

RESUME CCTIRS:

Dyskinésies ciliaires primitives : Identification de critères de sévérité spécifiques et recherche de corrélation génotype-phénotype

RaDiCo-DCP

VERSION N°2.0 du 21/04/2023

N° Gestionnaire	N° CEEI	N°CNIL
C15-74	15.259	916190

1. Etat de la question et objectif de la recherche

Les dyskinésies ciliaires primitives (DCP) sont des maladies respiratoires rares, récessives autosomiques, dues à un défaut de l'épuration mucociliaire lié à des anomalies de structure et/ou de fonction des cils. La variété des anomalies ciliaires identifiées reflète l'hétérogénéité génétique des DCP. La trentaine de gènes actuellement impliqués, expliquent la pathologie chez environ la moitié des patients. Les DCP sont caractérisées par des infections récidivantes des voies aériennes hautes (rhinosinusites) et basses (bronchites), débutant dans la petite enfance et évoluant respectivement vers une polypose nasale et des dilatations des bronches. Dans la moitié des cas, il existe un défaut de latéralisation des organes (situs inversus) correspondant alors au syndrome de Kartagener. Il existe une infertilité plus fréquente chez les hommes (immobilité des spermatozoïdes), que chez les femmes (fausses-couches et grossesses tubaires). Environ un tiers des patients évolue vers une insuffisance respiratoire. L'identification de facteurs prédictifs de sévérité, spécifiques des DCP, permettrait d'améliorer la prise en charge des patients. Il est aussi important d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de DCP, en particulier au niveau ORL.

La cohorte a pour objectifs d'améliorer le soin courant des patients DCP, notamment par la mise en évidence de facteur prédictifs de sévérité, permettant une prise en charge précoce et personnalisée, d'évaluer l'impact social (retard d'apprentissage du langage, qualité de vie) et médical de l'atteinte ORL, ainsi que l'infertilité de l'adulte, de caractériser de manière fine le phénotype ciliaire (ultrastructure, analyse du battement par vidéomicroscopie à haute vitesse). L'étude vise également

à rechercher de nouveaux gènes de DCP et à permettre des études de corrélation génotype/phénotype.

Les données des patients prévalents sont actuellement intégrées dans 3 databases distinctes et complémentaires : la base « e-RespiRare », la base « DCP Cils » et la base « DCP gènes ». La première étape est donc de constituer la base RaDiCo-DCP qui comportera les données de patients prévalents et incidents dont le diagnostic de DCP est certain.

L'identification de facteurs prédictifs de sévérité aura un double impact :

- Sur le plan clinique :
 - o Dans le cadre des DCP : amélioration et personnalisation de la prise en charge, caractérisation de l'infertilité, identification de l'impact des manifestations ORL sur la qualité de vie, identification de nouveaux gènes
 - o Pour des maladies respiratoires communes : les facteurs prédictifs de sévérité identifiés permettront de mieux caractériser les infections récidivantes des voies aériennes (rhinosinusites/bronchites chroniques)
- D'un point de vue plus fondamental : ces facteurs aideront la recherche de gènes modificateurs et/ou de facteurs modificateurs de l'environnement. Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) idiopathiques regroupent un large spectre de pathologies infiltratives du parenchyme pulmonaire qui sont caractérisées par un processus progressif et irréversible de remodelage de la barrière alvéolo-capillaire.

2. Population concernée

Les patients concernés sont des enfants (60%) et adultes ayant un diagnostic de DCP confirmé. Il existe environ 500 patients identifiés dans les bases existantes et il est prévu d'inclure environ 40 patients incidents (nouveaux cas diagnostiqués) par an. En fonction de la file active des centres participants à l'étude, un objectif de 300 patients atteints de DCP est attendu.

3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue

Il s'agit d'une étude nationale observationnelle longitudinale multicentrique rétrospective et prospective, permettant la collecte de données cliniques cohérentes et comparables pour les patients atteints de DCP, associée à une collection biologique existante.

4. Origine et nature des données nominatives recueillies. Justification du recours à celles-ci

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans cette étude. Les informations relatives aux patients sont transmises sous une forme indirectement nominative comparable à celle utilisée dans le cadre des essais thérapeutiques et conformes aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ».

Seules les personnes autorisées connaîtront la correspondance entre le numéro attribué au patient et l'identité du patient.

5. Mode de circulation des données

Les données seront recueillies via trois bases différentes :

- Le système e-RespiRare qui est une base web MySQL, créée en 2006, dans le contexte de la mise en place du CRMR maladies respiratoires rares de l'enfant. La base de données e-RespiRare est utilisée comme un dossier médical pour chaque patient dans le réseau des pneumo-pédiatrie. Cette base a reçu les autorisations légales françaises (CNIL numéro 908324). Les services hospitaliers universitaires pédiatriques composant RespiRare utilisent cet outil et chaque médecin a un accès spécifique par login et mot de passe personnalisé.
- La base "DCP cils" : Historiquement, la constitution du premier groupe de patients DCP a débuté en 1979 à Créteil (Centre Hospitalier Intercommunal - CHIC) où sont effectuées les études ultrastructurales des cils afin de confirmer le diagnostic DCP. Jusqu'à présent, et sans interruption, des données très détaillées concernant le phénotype ciliaire des patients DCP (défauts quantitatifs et qualitatifs de l'ultrastructure ciliaire et les résultats du battement ciliaire analyses) sont recueillies dans cette base de données. Elle est sous ACCESS et a reçu l'autorisation de la CNIL (numéro CNIL 908397).
- La base "DCP gènes" : En 1993, un deuxième groupe de patients DCP a été constitué, à partir des données des échantillons d'ADN et de l'établissement de lignées cellulaires lymphoblastiques transformées obtenues chez les patients avec un diagnostic établi de DCP. Cette biobanque a d'abord été située dans l'unité de recherche de S. Amselem (directeur actuel de l'unité de recherche INSERM UMR_S933 / UPMC). En 2007, cette biobanque de recherche a été convertie en une collection biologique DCP: les échantillons d'ADN sont stockés dans le laboratoire de génétique moléculaire (dirigé par S. Amselem) du Département de génétique (hôpital Trousseau) et utilisés à des fins de diagnostic et de recherche. Toutes les informations correspondant à ce groupe de patients DCP sont stockées dans la base de données « DCP gènes » qui a été développée sous le logiciel 4D GESBIOL® et qui a reçu l'autorisation de la CNIL (numéro CNIL 1352496).

Les données pourront également être recueillies directement dans l'e-CRF (électronique – Case Report Form, REDCap) de l'étude, accessible par connexion internet. Il permet la collecte de données cliniques et de qualité de vie ainsi que leur validation et leur exploitation en temps réel (module complet de monitoring et de data management). L'e-CRF est en conformité avec les normes et recommandations suivantes: FDA 21 CFR Part 11, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques Epidémiologiques et l'ICH Q6. Les données saisies par le médecin ou le patient dans la base de données adossée à l'e-CRF sont sécurisées. L'accès aux serveurs est sécurisé par un identifiant et un mot de passe, et les informations sont cryptées et uniques à chaque instant, avec divers niveaux d'accès sont proposés selon le rôle dans l'étude. L'e-CRF est conforme aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ». Les données sont conservées sur un serveur informatique sécurisé et agréé HADS (Hébergement Agréé Données de Santé).

A la fin de l'étude, la base de données sera extraite et importée dans un logiciel d'analyses statistiques (R ou équivalent). Toutes publications ou communications des résultats ne feront état que de données statistiques agrégées strictement anonymes.

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

La durée prévue de l'étude, analyse des données incluse, est d'environ 12 ans et 8 mois (6 ans et 8 mois d'inclusion, 5 ans de suivi et 1 an pour l'analyse des données). Une fois inclus dans la cohorte RaDiCo-DCP, les patients seront suivis pendant 5 ans et les sites d'inclusion rempliront au minimum une fois par an les données nécessaires au suivi des patients pour la cohorte RaDiCo-DCP, et recueillies dans le cadre du suivi habituel des patients. Il sera également demandé aux patients de remplir lors de leurs consultations de suivi habituel un questionnaire qualité de vie.

7. Méthode d'analyse des données

Dans un premier temps, une analyse descriptive sera menée sur la totalité de la population incluse et sur chacun des sous-groupes (adulte et pédiatrique).

Des méthodes graphiques seront utilisées selon la pertinence de l'illustration à réaliser. Le regroupement ou la discrétisation des variables pourront être utilisés afin de mettre en évidence une statistique informative. Des méthodes d'analyse multivariées descriptives pourront venir le cas échéant compléter cette première phase d'analyse.

L'événement d'intérêt (critère de sévérité) est défini comme la survenue d'un Z-score ≤ -2.5 pour les enfants de 6 ans ou plus et comme la survenue d'un Z-score ≤ -3 pour les patients adultes. Pour les enfants trop jeunes pour réaliser une spirométrie forcée (moins de 6 ans), le critère de sévérité retenu sera radiologique avec l'existence au scanner d'au moins 3 lobes présentant des images de dilatation des bronches et/ou de condensation pulmonaire.

Objectif principal :

Une première étude d'association sur la population totale sera réalisée entre les paramètres d'évaluation du stade de la pathologie (critère de sévérité) et les autres paramètres collectés dans l'étude afin d'identifier ceux liés à ces scores. Les méthodes de régression linéaire seront alors utilisées. Une seconde étude d'association réalisée avec les méthodes d'analyse multivariées explicatives sera menée sur le sous-groupe des patients présentant la forme sévère de la maladie. Elle permettra d'identifier des paramètres qui lui sont spécifiquement et positivement corrélés.

Une 3ème étude d'association réalisée avec les mêmes méthodes d'analyse sera menée sur le sous-groupe des patients pour lesquels on observera une évolution du stade non sévère vers le stade sévère. Elle permettra d'identifier des paramètres qui lui sont spécifiquement et positivement corrélés.

Ces études d'association nous permettront d'identifier des facteurs pronostiques candidats pour l'évolution vers la forme sévère de la maladie. Une deuxième étude permettra de faire émerger les facteurs spécifiquement associés à cette évolution.

Objectifs secondaires

Recherche de nouveaux gènes : Lorsque nécessaire, une étude d'association sera réalisée pour valider l'implication des nouvelles mutations identifiées dans le développement des DCP.

Qualité de vie et atteinte ORL/infertilité : Une analyse descriptive permettra de présenter les moyennes des scores de qualité de vie avec les écarts type correspondant pour l'ensemble de la population incluse, ainsi que pour les sous-groupes d'intérêt.

Le score pourra être discrétisé en variable qualitative en tenant compte des seuils prédéfinis de sévérité permettant de classer les patients dans différents sous-groupes en fonction de leur sévérité et de leur qualité de vie. Les proportions seront alors calculées en pourcentage avec leur intervalle de confiance correspondant.

La survenue d'une dégradation de la qualité de vie sera décrite par la méthode de Kaplan Meier. Une courbe de survie sera présentée pour chacun des sous-groupes d'intérêt.

Une étude d'association entre la sévérité de l'atteinte ORL et les scores de la qualité de vie sera menée en se basant sur les méthodes analyses multivariées explicatives notamment l'analyse en correspondance principale et la régression logistique. Au cours de cette analyse la force d'association sera quantifiée par le coefficient de corrélation.

Une analyse similaire sera menée pour évaluer l'impact de l'infertilité et de son traitement sur la qualité de vie.

Corrélation génotypes/phénotypes

Une étude d'association réalisée avec les méthodes d'analyse multivariées explicatives sera menée pour quantifier l'association entre le génotype et le phénotype ciliaire et/ou clinique

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel R ou tout autre logiciel pouvant effectuer ces analyses avec le niveau de qualité requise.

8. Justification du nombre de sujets ou analyse de la puissance

Compte-tenu du contexte (maladie rare), et du peu de données disponibles permettant d'établir des hypothèses statistiques, le calcul de puissance et le nombre de patients « nécessaire » pour cette étude ne peut être calculé. L'ensemble des patients disponibles et acceptant de participer à l'étude sera inclus.

A ce jour, 500 patients (300 enfants et 200 adultes) sont enregistrés dans les bases de données existantes et on estime qu'environ 40 nouveaux cas par an de DCP sont identifiés. En fonction de la file active des centres participants à l'étude, un objectif de 300 patients atteints de DCP est attendu.