RESUME CCTIRS :

Cohorte nationale sur l'épidémiologie, l'hétérogénéité clinique et génétique du syndrome « Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis » (LPAC)

RaDiCo-COLPAC

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

Le syndrome LPAC (Low Phospholid-Associated Cholelithiasis) est une forme rare et symptomatique de lithiase biliaire intra-hépatique de cholestérol du sujet jeune (< 40 ans) d'origine génétique, récidivant de manière caractéristique après cholécystectomie et répondant souvent favorablement à un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC). Le syndrome LPAC est hétérogène sur le plan clinique et génétique, son évolution et son pronostic ne sont pas prévisibles et sa prévalence dans la population générale reste inconnue.

Le but de cette étude est de mieux préciser le spectre clinique et pronostique de la maladie. L'étude devrait également permettre :

- D'évaluer la réponse du syndrome au traitement AUDC
- D'évaluer l'impact du syndrome sur la qualité de vie
- D'établir une grande banque d'ADN génomique qui permettra de caractériser l'hétérogénéité génétique de la maladie et de découvrir de nouveaux gènes de prédisposition
- D'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients et d'identifier de nouveaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la lithiase biliaire.

2. *Population concernée*

Les patients concernés sont majoritairement des adultes souffrant du syndrome LPAC. Il pourra néanmoins y avoir quelques cas pédiatriques. 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.

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

Il s'agira d'une étude observationnelle rétrospective et prospective avec collection d'échantillons biologiques conduite dans le cadre de la prise en charge habituelle de ce type de maladies (Centre de référence/compétence maladies rares). Un prélèvement de sang pour recherche de mutations dans les gènes identifiés LPAC sera fait dans le cadre de cette recherche pour les cas index et leurs apparentés de manière à étudier la transmission et la ségrégation des mutations identifiées et valider le diagnostic.

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

Aucune donnée directement 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. Cette étude est associée à une collection d'échantillons biologiques (ADN). Tous les prélèvements effectués dans le cadre de cette étude relèvent de la pratique médicale habituelle et seront traités en tant que tel. Les échantillons seront conservés pendant la durée de l'étude (et 10 ans supplémentaires si les patients ou leurs représentants y consentent à des fins de recherches sur le syndrome LPAC) au centre de ressources biologiques de l'Hôpital Saint-Antoine (Paris) sous la responsabilité du Pr Tabassome Simon.

5. *Mode de circulation des données*

Les données seront collectées dans un e-CRF (electronic – Case Report Form, REDCap), accessible par connexion internet, utilisé pour cette étude. 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 d'analyse statistique). 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.

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

La durée prévue de l'étude, analyse des données incluse, est de 9 ans (3 ans d'inclusion, 5 ans de suivi avec une visite annuelle au minimum, 1 an pour le data-management et les analyses statistiques).

7. *Méthode d'analyse des données*

Une analyse descriptive sera menée pour présenter les points remarquables cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie, mesurer, sur une période de 5 ans, la prévalence relative du syndrome LPAC par rapport au nombre de cas de lithiases biliaires et décrire les pratiques diagnostiques, thérapeutiques et de prise en charge des patients ainsi que leur qualité de vie. Des méthodes graphiques, diagrammes en barre, seront utilisées pour mettre en image la répartition de ces paramètres d'intérêt et leur évolution au cours du temps.

Des études d'association intégrant des analyses en composante principale, des modèles de régression logistique adéquate seront réalisées pour quantifier et illustrer les forces d'association entre les prises de traitement et la variation des caractéristiques de la pathologie, mesurer également la corrélation entre les phénotypes et le génotype, rechercher des facteurs de risque, et les facteurs pronostic d'une mauvaise réponse thérapeutique. Ces analyses permettront d'identifier les éventuels facteurs de confusion.

Des courbes de survie réalisées à l'aide de la méthode Kaplan Meier seront utilisées pour comparer, à l'aide du test du log Rank, les probabilités cumulés de survenu d'un événement d'intérêt dans les sous-groupes, profil de patient émergeant au fil de l'analyse, notamment lors des études d'association ou autre méthode d'analyse multivariées.

Un modèle de Cox tenant compte des facteurs pronostics sera proposé pour modéliser les évolutions du syndrome LPAC.

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 afin de décrire avec le maximum de précision les différentes manifestations cliniques, biologiques et radiologiques du syndrome LPAC. Grâce au réseau de l'Association Nationale des Hépato-Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH), des centres de compétence et de référence il est prévu d'inclure entre 550 et 650 patients.