SYNOPSIS
RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (RIPH)
VERSION N°2.0 DU 22/06/2021

Réserver au promoteur			
	N° Inserm	C20-58	
	Qualification réglementaire	☐ RIPH du 1° médicament ☐ RIPH du 1° médicament thérapie innovante ☐ RIPH du 1° dispositif médical ☐ RIPH du 1° hors produit de santé	☐ RIPH du 2° à risques et contraintes minimes ☒ RIPH du 3° non interventionnelle

Intitulé de la recherche **Titre abrégé et/ou acronyme**	Maladies pulmonaires interstitielles : Une étude de la petite enfance aux personnes âgées et des apparentés RaDiCo-ILD 2	
Investigateurs principaux / coordonnateurs	Pr. Annick Clement, PUPH Inserm - U933 Hôpital Armand Trousseau, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris annick.clement@trs.aphp.fr Tel : +33 (0)1 44 73 66 68 Fax : +33 (0)1 44 73 67 18 Pr. Vincent Cottin, PUPH Centre National de Référence des Maladies pulmonaires Rares Hôpital Louis Pradel, 28 avenue Doyen Lépine, 69677 Lyon cedex vincent.cottin@chu-lyon.fr Tel : +33 (0)4 27 85 77 00 Fax : +33 (0)4 72 35 76 53	
Responsable scientifique	Inserm - ITMO Santé Publique - Pôle Recherche Clinique (PRC) Biopark, Bâtiment A, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris Gabrielle Derocle, Cheffe de projet PRC Inserm gabrielle.derocle@inserm.fr Tél: 01 44 23 60 41 Fax: 01 44 23 67 10 Délégation Gestion : RaDiCo Grp_RC@radico.fr Tél: 01 71 73 87 94	
Recherche	☐ Monocentrique ☒ Multicentrique Nombre de centres : 30..	☒ Française ☐ Européenne /Internationale Nombre de pays : …..

OBJECTIFS DE L'ESSAI

Objectif principal :

Décrire les caractéristiques phénotypiques des patients pédiatriques et adultes atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques, d'autres pneumopathies interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif et de pneumopathie interstitielle associée à la Sclérodermie et de leurs proches sur un suivi de 5 ans qui permettra de décrire l'histoire naturelle des différentes formes de PID dans le groupe de patients et pour l'évaluation de la pénétrance et la prévalence de PID chez les parents de patients mutés dans les gènes impliqués dans la régulation des télomères (à ce jour :*TERT, TERC, RTEL1, PARN, TINF2* ou *DKC1* et d'autres futurs gènes découverts comme étant impliqués dans la maladie).

Objectifs secondaires :
Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Identifier les facteurs génétiques impliqués dans l'initiation et la progression de ces maladies,
- Étudier dans quelle mesure les facteurs environnementaux et de comorbidité peuvent influer sur la gravité et les résultats de ces maladies
- Identifier et valider les biomarqueurs pour le diagnostic et la progression de ces maladies

Chez les apparentés de patients porteurs d'une mutation :

- Déterminer et caractériser une association entre mutation et développement ILD ;
- Évaluer la fréquence et les caractéristiques des maladies extra-pulmonaires spécifiques à ces mutations (hépatiques, hématologiques, immunologiques et cutanées), et évaluer leur association avec la présence de la mutation ;
- Évaluer la fréquence et les caractéristiques des maladies pulmonaires et extra pulmonaires soupçonnées d'être associées à ces mutations (emphysème pulmonaire, infertilité, cancer, ostéoporose) et évaluer leur association avec la présence de la mutation ;
- Comparer les caractéristiques des proches en fonction de l'état de chacun des dommages et, pour les dommages les plus fréquents, évaluer leurs facteurs de risque respectifs (PID, dommages extra-pulmonaires spécifiques et suspects de dommages pulmonaires et extra-pulmonaires) ;
- Préciser l'évolution chronologique des anomalies, en réévaluant les porteurs de mutations asymptomatiques sains à 5 ans

RESUME

Les patients concernés sont des enfants et adultes atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques, d'autres pneumopathies interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif et de pneumopathie interstitielle associée à la Sclérodermie et les apparentés de patients porteurs d'une mutation sur un des gènes associés aux télomères
Etude nationale observationnelle longitudinale multicentrique rétrospective et prospective, permettant la collecte de données cliniques cohérentes et comparables pour les patients et les apparentés, porteur ou non d'une mutation, atteints d'une pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique
La durée prévue de l'étude, analyse des données incluse, est d'environ 10 ans (5 ans d'inclusion et 5 ans de suivi, auxquels s'ajoutent les étapes pour le data-management et les analyses statistiques).
Les centres participants informeront chaque participant avec une notice d'information et leur consentement écrit sera recueilli avant de les inclure dans l'étude et de commencer la collecte de leurs données.
Les données médicales prospectives seront recueillies à 6 mois à 1 an après l'inclusion puis au moins une fois par an jusqu'à 5 ans pour les patients et à 5 ans pour les apparentés.
Le participant remplira un auto-questionnaire lors de ses consultations de suivi habituel ou en se connectant à une interface sécurisée

MOTS CLES (5): Pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique, pédiatrie, adulte, dépistage

DOMAINES DE RECHERCHE :
Maladies génétiques
Maladies rares
Pédiatrie
Pneumologie

TYPOLOGIE

☐ **Essai portant sur un produit de santé (PS) :**

☐ Médicament ☐ Médicament de Thérapie Innovante (MTI)	Phase : ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
☐ Dispositif Médical	Classe : ☐ I ☐ IIa invasif à long terme ☐ Autre IIa ☐ IIb ☐ III ☐ DMIA

☐ Autre. Préciser :

☐ **Essai hors produit de santé (HPS) (physiologie, physiopathologie, …)**

☒ **Etude épidémiologique**
- ☐ Etude cas témoin
- ☒ Etude de cohorte (longitudinale)
- ☐ Etude transversale

METHODOLOGIE (si applicable)

☐ Contrôlé ☐ Randomisé	☐ Groupes parallèles ☐ Croisé	☐ Double insu ☐ Simple insu ☒ Ouvert

CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ESSAI

Durée d'inclusion : 5 ans
Durée de la participation du sujet : 5 ans
Durée totale de la recherche : 10 ans

POPULATION ETUDIEE

Nombre et profil * de participants par groupe :
- Patient pédiatrique : 400
- Patient adulte :2300
- Apparentés : 150

Modes de recrutement par profil :
Information des participants avec une notice d'information et recueil de leur consentement écrit

Justification du nombre de sujets :
- Patient pédiatrique : La filière RespiRare (Centres de référence des maladies respiratoire rares) compte 400 patients prévalents avec 60 à 80 nouveaux cas chaque année
- Patient adulte : la prévalence des PID est estimé à 80 cas pour 100 000 habitants pour les hommes et de 67 cas pour 100,000 habitants pour les femmes.
- Apparentés : Actuellement une mutation a été identifiée dans 88 familles indépendantes. Nous évaluons que 2 apparentés en moyenne par famille voudront être dépistés.

CRITERES D'ELIGIBILITE

Critères d'inclusion :
- Pour les Patients avec un diagnostic confirmé PID établi sur les critères suivants :
  - Critères cliniques : manifestations d'insuffisance respiratoire chronique, notamment dyspnée / tachypnée, toux et cyanose pendant l'effort ou au repos
  - Critères radiologiques : anomalies caractéristiques de la tomodensitométrie à haute résolution (HRCT) thoracique, y compris une atténuation généralisée du verre dépoli ou alvéolaire, des réticulations souvent associées à une bronchiectasie de traction et des rayons de miel
  - Critères fonctionnels : anomalies du test de la fonction pulmonaire reflétant un schéma restrictif et incluant la perte de volume pulmonaire, la capacité vitale (VC), la capacité pulmonaire totale (TLC); réduction de la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone (DLCO), les anomalies des échanges de gazeux et la réponse ventilatoire modifiée à l'exercice
- Pour les patients atteints de PF-ILD:
  - Diagnostic de PID fibrotique autre que la FPI, y compris les maladies conjonctives telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LED), la myosite inflammatoire idiopathique (IIM), y compris la dermatomyosite, le syndrome de Sjögren primaire (SjS) et la maladie du tissu conjonctif mixte (MCTD) et autres PID telles que la pneumonie interstitielle idiopathique non spécifique (iNSIP), la pneumonie interstitielle à caractéristiques auto-immunes (IPAF), la sarcoïdose, la pneumonie d'hypersensibilité (HP) établie par discussion multidisciplinaire
  - Étendue de la maladie à ⩾10% de fibrose au HRCT définie comme une anomalie réticulaire avec bronchectasie de traction avec ou sans rayon de miel
  - Progression de la maladie malgré une «prise en charge appropriée» (qui peut souvent, mais pas toujours, inclure des glucocorticoïdes et / ou un traitement immunosuppresseur), telle qu'évaluée sur une période de 24 mois avant le diagnostic de progression de la maladie

• Une baisse relative de la CVF d'au moins 10% de la valeur prévue, avec ou sans détérioration clinique (en comparant la valeur la plus élevée de la CVF et la valeur la plus récente de la CVF pendant la période considérée)
• Ou une combinaison d'au moins 2 des critères suivants:
  - une baisse relative de la CVF comprise entre 5 et 10% de la valeur prévue
  - aggravation des symptômes respiratoires
  - augmentation de l'étendue de la fibrose pulmonaire au scanner thoracique
- Aggravation de la maladie non liée à une embolie pulmonaire, une insuffisance cardiaque décompensée ou des infections des voies respiratoires inférieures

- Pour les patients atteints de SSc-ILD:
  - Diagnostic de la sclérose systémique (critères American College of Rheumatology et European League Against Rheumatism
    • épaississement de la peau des doigts,
    • lésions du bout des doigts,
    • télangiectasie,
    • capillaires anormaux du pli des ongles,
    • maladie pulmonaire interstitielle ou hypertension artérielle pulmonaire,
    • Phénomène de raynaud,
    • Autoanticorps liés à la SSc.
  - Et étendue de la maladie de ⩾10% des poumons (définie par des anomalies réticulaires, des nids d'abeilles et des opacités de verre dépoli) au HRCT

- Pour le groupe des apparentés :
  - Parents au premier degré de patients porteurs d'une mutation dans les gènes *TERT, TERC, RTEL1, TINF2, DKC1* ou *PARN*. À l'avenir, d'autres mutations pourraient être incluses.
- Pour les deux groupes :
  - Participants et apparentés / tuteurs (pour les patients pédiatriques) qui ont signé un formulaire de consentement éclairé
  - Participants affiliés au «Régime National d'Assurance Maladie»

Critères de non-inclusion :
- Pour le groupe de patient :
  - Patients atteints de maladies pulmonaires parenchymateuses diffuses causées par une toxicité médicamenteuse, une immunodéficience, des troubles prolifératifs, dont l'histiocytose et des troubles métaboliques
  - Patients (parents/tuteurs d'un patient pédiatrique) incapables de comprendre le protocole
- Pour le groupe des apparentés :
  - Âge <18 ans
  - Femmes enceintes
  - Proches de patients porteurs d'une variation génétique indéterminée. Pour être prises en compte, les mutations doivent être génétiquement non ambiguës (mutations bien connues et définies clairement et internationalement connues comme liées au FPF). Les gènes impliqués liés à l'ILD sont des gènes associés à la régulation des télomères (*TERT, TERC, RTEL1, TINF2, DKC1, NAF1, PARN*) ou liés à la production de surfactants (*SFTPC, ABCA3, SFTPA1, SFTPA2, NKX2.1*).
- Pour les deux groupes :
  - Pas d'assurance maladie
  - Particuliers placés sous protection judiciaire

CRITERES DE JUGEMENT

Critère principal :

Pour les patients atteints de pneumopathies interstitielles idiopathiques, d'autres pneumopathies interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif et de pneumopathie interstitielle associée à la Sclérodermie pédiatriques et adultes, les principaux critères d'évaluation seront les caractéristiques cliniques et biologiques recueillis au fil du temps. Ces critères seront évalués sur la base de caractéristiques collectées lors d'un examen au moment de l'inclusion à 6 mois et une fois par an lors des visites de suivi. Le suivi se fera sur 5ans.
Pour les apparentés du 1er degré, le principal critère d'évaluation sera la présence d'un PID confirmé par un scanner.

Les critères d'évaluation seront :
- Histoire de famille

- Paramètres cliniques : examen respiratoire (y compris l'évaluation de la dyspnée basée sur la classification de la New York Heart Association) examen complet d'autres organes
- Paramètre biologique : Hématologie, biochimique, immunité, sérologie, ionogrammes, surveillance de l'état du fer et de vitamine D
- Paramètres d'imagerie : Scanner thoracique, radiographies thoracique, scintigraphie pulmonaire, échocardiographie, échographie abdominale
- Recherche d'agents infectieux : Bactériologie, virologie, parasitologie, mycologie
- Bronchoscopie et examen LBA (résultats macroscopiques, analyse cellulaire)
- Tests de fonction pulmonaire : Gaz du sang artériel et spirométrie, si disponible échange de gaz de sommeil et polysomnographie
- Examen des tissus pulmonaires, si disponible : Biopsie pulmonaire (chirurgicale, transbronchique), explant pulmonaire, en cas de transplantation pulmonaire
- Évaluation d'autres fonctions organiques : Digestif (mesure du pH, manométrie œsophagienne, séries gastro-intestinales supérieures (hirondelle barytée), œsophagogastroduodénoscopie, tomodensitométrie abdomino-pelvienne), cardiaque (échographie cardiovasculaire, imagerie par résonance magnétique cardiaque, cathétérisme cardiaque droit), dermatologique, évaluation de la fertilité, densitométrie osseuse, autres organes
- Traitements
- Évaluer l'impact du SARS-CoV2 sur la progression de la maladie

Rationnel du choix du critère principal :
RaDiCo-ILD 2 inclus un ensemble de maladies rares dont l'étiologie et l'évolution sont encore mal connues. L'objectif principal de la recherche est d'acquérir de meilleures connaissances sur les différents aspects de la maladie.

Critères d'évaluation secondaires :
• analyse génétique : Identification des facteurs génétiques impliqués dans l'initiation et la progression de la maladie
• L'impact des facteurs environnementaux et de comorbidité sur la gravité de la maladie et les résultats seront réalisés avec des études d'association
• Valider les biomarqueurs candidats déjà publiés pour le diagnostic et la progression de la maladie (y compris MMP7, SP-A et SP-D, KL-6 et MUC5B) pour le diagnostic et la progression de la maladie
• Impact du SARS-CoV2 : Méthode de dépistage, symptômes, prise en charge, traitements

Les maladies extra-pulmonaires spécifiques d'une mutation avec :
- Immuno-hématologique : présence de macrocytose, thrombocytopénie, anémie, dysmyélopoïèse, myélodysplasie, aplasie ou leucémie aiguë.
- Hépatique : tests anormaux de la fonction hépatique, hypertension portale, cirrhose, carcinome hépatocellulaire.
- Cutanée : cheveux blancs avant l'âge de 30 ans, leucoplasie buccale, dystrophie des ongles, hyperpigmentation localisée par avis dermatologique spécialisé.

Les maladies pulmonaires et extra pulmonaires soupçonnées d'être associées à une mutation d'un gène régulateur des télomères considérés seront celles correspondant aux dommages mentionnés dans la littérature mais non confirmés, à savoir l'une des pathologies suivantes :
- Emphysème pulmonaire sur le scanner thoracique et évalué par double lecture du scanner ;
- Infertilité prouvée sur le spermogramme ou l'équilibre hormonal ;
- Ostéopénie, ostéoporose ;

Cancer solide, y compris cancer de la peau et dysplasie cervicale (cancer actuel et antécédents de cancer).