude britannique, les patients atteints d'une hémophilie sévère auraient une espérance de vie médiane de 63 ans, et les patients atteints d'une hémophilie modérée auraient une espérance de vie médiane de 75 ans, contre 78 ans pour un homme britannique sur la même période (2).

Face à l'augmentation de l'espérance de vie de cette population, les patients hémophiles ne développent plus uniquement des complications liées à leur maladie mais également des complications liées à l'âge comme les cancers et les troubles cardio-vasculaires.

La prise en charge des cancers chez les patients hémophiles est un nouveau défi pour les professionnels de santé dans la mesure où leur dépistage et leur traitement peuvent nécessiter le recours à des examens invasifs ou à la prise de médicaments interférents avec l'hémostase, exposant les patients à des hémorragies (7)

En France, le cancer de la prostate étant de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme ce travail est axé sur cette pathologie (8).

### 6.1.2. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate se situe au premier rang des cancers chez l'homme avec 56 800 nouveaux cas estimés en 2012, devant le cancer du poumon (28 200 cas) et le cancer colorectal (23 200 cas). L'incidence et la mortalité de ce cancer augmentent avec l'âge. L'âge médian au moment du diagnostic est de 74 ans et l'âge moyen du décès lié à ce cancer est de 78 ans, soit quasiment l'espérance de vie moyenne des hommes en France (8).

Ce cancer est de bon pronostic puisque la survie relative à 5 ans s'est très largement améliorée passant de 72% pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 94% pour ceux diagnostiqués en 2005-2010 (9).

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome, le plus souvent sporadique (80% des cas), mais qui peut être héréditaire (10% des cas) ou familial (10% des cas) (8).

Sa symptomatologie est aspécifique et se traduit par une symptomatologie uro-génitale : dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleur à l'éjaculation, hématurie, hémospemie. Au stade métastatique, des douleurs osseuses rebelles associées ou non à une altération de l'état général du patient constituent un des principaux points d'appels. Son dépistage nécessite la réalisation de deux examens complémentaires : le toucher rectal et le dosage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique). Selon les résultats de ces examens, une série de biopsies prostatiques (écho guidées par voie transrectale) avec examen anatomopathologique est réalisée afin d'en confirmer le diagnostic (10).

La Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande pas la pratique d'un dépistage organisé systématique du cancer de la prostate chez les hommes asymptomatiques, au regard des risques causés par le surdiagnostic et le surtraitement d'un cancer d'évolution lente qui ne se serait jamais révélé au cours de la vie des patients (10).

### 6.1.3. Cancer de la prostate et hémophilie

L'existence d'une corrélation entre l'hémostase et le cancer est connue depuis 150 ans (11). Cependant, aucune étude n'établit actuellement que la prévalence du cancer de la prostate diffère entre les patients hémophiles et la population générale (3).

Il existe peu de données publiées sur les circonstances du dépistage et la prise en charge de ce cancer chez les hémophiles. Mais de toute évidence, nous savons que la biopsie prostatique est un examen invasif pouvant se compliquer d'une rectorragie (dans 2% des cas) et la prise en charge thérapeutique en cas de découverte d'un cancer peut interférer avec l'hémostase du sujet (10). La pratique de ce geste chez un patient hémophile et le traitement de ce cancer doivent donc être discutés, au vu des risques hémorragiques encourus.

Une publication de 2012 sur un cas de cancer de la prostate chez un hémophile de 56 ans mentionne qu'une prévention adéquate contre le risque hémorragique permet d'envisager toutes les options sans limite pour traiter les hémophiles à un stade précoce (12).

Une autre étude portant sur 37 hémophiles rapporte que les interventions urologiques chez les hémophiles substitués ont le même risque de complications post-opératoires que chez les patients sans trouble de la coagulation. La seule différence est le temps d'hospitalisation qui est allongé pour les hémophiles (13).

## 6.2. Justification de l'étude

Peu de données existent actuellement sur la prise en charge du cancer de la prostate chez les patients hémophiles. Une étude des pratiques de dépistage, de diagnostic et de traitement en vie réelle permettrait d'améliorer la gestion médico-chirurgicale de ces patients.

Pour amorcer cette étude, une enquête de pratique préliminaire a été conduite auprès des centres régionaux de traitement de l'hémophilie (CRTH) français, d'un CRTH suisse et d'un CRTH belge sur les circonstances du dépistage. Les réponses concernant la réalisation des tests de dépistage et du professionnel de santé qui doit les pratiquer ont soulevé deux questions importantes : 1) comment sont réalisées les biopsies de diagnostic ? 2) les thérapeutiques sont-elles différentes de celles préconisées pour la population générale ?

Les centres ayant répondu à cette enquête ont comptabilisé un total de 80 patients avec une suspicion de cancer de la prostate depuis Janvier 2005, permettant d'avoir un effectif suffisant pour réaliser ce travail compte-tenu des données publiées.

Une étude rétrospective a ainsi été retenue pour répondre à ces interrogations à l'aide d'un questionnaire permettant de collecter des données simples, mais pertinentes, issues d'informations accessibles dans les dossiers médicaux des patients. Les données colligées concerneront les caractéristiques du patient, des professionnels de santé, du dépistage, du diagnostic, et de la prise en charge thérapeutique de ces patients.

## 7. Objectifs de l'étude

### 7.1.Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de décrire les pratiques de diagnostic du cancer de la prostate chez les patients hémophiles.

### 7.2.Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

- Décrire les pratiques de prise en charge du cancer de la prostate chez les patients hémophiles ;
- Décrire les complications ayant eu lieu lors des biopsies prostatiques et lors du traitement des patients et les modalités de la prise en charge de ces complications ;
- Décrire les caractéristiques des cancers de la prostate diagnostiqués, leur évolution et les techniques de surveillance employées ;
- Déterminer si la présence d'une hémophilie a influencé la prise en charge des patients.

## 8. Méthode

### 8.1.Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective européenne multicentrique menée chez des patients hémophiles avec une suspicion ou un diagnostic confirmé de cancer de la prostate depuis janvier 2005.

Les médecins auront 1 an pour effectuer le recrutement des patients.

Le consentement oral de chaque patient participant à l'étude, ou de ses ayants droit, sera recueilli. Ensuite, pour chaque patient inclus, l'investigateur complétera un questionnaire médical rapportant des données de dépistage, de diagnostic et de prise en charge de leur cancer, à l'aide de leur dossier médical.

## 8.2. Justification du schéma de l'étude et faisabilité

Le choix d'un recrutement prospectif des patients et de ses ayants droit se justifie par l'obligation du recueil du consentement oral du patient ou de ses ayants droit.

Pour chaque patient inclus, le choix d'un recueil de données rétrospectif se justifie principalement par :

- La taille limitée de la population à l'étude de par le caractère rare de la maladie. En effet, au vu du faible nombre de patients éligibles, le recueil de données rétrospectives permet de s'affranchir des patients perdus de vue qui pourraient se présenter dans un schéma prospectif.
- La nature des données à l'étude (données de dépistage, de diagnostic et de prise en charge) largement documentées et accessibles dans les dossiers médicaux des patients. Le recueil de ces données ne nécessite pas d'interrogatoire des patients et ne justifie donc pas le recours à une étude prospective.

Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique d'un cancer de la prostate pouvant être longue et nécessiter un suivi des patients sur plusieurs années, une étude rétrospective s'est donc avérée être le schéma le plus adapté pour répondre aux objectifs fixés.

## 8.3. Population étudiée

### 8.3.1. Centres participants et investigateurs

L'hémophilie est une maladie rare prise en charge dans des centres spécialisés : CTH et CRTH.

Les centres sollicités pour participer à l'étude sont des CTH et CRTH français, belge et suisse. Au total, parmi les 41 centres sollicités (39 centres français, 1 centre belge et 1 centre suisse), 18 ont participé à l'enquête préliminaire et ont émis le souhait de participer à cette étude.

### 8.3.2. Patients

Les patients ciblés par cette étude sont les patients hémophiles pris en charge dans les CTH et CRTH participants à l'étude, pour lesquels un cancer de la prostate a été suspecté ou dépisté depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2005.

L'étude sera présentée aux patients et aux ayants droit des patients (si décès) répondants aux critères de participation et de non-participation présentés dans les sections 8.3.2.1 et 8.3.2.2 et une note d'information leur sera remise.

#### 8.3.2.1. Critères d'inclusion

Les sujets de cette étude devront répondre aux critères suivants :

- Présenter une hémophilie A ou B sévère, modérée ou mineure, avec ou sans inhibiteurs ;

- Présenter une suspicion ou un diagnostic confirmé de cancer de la prostate depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 ;
- Patient ayant donné directement un accord oral après avoir reçu une information écrite sur cette étude ou accord de participation reçu de la part de ses ayants droit en cas de patient décédé.

#### 8.3.2.2. Critères de non-inclusion

Afin d'être représentatif des pratiques réelles, les seuls critères de non inclusion sont les suivants :

- Refus de participation du patient ou de ses ayants droit ;
- Patients mineurs ;
- Présenter un déficit acquis de l'hémostase ;
- Incapacité de discernement.

### 8.4. Critères d'évaluation

#### 8.4.1. Critères principaux d'évaluation

Pour répondre à l'objectif principal de cette étude, qui est de décrire les pratiques de diagnostic du cancer de la prostate chez les patients hémophiles, les critères suivants seront évalués :

- Type de dépistage réalisé (dépistage en raison d'une symptomatologie ou dépistage systématique) ;
- Techniques employées pour le dépistage du cancer de la prostate (toucher rectal, dosage PSA)
- Modalités de réalisation de la biopsie prostatique (délais entre dépistage et biopsie, lieu de réalisation, nombre de jours d'hospitalisation, protocole de gestion du risque hémorragique).

#### 8.4.2. Critères secondaires d'évaluation

Pour répondre aux objectifs secondaires, les critères suivants seront évalués :

- Modalités de prise en charge du cancer de la prostate (type de prise en charge thérapeutique) ;
- Nature des complications liées à la biopsie et liées à la prise en charge ;
- Modalités de prise en charge des complications ;
- Caractéristiques des cancers de la prostate diagnostiqués ;
- Évolution des cancers diagnostiqués ;
- Critères de surveillance des cancers diagnostiqués ;
- Jugement du médecin quant à l'influence de la prise en charge des patients face à l'hémophilie

Au vu du nombre restreint de patients potentiellement éligibles du fait du caractère rare de la maladie, le calcul du nombre de sujets nécessaire n'est pas adapté. Cependant, suite à l'enquête de pratique préliminaire réalisée, il a été estimé que dans les centres répondants, 80 patients seraient atteints de ce type de cancer. S'agissant d'une étude recrutant également les patients suspectés de cancer de la prostate sans pour autant que le diagnostic n'ait été validé, plus de 80 patients sont attendus.

## 8.5. Recueil des données

### 8.5.1. Mode de recueil des données

Pour tous les patients inclus, les données seront recueillies dans un cahier d'observation (CRF) au format papier. Ce cahier sera complété par un membre de l'équipe du centre participant (médecin, ARC, TEC, ...) après l'accord oral du patient ou de ses ayants droit. Les données recueillies seront les données présentes dans les dossiers médicaux des patients depuis le 01/01/2005. Le médecin disposera de 1 an pour recueillir les données.

### 8.5.2. Données relatives aux centres et aux investigateurs

Pour chacun des centres participants à cette étude, les données relatives au type de centre (CTH, CRTH) et au lieu d'implantation seront collectées.

Les médecins participants de ces centres seront invités à compléter un formulaire de participation. Ce formulaire recueillera leurs coordonnées (nom, prénom, adresse, téléphone, fax et mail) et leurs caractéristiques (sexe, âge, spécialité et lieu d'exercice).

### 8.5.3. Données patients

Les données rapportées seront anonymes. Pour tous les patients acceptant de participer à l'étude et répondant aux critères de participation (ou après l'accord des ayants droit si patient décédé), les données collectées sont détaillées ci-dessous.

#### 8.5.3.1. Données relatives aux caractéristiques

- Caractéristiques générales du patient : statut vital, mois et année de naissance, poids et taille ;
- Caractéristiques de l'hémophilie : type d'hémophilie, sévérité, présence d'inhibiteur ;
- Comorbidités : infectieuses et non infectieuses au moment du diagnostic ;
- Antécédents de synoviorthèse ;
- Antécédents de cancers autres.

#### 8.5.3.2. Données relatives au dépistage du cancer de la prostate

- Praticien ayant réalisé le dépistage ;
- Circonstances de dépistage ;
- Techniques de dépistage ;

- Date du premier examen clinico-biologique qui a déclenché le dépistage ;
- Symptomatologie uro-génitale et/ou osseuse ;
- Facteurs de risque.

#### 8.5.3.3. Données relatives au diagnostic du cancer de la prostate et ses complications

- Date de biopsie ;
- Lieu de réalisation de la biopsie ;
- En cas d'hospitalisation, nombre de jours d'hospitalisation pour la réalisation de cette biopsie ;
- Type de protocole de gestion du risque hémorragique mis en place si protocole mis en place (traitement, dose, durée, fréquence et description du protocole) ;
- Résultats anatomopathologiques (forme et stade) ;
- Bilan d'extension (examens réalisés et localisation métastase).

Si le patient a présenté des complications liées au geste :

- Type de complication ;
- Type de prise en charge effectuée ;

#### 8.5.3.4. Données relatives à la prise en charge du cancer de la prostate et ses complications

Selon le type de la prise en charge dont a bénéficié le patient :

- Si prise en charge chirurgicale :
  - o Type de chirurgie ;
  - o Traitement anti-hémophilique (traitement, dose, durée, fréquence) ;
- Si prise en charge par radiothérapie :
  - o Type radiothérapie (traitement, dose, fréquence et durée) ;
  - o Si substitution : type de substitution (traitement, dose, fréquence, durée) ;
- Si prise en charge par l'hormonothérapie :
  - o Traitement, dose et durée ;
- Si abstention thérapeutique :
  - o Motif.

Si le patient a présenté des complications liées à la prise en charge :

- Type de complication ;
- Type de prise en charge effectuée.

#### 8.5.3.5. Données relatives à l'évolution du cancer de la prostate

- Date d'obtention des dernières informations ;
- Évolution du cancer ;



- Critères de surveillance utilisés.

#### 8.5.3.6. Données relatives aux pratiques du centre

- Technique de prédilection du centre pour la prise en charge du cancer de la prostate et description du protocole.

#### 8.5.3.7. Données relatives aux pratiques du médecin

- Influence de la prise en charge du patient face à son hémophilie (jugement du médecin).

### 8.6. Avantages et limites

Bien que les données d'intérêt (données de diagnostic et de prise en charge) soient des données très largement documentées dans les dossiers médicaux des patients, la qualité des données recueillies dans les CRF dépendra de la qualité des données présentes dans les dossiers médicaux.

Le recours à un schéma rétrospectif nous permet de recruter un grand nombre de patients et de nous affranchir des patients perdus de vue. Ce schéma permet d'espérer une diffusion rapide des résultats auprès des différents centres spécialisés en hémophilie afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

## 9. Déroulement de l'étude

### 9.1. Recrutement des centres

Un résumé du protocole et un formulaire d'accord de participation seront envoyés aux médecins ayant émis le souhait de participer à l'étude suite à une enquête préliminaire. S'ils acceptent de participer, les médecins retourneront ce formulaire au centre gestionnaire de l'étude, à l'aide de l'enveloppe T fournie.

### 9.2. Mise en place de l'étude

Les médecins ayant donné leur accord de participation recevront du centre gestionnaire de l'étude, un dossier contenant les documents nécessaires à la réalisation de l'étude :

- Un courrier de confirmation de leur participation ;
- Le protocole de l'étude ;
- Des cahiers d'observation ;
- Des notices d'information patients et notice d'information pour les ayants droit;
- Des enveloppes T pour le retour des documents.

### 9.3. Recrutement des patients

Dès réception des documents de l'étude, les médecins solliciteront de manière consécutive tous les patients hémophiles. Ils proposeront l'étude et en exposeront les modalités aux patients correspondant aux critères de participation à l'étude, puis leur remettront une notice d'information que les patients devront lire avant de donner leur consentement oral. Dans le cas de patients décédés ; la notice d'information et le consentement oral seront obtenus des ayants droit du patient remplissant les critères d'éligibilité à l'étude.

Si tous les critères d'inclusion et de non-inclusion sont remplis, le médecin procédera au recueil des données démographiques du patient, des données relatives au diagnostic et à la prise en charge de son cancer de la prostate à l'aide de son dossier médical depuis le 01/01/2005. Il reportera ces données dans un cahier d'observation au format papier.

Le médecin avertira le centre de gestion de l'étude de l'inclusion d'un nouveau patient, en faxant ou en envoyant par mail ou par courrier à l'aide de l'enveloppe T, une fiche de notification d'inclusion.

Dès que le remplissage du cahier d'observation par le médecin sera terminé, ce dernier transmettra les exemplaires originaux au centre de gestion de l'étude, à l'aide des enveloppes T fournies.

## 10. Gestion et contrôle de la qualité des données

### 10.1. Saisie et contrôle des données recueillies

La qualité des données recueillies dans les cahiers d'observation sera évaluée dès réception des documents au centre gestionnaire de l'étude.

Les données des cahiers d'observation feront ensuite l'objet d'une simple saisie. Une base de données spécifique sera développée et testée avant le début de la saisie. Seules les personnes habilitées auront un droit d'accès à la base avec identification.

Un plan de validation des données sera élaboré et décrira de manière détaillée les contrôles à exécuter pour chaque variable (cohérence des dates et délais, cohérence des variables conditionnelles, valeurs invalides, données manquantes, respect des critères prédéfinis dans le protocole, etc.).

Après saisie, les cahiers d'observation feront l'objet de contrôles de cohérence sur la base du plan de validation des données. Des demandes de corrections ou de clarifications seront éditées et adressées aux médecins participants concernés en cas d'identification de données manquantes ou d'incohérences.

## 10.2. Monitoring

Un monitoring centralisé sera organisé par le centre gestionnaire de l'étude à partir des formulaires de participation, des cahiers d'observations, de la vérification et de la saisie des documents. Une base de données de monitoring spécifique sera dédiée au suivi de l'étude. Cette base permettra de suivre l'avancement de l'étude et de gérer les relances des médecins, par courriel ou à défaut par téléphone, en cas de retard dans l'envoi des documents de l'étude.

## 11. Analyses statistiques

### 11.1. Information générale

Les paramètres descriptifs des variables qualitatives (binaires ou catégorielles) et des variables ordinales seront présentés en termes d'effectifs et de pourcentages. Ceux des variables quantitatives seront présentés sous forme d'effectifs, de moyennes, de médianes, d'écart-types et de valeurs extrêmes (minimum et maximum). L'intervalle de confiance sera calculé pour les paramètres pertinents.

Pour les comparaisons éventuelles entre des groupes de patients, les tests classiques suivants seront utilisés, avec un seuil de significativité fixé à 5% en formulation bilatérale :

- Test du  $\chi^2$  de Pearson ou Test exact de Fisher si les effectifs théoriques sont inférieurs à 5 pour les variables qualitatives ;
- Analyse de variance pour les variables quantitatives ;
- Analyse de variance sur les rangs pour les variables ordinales.

### 11.2. Description des professionnels de santé

Les professionnels de santé sollicités et participants à l'étude seront décrits de la manière suivante :

- Nombre et taux de médecins investigateurs ayant accepté de participer ;
- Nombre et taux de médecins investigateurs actifs ;
- Nombre et taux de patients recrutés par médecin.

### 11.3. Description des patients

Les caractéristiques de la population incluse seront décrites de la manière suivante :

- Caractéristiques démographiques (statut vital, âge, sexe, poids et taille) des patients à l'inclusion ;
- Caractéristiques cliniques (caractéristiques de la maladie : type d'hémophilie, sévérité et présence d'inhibiteur ; comorbidités infectieuses et non infectieuses ; antécédent de synoviorthèse).

## 11.4. Analyse du critère principal d'évaluation

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, les critères d'évaluation seront décrits de la manière suivante :

- Spécialité du praticien ayant réalisé le dépistage du cancer de la prostate :
  - Nombre de patients ayant été dépistés par leur médecin traitant, par un médecin urologue, par un médecin de centre spécialisé de l'hémophilie ou par un médecin d'une autre spécialité ;
- Type de dépistage réalisé :
  - Nombre de patients ayant eu recours à un dépistage systématique ;
  - Nombre de patients ayant eu recours à un dépistage devant les symptômes urogénitaux et/ou osseux ;
- Techniques employées pour le dépistage du cancer de la prostate :
  - Nombre de patients ayant eu un toucher rectal uniquement ;
  - Nombre de patients ayant eu un dosage du PSA uniquement.
  - Nombre de patients ayant eu un toucher rectal et un dosage des PSA
- Modalités de réalisation de la biopsie prostatique :
  - Délai entre le dépistage et la biopsie ;
  - Nombre de patients ayant réalisé la biopsie prostatique en ambulatoire, au cours d'une hospitalisation et nombre de jours d'hospitalisation le cas échéant ;
  - Nombre de patients pour lesquels un protocole de gestion du risque hémorragique a été mis en place et description du protocole (nombre de patients ayant eu recours à un produit substitutif anti-hémophilique et description des traitements employés, des doses administrées et de leur fréquence d'administration) ;

Des analyses supplémentaires éventuelles en sous-groupe seront réalisées et détaillées dans le plan d'analyse statistique.

## 11.5. Analyse des critères secondaires d'évaluation

### 11.5.1. Prise en charge du cancer de la prostate

Modalités de prise en charge du cancer de la prostate :

- Nombre de patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical :
  - Nombre de patients ayant eu recours à un traitement classique, par robot et par laser ;
  - Nombre de patients ayant eu recours à une substitution :
    - Description des schémas de substitution réalisés avant, pendant et après la chirurgie (nature du traitement, doses, fréquences, durée de traitement) ;

- Nombre de patients ayant bénéficié d'une radiothérapie :
  - Nombre de patients ayant eu recours à un traitement standard, adapté (car hémophilie), à une curiethérapie ou à un autre traitement :
    - Parmi les patients ayant eu recours à une curiethérapie :
      - Nombre de patients ayant eu recours à une substitution et schéma des substitutions pré et post-implantatoires (nature du traitement, doses, fréquences et durée de traitement) ;
    - Parmi les patients ayant eu recours à une radiothérapie :
      - Nombre de patients ayant eu recours à une substitution et schéma de substitution (nature du traitement, doses, fréquences et durée de traitement) ;
  - Description des traitements utilisés et de leur posologie ;
- Nombre de patients ayant eu recours à une abstention thérapeutique :
  - Description des motifs.

Des analyses supplémentaires éventuelles en sous-groupe seront réalisées et détaillées dans le plan d'analyse statistique.

#### 11.5.2. Complications et prise en charge des complications

Complications et modalités de prise en charge des complications liées au geste :

- Nombre de patients ayant présenté des complications liées au geste ;
- Descriptions des complications ;
- Nombre de patients ayant été hospitalisés ou ré-hospitalisés pour ces complications et nombre de jours d'hospitalisation ;
- Nombre de patients décédés lors des complications ;
- Nombre de patients ayant changé de traitement anti-hémophilique et description de ces traitements.

Complications et modalités de prise en charge des complications liées à la prise en charge du cancer de la prostate :

- Nombre de patients ayant présenté des complications liées à la prise en charge ;
- Descriptions des complications ;
- Nombre de patients ayant été hospitalisés ou ré-hospitalisés pour ces complications et nombre de jours d'hospitalisation ;

- Nombre de patients ayant nécessité une administration de traitement anti-hémophilique et la description de ces traitements (dose et durée de traitement).
- Nombre de patients ayant nécessité une administration de Culot de Globules Rouges (CGR) et nombre de CGR administré

Des analyses supplémentaires éventuelles en sous-groupe seront réalisées et détaillées dans le plan d'analyse statistique.

### 11.5.3. Evolution des cancers

- Description des types de cancers diagnostiqués ;
- Nombre de patients en rémission, stables, évolutifs et décédés ;
- Description des critères de surveillances utilisés.

### 11.5.4. Techniques de prédilection dans les centres

- Nombre de centres ayant une technique de prédilection ;
- Description des protocoles mis en œuvre.

### 11.5.5. Pratiques des médecins

- Nombre de médecins pensant que l'hémophilie a influencé la prise en charge du cancer de la prostate des patients.

## 12. Aspects réglementaires

### 12.1. Comité de Protection des Personnes et Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Conformément à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine et conformément au décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, cette étude non-interventionnelle avec recueil de données indirectement nominatives des patients, fera l'objet d'une demande d'avis auprès d'un Comité de Protection des Personnes désigné par tirage au sort, puis d'une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, complétée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994 et n°2004-801 du 6 août 2004 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Le recours à des données indirectement nominatives des patients sur les cahiers d'observations (première lettre du nom et du prénom du patient et numéro de dossier) est justifié par la nécessité pour le médecin d'enregistrer les suivis rétrospectifs des patients sans risque de confusion des dossiers et

permet au centre d'analyse des données d'adresser au médecin d'éventuelles demandes d'information en cas de données manquantes ou imprécises dans le cadre des procédures de contrôle qualité et d'audit. Seul le médecin du patient connaîtra la correspondance entre ce numéro attribué au patient et son identité. Par ailleurs, aucune donnée à caractère sensible justifiant le consentement écrit du patient, ne sera recueillie dans le cahier d'observation.

La nature des données recueillies par le médecin dans le cadre de cette étude sera clairement explicitée par le médecin avant toute procédure et sera détaillée dans la note d'information qui leur sera remise. Cette note précisera également qu'ils bénéficient d'un droit d'accès et de rectification des données rapportées par leur médecin et qu'ils disposent d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette étude et d'être traitées. Le patient sera informé que ces droits pourront être exercés à tout moment auprès de son médecin.

## 12.2. Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)

Aucune rémunération des médecins investigateurs, ni des centres participants, au titre de leur activité dans l'étude n'est prévue. Conformément à l'article L.4113-6 du Code de la santé Publique, cette étude n'a pas lieu de faire l'objet d'une soumission au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM).

## 13. Responsabilité des intervenants

### 13.1. Responsabilité du Comité scientifique

L'étude est supervisée par un coordonnateur clinique, le Docteur Christine Biron et par un Comité scientifique composé de 7 experts dans le domaine de l'Hématologie.

Le rôle de ce Comité est d'apporter ses conseils pour l'élaboration du projet, de valider les documents d'étude (protocole, CRF, notices d'information patient, ...), les modalités de réalisation, l'analyse statistique, le rapport d'étude et la publication des résultats.

### 13.2. Responsabilité du Promoteur

Le promoteur de cette étude est la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles).

Le promoteur est responsable de l'élaboration du projet. Il validera les documents de l'étude (protocole, CRF, notices d'information au patient, ...), les modalités de réalisation, l'analyse statistique, le rapport d'étude et la publication des résultats.

### 13.3. Responsabilité du gestionnaire d'étude

Cette étude est coordonnée par la société Nukléus qui sera responsable :

- De la rédaction et de la validation par le Comité scientifique et le promoteur des documents de l'étude (protocole, CRF, notices d'information au patient, ...)
- Des soumissions de l'étude auprès des autorités réglementaires (CPP et CNIL) ;
- De la mise en place de l'étude ;
- Du monitoring de l'étude ;
- Du data management de l'étude ;
- De l'analyse statistique des données de l'étude ;
- De la rédaction du rapport d'étude ;
- De la publication des résultats en accords avec le comité scientifique et le promoteur.

## 14. Calendrier prévisionnel

Le planning prévisionnel de l'étude est le suivant :

Étapes	Dates prévisionnelles
Début du recueil des données	09/2017
Fin du recueil des données	03/2018
Rapport final des résultats	03/2019

## 15. Publication des résultats

Toutes les informations recueillies dans le cadre de cette étude seront considérées comme confidentielles jusqu'au moment où l'analyse sera finalisée. Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord express et écrit du promoteur. Toute publication ou communication (orale ou écrite) est soumise à l'accord préalable du Comité Scientifique.



## 16. Bibliographie

1. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009 Dec 17;114(26):5256–63.
2. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):815–25.
3. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Oct 19]. Available from: <zotero://attachment/12/>
4. L'hémophilie, une maladie hémorragique héréditaire [Internet]. [cited 2016 Sep 21]. Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hemophilie>
5. Symptômes et diagnostic - World Federation of Hemophilia [Internet]. [cited 2016 Sep 21]. Available from: <http://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1099>
6. Konkle BA. The aging patient with hemophilia. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S27-32.
7. Biron-Andreani C, de Moerloose P, D'oiron R, Chambost H, Schved J-F, Hermans C. Cancer detection and management in patients with haemophilia: a retrospective European multicentre study. *Haemophilia*. 2014 Jan 1;20(1):78–82.
8. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2016 Sep 15]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
9. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides / 2016 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2016 Oct 18]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
10. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer de la prostate [Internet]. [cited 2016 Sep 15]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_725257/fr/ald-n-30-cancer-de-la-prostate](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_725257/fr/ald-n-30-cancer-de-la-prostate)

11. Franchini M. Haemophilia and cancer: a personal perspective. *Blood Transfus.* 2013 Jan;11(1):26.
12. Fogarty PF, Kouides P. How we manage prostate biopsy and prostate cancer therapy in men with haemophilia. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Oct 19]. Available from: [zotero://attachment/18/](#)
13. Rogenhofer S, Hauser S, Breuer A., et al. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with m... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Oct 19]. Available from: [zotero://attachment/20/](#)