



# **Syndrome des AntiPhospholipides et Atteinte Surrénalienne**

## **SAPAS**

Protocole version n°2 en date du 29/01/2025

PROTOCOLE DE RECHERCHE RETROSPECTIVE SUR DONNEES

### PROMOTEUR

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie-CS 90577  
86021 POITIERS cedex  
Tél : 05 49 44 33 89 / Fax : 05 49 44 30 58

### INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Dr Mickael MARTIN

Médecine interne

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie – CS 90577  
86021 Poitiers cedex  
Tél : 05.49.44.40.04/ Fax : 05 49 44 45 11  
E-mail : mickael.martin@chu-poitiers.fr

**CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE POITIERS.  
AUCUNE INFORMATION NON PUBLIEE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE  
PEUT ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE DU CHU DE  
POITIERS.**

## PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur/principal :  
Dr Mickaël MARTIN, MD, PhD  
MCU-PH, Service de médecine interne  
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers  
- 2 rue de la Milétrie – CS 90577  
86021 Poitiers cedex  
Tél : 05 49 44 44 22/ Fax : 05 49 44 43 83  
E-mail : mickael.martin@chu-poitiers.fr

Promoteur :  
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers  
2 rue de la Milétrie  
CS90577  
86021 POITIERS cedex  
Tél : 05.49.44.33.89  
Fax : 05.49.44.30.58

Chargée de Recherche :  
SERE Alexandre  
Interne, service de Médecine Interne  
E-mail : alexandre.sere@chu-poitiers.fr

Plateforme Méthodologie et Biostatistiques :  
Pr Mathieu PUYADE  
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers  
2 rue de la Milétrie – CS 90577  
86021 POITIERS cedex  
Tel : 05 49 44 32 76  
Fax : 05 49 44 47 18  
Email : mathieu.puyade@chu-poitiers.fr

Data-management :  
Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers  
2 rue de la Milétrie – CS 90577  
86021 POITIERS cedex  
Email : data-management@chu-poitiers.fr

## TABLE DES MATIERES

---

<b>1</b>	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE.....</b>	<b>10</b>
1.1.	Etat actuel des connaissances .....	10
1.2.	Hypothèses de la recherche .....	10
1.3.	Retombées attendues .....	10
<b>2</b>	<b>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>12</b>
2.1.	Objectif principal .....	12
2.2.	Objectif secondaire.....	12
2.3.	Critères d'évaluation principaux .....	12
2.4.	Critères d'évaluation secondaires .....	12
<b>3</b>	<b>CRITERES D'ELIGIBILITE .....</b>	<b>13</b>
3.1.	Critères d'inclusion .....	13
3.2.	Critères d'exclusion : .....	13
3.3.	Faisabilité et modalités de recrutement .....	13
<b>4</b>	<b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>14</b>
4.1.	Typologie de la recherche .....	14
4.2.	Calendrier de la recherche .....	14
4.3.	Information des personnes concernées.....	14
<b>5</b>	<b>ASPECTS STATISTIQUES.....</b>	<b>15</b>
5.1.	Calcul de la taille d'étude .....	14
5.2.	Méthodes statistiques employées .....	15
<b>6.</b>	<b>DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET AUX DOCUMENTS SOURCE .....</b>	<b>16</b>
6.1.	Accès aux données .....	16
6.2.	Données sources .....	16
6.3.	Confidentialité des données.....	16
6.4.	Origine et nature des données recueillies .....	16
6.5.	Mode de circulation des données .....	17
<b>7.</b>	<b>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE .....</b>	<b>18</b>
7.1.	Consignes pour le recueil des données.....	18
7.2.	Suivi de la recherche .....	18
7.3.	Gestion des données .....	18
7.4.	Audit et inspection .....	18
<b>8.</b>	<b>CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>19</b>
8.1.	Information des patients.....	19
8.2.	Anonymat des patients et conformité aux textes de référence .....	19
<b>9.</b>	<b>CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE .....</b>	<b>20</b>

10.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	21
10.1.	Communications scientifiques .....	21
10.2.	Communication des résultats aux patients.....	21
10.3.	Cession des données .....	21
11.	BIBLIOGRAPHIE.....	22
12.	ANNEXES.....	23

## LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
e-CRF	Cahier d'observation électronique
EvI	Evènement Indésirable
IDE	Infirmier (ère) Diplômé(e) d'Etat
MR	Méthodologie de Référence
RCP	Résumé des Caractéristiques d'un Produit
TEC	Technicien d'Etude Clinique

**RESUME**

Version n° 2 du 29/01/2025

TITRE	<b>Syndrome des Anti-Phospholipides et Atteinte Surrénalienne (SAPAS)</b>
PROMOTEUR	<b>Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers</b> 2 rue de la Milétrie CS90577 86021 POITIERS cedex Tél : 05.49.44.33.89 Fax : 05.49.44.30.58
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE	<b>Dr Martin Mickaël</b> Service de médecine interne Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers 2 rue de la Milétrie CS90577 86021 POITIERS cedex Tél : 05.49.44.40.04 Fax : 05.49.44.43.83
PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE	<b>Dr Martin Mickaël</b> Service de médecine interne Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers 2 rue de la Milétrie CS90577 86021 POITIERS cedex Tél : 05.49.44.40.04 Fax : 05.49.44.43.83
CONTEXTE /JUSTIFICATION	L'atteinte surrénalienne est une manifestation rare du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (1). Les signes cliniques sont peu spécifiques et l'évolution à court terme peut être fatale, ce qui en fait un défi diagnostique. Dans l'état actuelle des connaissances, il n'est pas connu si les patients avec un SAPL compliqué d'une atteinte des surrénales présentent un phénotype clinique ou immunologique distinguable des SAPL sans atteinte surrénalienne. La morbi-mortalité associée à cette atteinte reste également méconnue. C'est pourquoi, nous souhaitons préciser les caractéristiques phénotypiques des patients avec SAPL et atteinte surrénalienne, ce qui pourrait aider le praticien dans sa démarche diagnostique.

<p>OBJECTIFS PRINCIPAL ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</p>	<p>Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, et évolutives des patients ayant présentés une atteinte surrénalienne dans le cadre d'un SAPL</p> <p>Types et fréquence des données suivantes chez les patients ayant présentés une atteinte surrénalienne dans le cadre d'un SAPL :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caractéristiques démographiques</li> <li>- Statut tabagique</li> <li>- Caractéristiques cliniques et biologiques du SAPL</li> <li>- Identification d'un facteur déclenchant</li> <li>- Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de l'atteinte surrénalienne</li> <li>- Evaluation du risque thrombotique</li> <li>- Traitement(s) reçu(s)</li> <li>- Évolution</li> </ul>
<p>OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITERE DE JUGEMENT SECONDAIRES</p>	<p>Non applicable</p>
<p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p>	<p>Rétrospective multicentrique descriptive de type appel à observation national</p>
<p>BIOSTATISTICIEN</p>	<p><b>Pr Mathieu PUYADE</b> Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers 2 rue de la Milétrie – CS 90577 86021 POITIERS cedex Tel : 05 49 44 32 76 Fax : 05 49 44 47 18 Email : mathieu.puyade@chu-poitiers.fr</p>
<p>METHODE ANALYSE DES DONNEES</p>	<p>Analyse des données quantitatives : médianes et intervalle des interquartiles Analyse des données qualitatives : valeurs absolue, pourcentages par rapport à la population initiale des patients.</p>
<p>LIEU OU DOIT SE DEROULER LA RECHERCHE</p>	<p>Analyse centralisée des données au CHU de Poitiers</p>

DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 5 mois (Février 2025 – Juin 2025) Durée totale de la recherche : 9 mois dont 5 mois d'inclusion, et 4 mois d'analyses des données)
RECUEIL DE DONNEES RETROSPECTIVES	Oui
NOMBRE DE PERSONNES INTERROGEEES	Patients cas : non applicable car relève d'un appel à observation,
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients âgés de 18 ans ou plus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SAPL primaire ou associé, défini selon les critères de classification de 2023 (annexe 2)</li> <li>▪ ET au moins 1 des 2 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lésion surrénalienne uni ou bilatérale à l'imagerie (quelle que soit le type d'imagerie) définie par au moins 1 des lésions suivantes : nécrose hémorragique, hémorragie, infarctus, ischémie, nécrose, œdème, élargissement/épaississement, thrombose de la veine surrénale.</li> <li>○ Insuffisance surrénalienne prouvée (cortisolémie entre 7h et 8h &lt; 5 ug/dL (138 nmol/L) OU cortisolémie &lt; 18 ug/dL (500 nmol/L) à 30 ou 60 minutes après injection de 0,25 mg de Synactène (annexe 3)</li> </ul> </li> </ul> <p>NB : les diagnostics du SAPL et de l'atteinte surrénalienne n'ont pas besoin d'être concomitants.</p>
CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticorps anti-surrénale</li> <li>- Traumatisme abdominal dans les 15 jours précédant l'insuffisance surrénalienne</li> <li>- Néoplasie (primaire ou secondaire) localisée a au moins une des surrénales</li> <li>- Syndrome myeloprolifératif</li> <li>- Insuffisance corticotrope (centrale)</li> <li>- Pathologie infiltrative (sarcoïdose, hémochromatose, amylose)</li> <li>- Suspicion de tuberculose surrénalienne</li> <li>- Sérologie VIH positive</li> <li>- Infection CMV active</li> <li>- Infection fongique invasive active</li> <li>- Hyperplasie / hypoplasie des surrénales génétique</li> <li>- Insensibilité à l'ACTH d'origine génétique</li> <li>- Maladie de Wolman, sd de Kearns-Sayre, mutation ABCD1/ABCD2</li> <li>- Thrombopénie induite à l'héparine</li> <li>- CIVD lors de l'atteinte surrénalienne</li> <li>- Hémoglobinurie paroxystique nocturne</li> </ul>



MODALITES DE RECRUTEMENT	Cas : appel à observation national
MODALITES D'INFORMATION	Envoi postal d'une notice d'information
INCONVENIENTS POUR LES PATIENTS	Aucun
CONFORMITE A LA PROCEDURE	<p>La recherche compte uniquement des données recueillies par observation du dossier médical</p> <p>La recherche n'a aucune conséquence pour les personnes participantes que ce soit en termes de sécurité ou modification de la prise en charge habituelle</p> <p>La recherche est dénuée de risque et les inconvénients pour les personnes participantes à la recherche sont négligeables</p> <p>Le recueil et les traitements des données mis en œuvre dans cette recherche sont conformes à la méthodologie de références MR-004 homologuée par la CNIL</p>

## 1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

### **1.1. Etat actuel des connaissances**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune rare, entraînant un état thrombophilique acquis chez les patients, responsable de thromboses vasculaires, d'atteinte microcirculatoire, de thrombopénie, de lésions cardiaque, et de pathologies obstétricales. Les critères de classification du SAPL ont été largement modifiés en 2023. La différence majeure avec les précédents datant de 2006 (1) est l'ouverture des critères cliniques avec l'introduction de points en cas de thrombopénie, de valvulopathie et surtout en cas d'atteinte microvasculaire dans lesquelles s'intègre l'atteinte surrénalienne. L'autre conséquence majeure de cette nouvelle classification est la restriction des critères biologiques avec, un poids insuffisant des IgM anti cardiolipine ou anti B2GP1, quel que soit le titre d'anticorps (2).

L'atteinte surrénalienne dans le SAPL est une complication rare du SAPL, survenant chez environ 0,4 % des patients (1) dont près d'un tiers de façon inaugurale (4). Elle est principalement bilatérale, et correspond le plus souvent à une nécrose hémorragique, parfois à une hémorragie sans nécrose, ou plus rarement un infarctus sans saignement (4).

La première description d'insuffisance surrénalienne associée à un SAPL remonte à 1973 (5). Depuis, différentes observations et quelques revues de la littérature ont précisé la présentation clinique, biologique, radiologique de ces patients (4). La symptomatologie de l'atteinte surrénalienne du SAPL est peu spécifique, incluant des douleurs abdominales, une hypotension, des nausées, de la fièvre, une asthénie ou une confusion (similaire aux manifestations des insuffisances surrénaliennes d'autre étiologie). De plus, elle est possiblement associée à une morbi-mortalité plus élevée.

Plusieurs travaux se sont intéressés à décrire cette manifestation rare du SAPL, toutefois, ces publications ont deux écueils principaux. Soit elles sont de faible effectifs (6), soit elles sont constituées intégralement ou majoritairement de case report, avec les biais d'information inhérent à ces publications (7)

Notre travail propose donc de faire une description complète du phénotype clinique, immunologique et radiologique de ces patients, ainsi que d'étudier leur évolution, sur une cohorte que nous espérons la plus volumineuse possible. A ces fins, nous nous orientons sur une étude descriptive multicentrique avec appel à cas national.

### **1.2. Retombées attendues**

Ce travail permettra de mieux connaître cette atteinte avec des retombées multiples. Premièrement il s'agit d'une manifestation régulièrement associée, mais également inaugural d'une forme gravissime de la maladie, le syndrome catastrophique des anti phospholipides (CAPS). La détection précoce de l'atteinte surrénalienne pourrait permettre au clinicien d'être plus vigilant sur la possibilité d'un CAPS, avec la mise en place si le cas est avéré d'un traitement adapté et précoce.

Deuxièmement, l'atteinte surrénalienne peut régulièrement être sous diagnostiquée, en particulier sur les examens d'imageries. Améliorer nos connaissances sur cette forme de la maladie permettrait au clinicien de dialoguer avec les radiologues en orientant leurs analyses.

Enfin, les patients ayant une atteinte bilatérale présente régulièrement une insuffisance hormonale, qui ne récupère que rarement. La détection de cette atteinte est primordiale pour éviter une insuffisance surrénalienne chronique qui méconnue peut avoir des conséquences graves en cas d'épisode aigu surajouté.

## 2 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

---

### 2.1. **Objectif principal**

Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, et évolutives des patients ayant présentés une atteinte surrénalienne dans le cadre d'un SAPL

### 2.2. **Objectif secondaire**

Non applicable

### 2.3. **Critères d'évaluation principaux**

Types et fréquence des données suivantes chez les patients ayant présentés une atteinte surrénalienne dans le cadre d'un SAPL :

- Caractéristiques démographiques
- Statut tabagique
- Caractéristiques cliniques et biologiques du SAPL
- Identification d'un facteur déclenchant
- Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de l'atteinte surrénalienne
- Evaluation du risque thrombotique
- Traitement(s) reçu(s)
- Évolution

### 2.4. **Critères d'évaluation secondaires**

Non applicable

### 3 CRITERES D'ELIGIBILITE

---

#### 3.1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 ans ou plus
- SAPL primaire ou associé, défini selon les critères de classification de 2023 (2)
- ET au moins 1 des 2 critères suivants :
  - Lésion surrénalienne uni ou bilatérale à l'imagerie (quelle que soit le type d'imagerie) définie par au moins 1 des lésions suivantes : nécrose hémorragique, hémorragie, infarctus, ischémie, nécrose, œdème, élargissement/épaississement, thrombose de la veine surrénale.
  - Insuffisance surrénalienne prouvée (cortisolémie entre 7h et 8h < 5 ug/dL (138 nmol/L) OU cortisolémie < 18 ug/dL (500 nmol/L) à 30 ou 60 minutes après injection de 0,25 mg de Synactène (8) (annexe 3)

NB : les diagnostics du SAPL et de l'atteinte surrénalienne n'ont pas besoin d'être concomitants.

#### 3.2. Critères d'exclusion :

**Ces critères ne sont excluants que s'ils sont positifs, s'ils n'ont pas été cherchés le patient ne sera pas exclus de l'étude :**

- Anticorps anti-surrénale
- Traumatisme abdominal dans les 15 jours précédant l'insuffisance surrénalienne
- Néoplasie (primaire ou secondaire) localisée a au moins une des surrénales
- Syndrome myeloprolifératif
- Insuffisance corticotrope (centrale)
- Pathologie infiltrative (sarcoïdose, hémochromatose, amylose)
- Suspicion de tuberculose surrénalienne
- Sérologie VIH positive
- Infection CMV active
- Infection fongique invasive active
- Hyperplasie / hypoplasie des surrénales génétique
- Insensibilité à l'ACTH d'origine génétique
- Maladie de Wolman, sd de Kearns-Sayre, mutation ABCD1/ABCD2
- Thrombopénie induite à l'héparine
- CIVD lors de l'atteinte surrénalienne
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne

#### 3.3. Faisabilité et modalités de recrutement

Il s'effectuera rétrospectivement par un appel national à observation, via la diffusion d'un cahier d'observation standardisé.

## 4 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

---

### 4.1. Typologie de la recherche

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, multicentrique, Française.

### 4.2. Calendrier de la recherche

- Appel à observation et recueil des données : février 2025 à juin 2025 (5 mois)
- Durée totale de la recherche : 9 mois (5 mois de recueil + 4 mois d'analyse des données), soit une fin d'étude en septembre 2025

### 4.3. Information des personnes concernées

Les patients seront informés par envoi postal d'une notice d'information, de l'existence de cet appel à observation visant à recueillir les données de leur SAPL (avec ou sans atteinte surrénalienne). Ils seront informés que ce recueil de données intéresse des données rétrospectives et que ce recueil est réalisé de façon anonyme. Le médecin en charge de l'étude sera disponible pour répondre à toutes les questions relatives à l'étude notamment en ce qui concerne l'objectif, la nature, le traitement informatisé des données le concernant, recueillies au cours de cette recherche et ses droits d'accès, d'opposition et de rectification de ses données.

Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche. Il sera ainsi exclu de l'étude et les données qui auraient pu être déjà recueillies seront détruites.

Nous considérerons que l'absence de retour de la part du patient, dans une quinzaine de jours suivant la réception de la note d'information, vaudra pour accord.

## 5 ASPECTS STATISTIQUES

---

### 5.1. Méthodes statistiques employées

- Analyse des données quantitatives : médianes et intervalle des interquartiles
- Analyse des données qualitatives : valeurs absolue, pourcentages par rapport à la population initiale des patients

## 6. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET AUX DOCUMENTS SOURCE

---

### 6.1. Accès aux données

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.

### 6.2. Données sources

Les documents sources seront les suivants :

- Dossiers médicaux et observations médicales
- Résultats biologiques
- Compte rendu d'imagerie et images radiologiques

### 6.3. Confidentialité des données

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.

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.

### 6.4. Origine et nature des données recueillies

Les données nécessaires à la réalisation de la recherche sont saisies à partir du dossier médical du patient qui constitue le dossier source.

Les données sources (dossier médical, résultats d'examens) sont conservées par l'investigateur pour une durée de 15 ans après la fin de l'étude.

L'investigateur s'engage à autoriser un accès direct aux données sources de l'étude lors des visites de contrôle, d'audit ou d'inspection.



Pour chaque patient éligible, sera colligée dans une fiche de recueil standardisée papier, l'observation des données biologiques, cliniques, et d'imagerie rétrospectives contenues dans son dossier médical.

Les données suivantes seront relevées :

- Âge, sexe
- Données sur la consommation de tabac
- Facteurs de risque thrombotique
- SAPL primaire ou associé
- Profil immunologique du SAPL
- Autres manifestations cliniques du SAPL
- Caractéristiques cliniques de l'atteinte surrénalienne
- Caractéristiques biologiques de l'atteinte surrénalienne
- Caractéristiques radiologiques de l'atteinte surrénalienne
- Identification d'un facteur déclenchant
- Modalités de prise en charge
- Évolution aux dernières nouvelles

La base de données sera installée dans le service de médecine interne du CHU de Poitiers.

M. SERE Alexandre effectuera la collecte et la saisie des données sous la responsabilité du Dr MARTIN Mickaël. Le data manager sera responsable de la gestion de la base de données et le biostatisticien des analyses statistiques.

Les données seront reportées et enregistrées sous format électronique (EXCEL) dans une base de données sécurisée dont l'accès sera limité aux responsables de l'étude, au data manager, au biostatisticien ainsi qu'aux autorités de santé si nécessaire.

#### 6.5. Mode de circulation des données

L'ensemble de ces données recueillies pour la recherche seront retranscrites dans la base de données électronique par les investigateurs ou leur technicien d'étude clinique.

Une copie du cahier d'observation sera conservée par l'investigateur pour une durée de 15 ans après la fin de l'étude sous format papier ou sous format numérique.

L'ensemble des données sera stocké dans un dossier spécifique sécurisé sur un serveur de l'ordinateur professionnel du Dr Mickaël MARTIN, dans le service de Médecine interne. Les données sans les identifications des patients, seront stockées dans un ordinateur personnel et une clé USB Flash drive.

## 7. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

---

### **7.1. Consignes pour le recueil des données**

Toutes les informations requises par le protocole devront être consignées sur les cahiers d'observation standardisés recueillis sur un support papier et seront ensuite retranscrites dans un fichier EXCEL par M. Alexandre SERE, sous la responsabilité du Dr Mickaël MARTIN.

Toutes les informations requises par le protocole devront être consignées sur les cahiers d'observation standardisés 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 enregistrées dans le cahier d'observation papier et provenant des documents sources devront être cohérentes entre elles ; dans le cas contraire, les différences devront être justifiées et documentées.

L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies.

### **7.2. Suivi de la recherche**

Non applicable

### **7.3. Gestion des données**

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront notées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

### **7.4. 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.

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.

## 8. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

---

### CNIL/RGPD

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur 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 et la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles;

L'étude respectera le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) n°2016-679 du 27 avril 2016.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-004) homologué par délibération n°2018-155 du 3 mai 2018, entrée en vigueur le 13 juillet 2018. Le CHU de Poitiers a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

### **8.1. Information des patients**

Les patients seront informés de l'utilisation de données médicales les concernant dans le cadre de cette étude et de l'inclusion de ces données personnelles, rendues anonymes, dans une base informatique.

Une note d'information sera envoyé via la poste aux patients.

### **8.2. Anonymat des patients et conformité aux textes de référence**

Les informations recueillies sont traitées confidentiellement conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

L'investigateur s'assure que l'anonymat de chaque sujet participant à l'étude est respecté : seule la première lettre du nom et la première lettre du prénom ainsi l'année de naissance figurent dans le cahier d'observation et autre document de l'étude.

Aucune information permettant l'identification des personnes n'est communiquée à des tiers autres que ceux, représentants du promoteur et des Autorités compétentes, réglementairement habilitées à détenir cette information et qui sont tous tenus au secret professionnel.

## 9. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

---

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude (SAPAS) dans les locaux du service de médecine interne du CHU de Poitiers, et sur le serveur sécurisé de médecine interne, jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes,
- Cahier d'observation standardisé : données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Classeur Exel de recueil de données
- Documents de suivi
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

A l'issue de la période d'utilité pratique, l'ensemble des documents à archiver, tels que définis dans la procédure de « classement et archivage des documents liés aux recherches biomédicales » du CHU de Poitiers sera transféré sur le site d'archivage (Service Central des Archives – Hôpital de Poitiers) et sera placé sous la responsabilité du Promoteur pendant 15 ans après la fin de l'étude conformément aux pratiques institutionnelles.

Aucun déplacement ou destruction ne pourront être effectués sans l'accord du Promoteur. Au terme des 15 ans, le promoteur sera consulté pour destruction.

## 10. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

---

### 10.1. Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par M. SERE Alexandre. 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 et la participation éventuelle la source de financement. 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 résultats aux patients

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

### 10.3. Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par M. SERE Alexandre. 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.

## 11. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
2. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:1687-1702.
3. Uthman I, Salti I, Khamashta M. Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2006;15:485-9.
4. Espinosa G, Santos E, Cervera R, Piette J-C, de la Red G, Gil V, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:106-18.
5. Eichner HL, Schambelan M, Biglieri EG. Systemic lupus erythematosus with adrenal insufficiency. *Am J Med.* 1973;55:700-5.
6. Ramon, Mathian A, Bachelot A, Hervier B, Haroche J, Du Boutin-Le TH, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in the antiphospholipid syndrome: long-term outcome of 16 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:3179-89.
7. Lee KH, Lee HJ, Lee CH, Kim JY, Kim JM, Kim SS et al. Adrenal insufficiency in systematic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS): A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2019;18:1-8
8. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79:1-22.

**Annexe 1 : Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains**

Version Octobre 2013

Préambule

1. L'Association Médicale Mondiale (AMM) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.

La Déclaration est conçue comme un tout indissociable. Chaque paragraphe doit être appliqué en tenant compte de tous les autres paragraphes pertinents.

2. Conformément au mandat de l'AMM, cette Déclaration s'adresse en priorité aux médecins. L'AMM invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Principes généraux

3. La Déclaration de Genève de l'AMM engage les médecins en ces termes: «La santé de mon patient prévaut sur toutes les autres considérations » et le Code International d'Ethique Médicale déclare qu'un «médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne».

4. Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir.

5. Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en fin de compte, doit impliquer des êtres humains.

6. L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). Même les meilleures interventions éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.

7. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent et assurent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits.

8. Si l'objectif premier de la recherche médicale est de générer de nouvelles connaissances, cet objectif ne doit jamais prévaloir sur les droits et les intérêts des personnes impliquées dans la recherche.

9. Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin ou à un autre professionnel de santé, et jamais aux personnes impliquées dans la recherche même si celles-ci ont donné leur consentement.

10. Dans la recherche médicale impliquant des êtres humains, les médecins doivent tenir compte des normes et standards éthiques, légaux et réglementaires applicables dans leur propre pays ainsi que des normes et standards internationaux. Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale.

11. La recherche médicale devrait être conduite de sorte qu'elle réduise au minimum les nuisances éventuelles à l'environnement.

12. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en science. La recherche impliquant des patients ou des volontaires en bonne santé nécessite la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié et compétent.

13. Des possibilités appropriées de participer à la recherche médicale devraient être offertes aux groupes qui y sont sous-représentés.

14. Les médecins qui associent la recherche médicale à des soins médicaux devraient impliquer leurs patients dans une recherche uniquement dans la mesure où elle se justifie par sa valeur potentielle en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement et si les médecins ont de bonnes raisons de penser que la participation à la recherche ne portera pas atteinte à la santé des patients concernés.

15. Une compensation et un traitement adéquats doivent être garantis pour les personnes qui auraient subi un préjudice en raison de leur participation à une recherche.

### Risques, contraintes et avantages

16. Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.



17. Toute recherche médicale impliquant des êtres humains doit préalablement faire l'objet d'une évaluation soigneuse des risques et des inconvénients prévisibles pour les personnes et les groupes impliqués, par rapport aux bénéfices prévisibles pour eux et les autres personnes ou groupes affectés par la pathologie étudiée.

Toutes les mesures destinées à réduire les risques doivent être mises en œuvre. Les risques doivent être constamment surveillés, évalués et documentés par le chercheur.

18. Les médecins ne peuvent pas s'engager dans une recherche impliquant des êtres humains sans avoir la certitude que les risques ont été correctement évalués et pourront être gérés de manière satisfaisante.

Lorsque les risques s'avèrent dépasser les bénéfices potentiels ou dès l'instant où des conclusions définitives ont été démontrées, les médecins doivent évaluer s'ils continuent, modifient ou cessent immédiatement une recherche.

### Populations et personnes vulnérables

19. Certains groupes ou personnes faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et peuvent avoir une plus forte probabilité d'être abusés ou de subir un préjudice additionnel.

Tous les groupes et personnes vulnérables devraient bénéficier d'une protection adaptée.

20. La recherche médicale impliquant un groupe vulnérable se justifie uniquement si elle répond aux besoins ou aux priorités sanitaires de ce groupe et qu'elle ne peut être effectuée sur un groupe non vulnérable. En outre, ce groupe devrait bénéficier des connaissances, des pratiques ou interventions qui en résultent.

### Exigences scientifiques et protocoles de recherche

21. La recherche médicale impliquant des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement acceptés, se baser sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique, sur d'autres sources pertinentes d'informations et sur des expériences appropriées en laboratoire et, le cas échéant, sur les animaux. Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche doit être respecté.

22. La conception et la conduite de toutes les recherches impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites et justifiées dans un protocole de recherche.

Ce protocole devrait contenir une déclaration sur les enjeux éthiques en question et indiquer comment les principes de la présente Déclaration ont été pris en considération. Le protocole

devrait inclure des informations concernant le financement, les promoteurs, les affiliations institutionnelles, les conflits d'intérêts potentiels, les incitations pour les personnes impliquées

dans la recherche et des informations concernant les mesures prévues pour soigner et/ou dédommager celles ayant subi un préjudice en raison de leur participation à la recherche.

Dans les essais cliniques, le protocole doit également mentionner les dispositions appropriées prévues pour l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique.

### Comités d'éthique de la recherche

23. Le protocole de recherche doit être soumis au comité d'éthique de la recherche concerné pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que la recherche ne commence. Ce comité doit être transparent dans son fonctionnement, doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence induite et doit être dûment qualifié. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche.

Le comité doit avoir un droit de suivi sur les recherches en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité. A la fin de la recherche, les chercheurs doivent soumettre au comité un rapport final contenant un résumé des découvertes et des conclusions de celle-ci.

### Vie privée et confidentialité

24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

### Consentement éclairé

25. La participation de personnes capables de donner un consentement éclairé à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable de donner un consentement éclairé ne peut être impliquée dans une recherche sans avoir donné son consentement libre et éclairé.

26. Dans la recherche médicale impliquant des personnes capables de donner un consentement éclairé, toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche, des désagréments qu'elle peut engendrer, des mesures qui seront prises après à l'essai clinique et de tout autre aspect pertinent de la recherche. La personne pouvant

potentiellement être impliquée dans la recherche doit être informée de son droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer à tout moment sans mesure de rétorsion. Une attention particulière devrait être accordée aux besoins d'informations spécifiques de chaque personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche ainsi qu'aux méthodes adoptées pour fournir les informations. Lorsque le médecin ou une autre personne qualifiée en la matière a la certitude que la personne concernée a compris les informations, il doit alors solliciter son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Si le consentement ne peut pas être donné par écrit, le consentement non écrit doit être formellement documenté en présence d'un témoin.

Toutes les personnes impliquées dans des recherches médicales devraient avoir le choix d'être informées des conclusions générales et des résultats de celles-ci.

27. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin doit être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé doit être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation.

28. Lorsque la recherche implique une personne incapable de donner un consentement éclairé, le médecin doit solliciter le consentement éclairé de son représentant légal. Les personnes incapables ne doivent pas être incluses dans une recherche qui n'a aucune chance de leur être bénéfique sauf si celle-ci vise à améliorer la santé du groupe qu'elles représentent, qu'elle ne peut pas être réalisée avec des personnes capables de donner un consentement éclairé et qu'elle ne comporte que des risques et des inconvénients minimes.

29. Lorsqu'une personne considérée comme incapable de donner un consentement éclairé est en mesure de donner son assentiment concernant sa participation à la recherche, le médecin doit solliciter cet assentiment en complément du consentement de son représentant légal. Le refus de la personne pouvant potentiellement être impliquée dans la recherche devrait être respecté.

30. La recherche impliquant des personnes physiquement ou mentalement incapables de donner leur consentement, par exemple des patients inconscients, peut être menée uniquement si l'état physique ou mental empêchant de donner un consentement éclairé est une caractéristique nécessaire du groupe sur lequel porte cette recherche.

Dans de telles circonstances, le médecin doit solliciter le consentement éclairé du représentant légal. En l'absence d'un représentant légal et si la recherche ne peut pas être retardée, celle-ci peut être lancée sans le consentement éclairé. Dans ce cas, le protocole de recherche doit mentionner les raisons spécifiques d'impliquer des personnes dont l'état les rend

incapables de donner leur consentement éclairé et la recherche doit être approuvée par le comité d'éthique de la recherche concerné. Le consentement pour maintenir la personne concernée dans la recherche doit, dès que possible, être obtenu de la personne elle-même ou de son représentant légal.

31. Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche. Le refus d'un patient de participer à une recherche ou sa décision de s'en retirer ne doit jamais nuire à la relation patient-médecin.

32. Pour la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine, telles que les recherches sur tissus et données contenues dans les biobanques ou des dépôts similaires, les médecins doivent solliciter le consentement éclairé pour leur analyse, stockage et/ou réutilisation. Il peut se présenter des situations exceptionnelles où il est impraticable, voire impossible d'obtenir le consentement. Dans de telles situations, la recherche peut être entreprise uniquement après évaluation et approbation du comité d'éthique de la recherche concerné.

### Utilisation de placebo

33. Les bénéfices, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non-intervention, est acceptable ; ou

lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non-intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention,

et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non-intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.

Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option.

### Conditions de l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique

34. En prévision d'un essai clinique, les promoteurs, les chercheurs et les gouvernements des pays d'accueil devraient prévoir des dispositions pour que tous les participants qui ont encore besoin d'une intervention identifiée comme bénéfique dans l'essai puissent y accéder après celui-ci. Cette information doit également être communiquée aux participants au cours du processus de consentement éclairé.

### Enregistrement des recherches, publication et dissémination des résultats

35. Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.

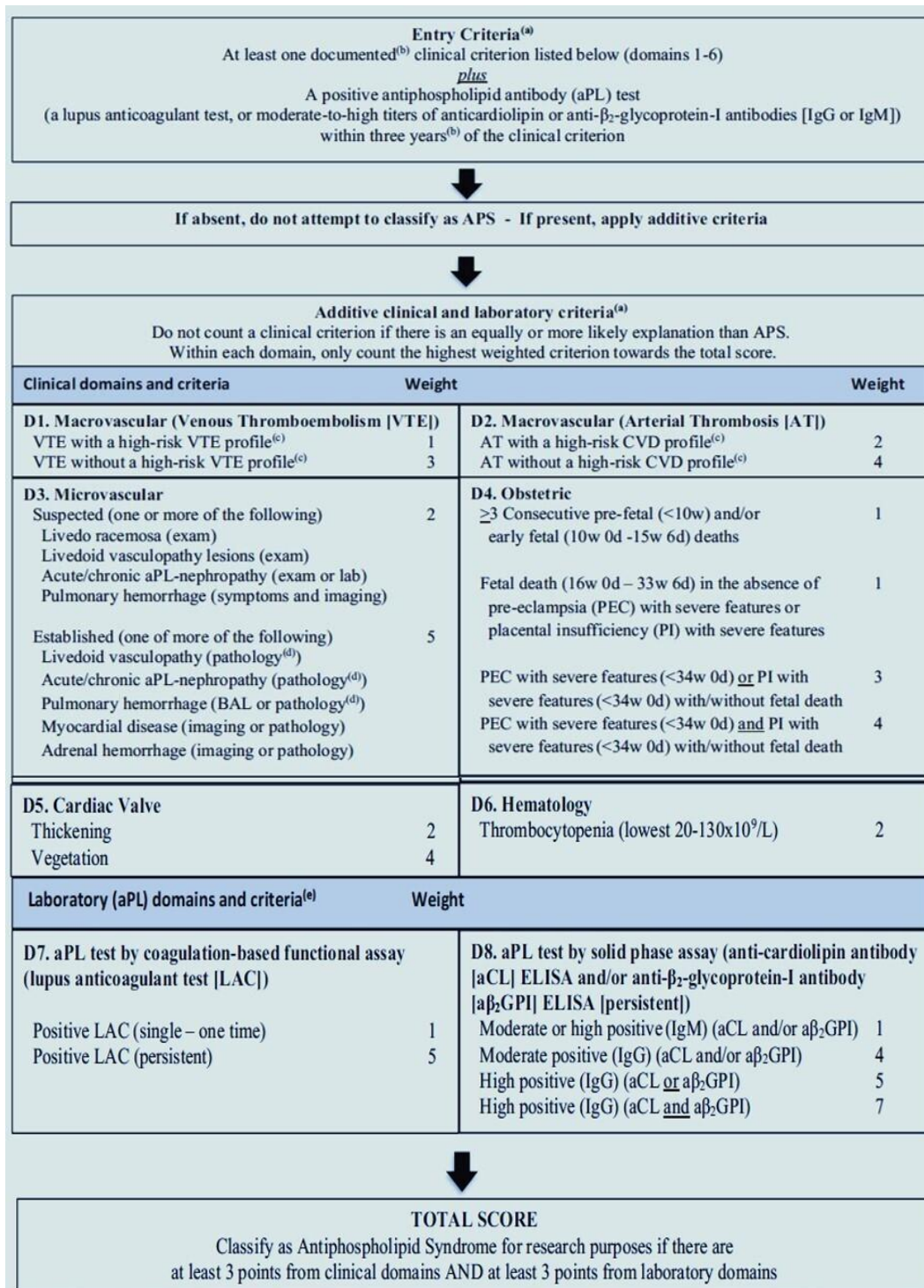
36. Les chercheurs, auteurs, promoteurs, rédacteurs et éditeurs ont tous des obligations éthiques concernant la publication et la dissémination des résultats de la recherche. Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches

impliquant des êtres humains. Toutes les parties ont la responsabilité de fournir des rapports complets et précis. Ils devraient se conformer aux directives acceptées en matière d'éthique pour la rédaction de rapports. Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. La publication doit mentionner les sources de financement, les affiliations institutionnelles et les conflits d'intérêts. Les rapports de recherche non conformes aux principes de la présente Déclaration ne devraient pas être acceptés pour publication.

### Interventions non avérées dans la pratique clinique

37. Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques.

**Annexe 2 : Critères de classification du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (d'après (2))**



### **Annexe 3 : Définition de l'insuffisance surrénalienne périphérique (8)**

Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne sera retenu pour cette étude si un des deux critères biologiques suivants est présent :

- Cortisolémie entre 7h et 8h < 5 ug/dL ou 138 nmol/L
- OU
- Cortisolémie à 30 ou 60 minutes après l'injection de 0,25 mg de Synactène < 18 ug/dL ou 500 nmol/L