RESUME :

Cohorte nationale sur les anomalies congénitales de l'œil: histoire naturelle, déterminismes génétiques et amélioration du pronostic oculaire et extra-oculaire pour une meilleure prise en charge des patients

RaDiCo-AC-ŒIL

1. *Etat de la question et objectif de la recherche*

Les malformations congénitales de l'œil regroupent plusieurs anomalies du développement comprenant la microphtalmie, l'aniridie, et les anomalies du segment antérieur.
La **microphtalmie** est une malformation de l'œil qui se manifeste par un œil de taille plus petite que la normale. En l'absence totale de globe oculaire visible on parle d'**anophtalmie**. La malformation peut concerner un œil ou les deux.
L'**aniridie** est caractérisée par une absence partielle ou totale de l'iris.
Les **anomalies du segment antérieur** regroupent un large spectre de malformations touchant la cornée et l'iris. Il s'agit essentiellement des syndromes de Peters, Rieger et Axenfeld qui conduisent à un glaucome ou à la cataracte.

Ces anomalies sont rares et souvent associées à des malformations extra-oculaires. Ainsi, un retard des acquisitions peut être présent, secondaire à l'atteinte sensorielle, ou directement lié à une atteinte cérébrale au cours du développement et entraînant alors une déficience intellectuelle. Les conséquences visuelles de ces malformations, ainsi que la fréquence des atteintes extra-oculaires et des anomalies du développement psychomoteur sont encore mal connues. Ainsi, prévoir l'évolution des facultés visuelles et neurologiques d'un enfant chez qui le diagnostic d'anomalie congénitale de l'œil aura été fait au cours de la grossesse ou à la naissance et proposer à ces enfants un protocole de soin bien défini se révèle très difficile à l'heure actuelle.

Le but de cette étude est d'améliorer la connaissance de ces maladies en décrivant l'évolution au long cours des fonctions visuelles et neuro-développementale.

L'étude devrait également permettre de :
1- Identifier des facteurs pronostics d'évolution visuelle et neurologique de ces maladies
2- Evaluer les répercussions de ces malformations oculaires sur la qualité de vie des patients et de leur famille

3- Rechercher des corrélations entre la présence de certaines mutations génétiques et l'apparition d'anomalies oculaires ou neuro-développementales.

L'ensemble de ces observations devrait permettre d'améliorer la prise en charge de ces maladies.

2. *Population concernée*

Les patients concernés sont des enfants et adultes souffrant d'une malformation congénitale de l'œil.

3. *Méthode d'observation ou d'investigation retenue*

Il s'agira d'une étude observationnelle rétrospective et prospective. Tout patient répondant aux critères d'inclusion et ne satisfaisant pas aux critères d'exclusion, dûment informé et ayant donné son consentement, pourra être inclus dans l'étude par son médecin.

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

Toutes les données seront collectées 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.

Les données collectées par le médecin concernent :

- Les antécédents médico personnels et familiaux
- Les caractéristiques médicales, biologiques et compte-rendu d'imagerie ou d'intervention chirurgicale à l'inclusion et tout au long de l'étude
- L'origine géographique des parents
- Le type de mutation génétique (du patient et de ses parents s'ils consentent à l'étude génétique)
- Le phénotype du patient
- L'identifiant maladie rare (IdMR)
- Le niveau d'étude et activité socio-professionnelle
- Le niveau de développement intellectuel

Les patients auront à compléter des questionnaires de qualité de vie lors de la visite d'inclusion puis tous les ans jusqu'à la fin de l'étude pour évaluer l'impact de ces pathologies sur la qualité de vie.

Les données de génétique permettront d'évaluer l'héritabilité de ces types de pathologies.

La collecte de l'origine géographique des parents ainsi que la recherche de consanguinité entre les parents et le malade permettront notamment de rechercher l'existence d'effets fondateurs de certaines mutations génétiques.

Les données concernant le niveau d'étude et l'activité socio-professionnelle permettront d'évaluer le retentissement de la maladie sur l'insertion socio-professionnelle.

Les données concernant le niveau de développement intellectuel permettra de déterminer avec précision l'impact (direct ou indirect) des pathologies étudiées sur le développement intellectuel des patients.

5. Mode de circulation des données

Toutes les données médicales concernant les patients inclus dans l'étude seront collectées à partir des informations disponibles dans leur dossier médical et/ou collectées au cours des visites de suivi. Le recueil des données sera effectué par le biais de questionnaires électroniques (e-CRF) destinés au médecin et au patient. Aucune re-saisie des questionnaires n'est à prévoir pour cette étude.

Les données recueillies contiendront également l'Identifiant Maladies Rares (IdMR) généré par la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) qui se compose de 20 caractères générés par un algorithme à partir des nom, prénom, date de naissance et sexe, afin de s'inscrire dans le cahier des charges du soin national de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Excepté la collecte de cet IdMR, aucun transfert d'information entre les bases de données RaDiCo et BNDMR n'aura lieu.

Un même e-CRF (électronique – Case Report Form, REDCap), accessible par connexion internet, sera utilisé pour cette étude par tous les centres participant. 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 ; 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 agrée HADS (Hébergement Agrée 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.

Les patients rempliront leurs questionnaires via un accès sécurisé (login et mot de passe). La saisie se fera sur une interface permettant de nourrir directement l'e-CRF RaDiCo-AC-ŒIL. Aucun transfert de données ne sera opéré.

Toutes les données recueillies dans la base e-CRF seront rendues confidentielles et seulement identifiées par un code se composant de l'acronyme de la cohorte suivi d'un numéro spécifique au centre l'ayant inclus et d'un numéro correspondant à son ordre d'inclusion (SEDVasc-aaa-bbbb). Seuls les médecins en charge du suivi des patients conserveront sur site une table de correspondance avec l'identité des patients qu'ils ont inclus.

L'ensemble des systèmes décrits ci-dessus s'exécute dans une architecture virtualisée, redondée et supervisée dans un centre d'hébergement et d'infogérance agréé « données de santé » (HADS) en contrat de prestation avec l'Inserm. Les équipements sont dédiés et séparés.

6. *Durée et modalités d'organisation de la recherche*

La durée prévue de l'étude, analyse des données incluse, est de 21.5 ans (10 ans d'inclusion, 11 ans maximum de suivi avec une visite de suivi entre l'âge de 6 et 7 ans et une autre entre l'âge 9 et 11 ans), 6 mois pour le data-management et les analyses statistiques). Pour les patients inclus après l'âge de 7 ans, il n'est prévu qu'une seule visite.

7. *Méthode d'analyse des données*

On envisage d'inclure 500 nouveaux patients âgés de 0 à 7 ans et 300 patients âgés de plus de 8 ans. A ces 800 patients, s'ajoutent 150 patients prévalents pour un total de 950 patients incluables dans la cohorte.

Les parents de patients inclus pourront, s'ils le souhaitent, participer aux études d'héritabilité en donnant le résultat de leur recherche de mutation d'ADN si ce dernier existe. Pour cette partie de l'étude, le nombre de sujets pourra donc atteindre environ 3000 (si tous les parents de patient participent).

Compte-tenu du fait de l'inclusion de patient souffrant d'une maladie rare, les analyses statistiques seront effectuées en fonction du nombre de patients inclus et de sa conformité à la distribution normale. Selon la taille de l'échantillon, des tests paramétriques et/ou non paramétriques seront utilisés.

Les caractéristiques démographiques et cliniques (descriptif de la maladie, antécédents…) de la cohorte de patients seront décrites par les paramètres habituels, moyennes, écart-types, minimum, maximum, et médiane (quartiles si nécessaire) pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

L'évolution de la qualité de vie (SF36/SF10) et du développement cognitif (WISC-IV) sera étudiée en comparant les scores obtenus à chacun des questionnaires entre le début et la fin du suivi à l'aide d'un test de comparaison de moyennes pour échantillons appariés.

L'évolution de la qualité de vie des sujets sera étudiée à l'aide d'un test du X^2 de Mac Nemar ou d'un test exact de Fischer avec loi binomiale, après mise en classe du score.

Les analyses statistiques seront conduites avec le logiciel R (ou équivalent). La significativité statistique est fixée au risque alpha = 0,05.

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. Néanmoins, si on se base sur les données de la population française, pour l'item « capacités intellectuelles » pour lequel il existe beaucoup de données, en considérant une baisse des capacités intellectuelles d'au moins 10% entre deux visites (celle entre 6 et7 ans et celle entre 9 et 11 ans), une puissance statistique de 80% et un risque alpha de 5%, il faudrait inclure 20 patients ou plus par sous-groupe pour détecter une telle différence pour chaque sous-groupe. L'objectif d'inclusion d'environ 500 patients pour l'ensemble des pathologies concernées pour lesquels des données de suivi seront disponibles, devrait permettre d'atteindre au moins ces effectifs.