

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

Responsable(s) : ESCUDIER Estelle, Inserm UMR S 933

Date de modification : 03/01/2017 | Version : 1 | ID : 73379

Général

Identification

Nom détaillé	Dyskinésies ciliaires primitives : Identification de critères de sévérité spécifiques et recherche de corrélation génotype-phénotype
Sigle ou acronyme	RaDiCo-DCP
Numéro d'enregistrement (ID-RCB ou EUDRACT, CNIL, CPP, etc.)	CCTIRS n° 16.049Bis / CNIL Decision DR-2016-391

Thématiques générales

Domaine médical	Anatomie Cytologie Biologie Maladies rares Oto-rhino-laryngologie Pédiatrie Pneumologie Urologie, andrologie et néphrologie
Pathologie, précisions	Dyskinésies ciliaires primitives: pathologies respiratoires, liées à une anomalie constitutionnelle des cils qui touche l'axonème, structure commune aux cils et aux flagelles qui a été remarquablement conservée au cours de l'évolution, des organismes unicellulaires les plus primitifs (protozoaires) aux mammifères. Les DCP sont responsables d'infections des voies aériennes hautes et basses, secondaires aux altérations de l'épuration muco-ciliaire, se manifestant classiquement dès l'enfance. Ces infections respiratoires se traduisent par des broncho-pneumopathies et des rhinosinusites récidivantes, évoluant respectivement vers une dilatation des bronches et une polypose nasosinusienne. Dans la moitié des cas, il existe une rotation inverse des viscères (situs inversus), réalisant alors le syndrome de Kartagener (CILD1 [MIM 244400]), défini par la triade bronchiectasies, sinusites chroniques et situs inversus, qui constitue donc un sous-groupe des DCP. L'anomalie ciliaire la première décrite et la plus fréquente, retrouvée

chez les patients atteints de DCP, correspond à une absence des bras de dynéine externes qui portent l'activité ATPasique indispensable au mouvement ciliaire. De nombreuses autres anomalies ultrastructurales des cils ont ensuite été décrites dans le cadre des DCP^{1,2}. La plupart des hommes atteints sont stériles par immobilité du flagelle des spermatozoïdes qui présentent alors le même défaut ultrastructural que celui des cils respiratoires. L'incidence des DCP dans la population générale est estimée à 1/16000. La transmission des DCP se fait classiquement selon un mode autosomique récessif, la fréquence des individus atteints étant d'ailleurs largement supérieure dans les populations où il existe un fort degré de consanguinité.

Déterminants de santé

Facteurs sociaux et psycho-sociaux
Génétique
Systèmes de soins et accès aux soins
Travail

Responsable(s) scientifique(s)

Nom du responsable

ESCUDIER

Prénom

Estelle

Adresse

Inserm UMR S 933 & Département de Génétique
Hôpital Armand-Trousseau, 26 av. du Dr Arnold
Netter
75012 Paris
FRANCE

Téléphone

+33 (0)1 44 73 52 95

Email

estelle.escudier@aphp.fr

Laboratoire

Inserm UMR S 933

Organisme

Institut National de la Santé et de la Recherche
Médicale / French National Institute for Health and
Medical Research (Inserm)

Collaborations

Participation à des projets, des réseaux, des consortiums

Oui

Précisions

Filière Maladies Rares pulmonaires RespiFil /
European Reference Network ERN-LUNG

Financements

Financements	Publique
Précisions	Financée par le programme « Investissements d'Avenir », programme COHORTES: Grant ANR- 10-COHO-0003.
Gouvernance de la base de données	
Organisation(s) responsable(s) ou promoteur	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale / French National Institute for Health and Medical Research (Inserm)
Statut de l'organisation	Secteur Public
Existence de comités scientifique ou de pilotage	Oui
Labellisations et évaluations de la base de données	Certification sécurité de la base: audit PASSI
Contact(s) supplémentaire(s)	
Caractéristiques	
Type de base de données	
Type de base de données	Registres de morbidité
Informations complémentaires concernant la constitution de l'échantillon	<p>En fonction de leur symptomatologie, la prise en charge initiale des patients suspectés de DCP est réalisée dans un service de pédiatrie, d'ORL, de pneumologie adulte, de pneumo-pédiatrie, ou de biologie de la reproduction qui entreprennent les explorations étiologiques, notamment les investigations ciliaires qui permettent d'affirmer le diagnostic de DCP.</p> <p>De manière rétrospective, les informations sur les patients DCP, recueillies dans les trois bases de données actuelles (la base « e-RespiRare », la base « DCP Cils » et la base « DCP gènes») ont permis d'identifier environ 400 familles indépendantes avec un diagnostic confirmé de DCP, ce qui correspond à environ 500 patients prévalents qui ont pu être inclus aussi bien dans une, deux ou trois de ces bases. Ce recrutement de patients prévalents contribuera à un grand nombre des inclusions. De manière prospective, environ 100 nouveaux cas de patients suspectés de DCP sont explorés chaque année dans les différents services du Réseau DCP (Centres de Référence et de</p>

Compétence experts dans la prise en charge des DCP), et le diagnostic est confirmé pour environ la moitié d'entre eux. Le nombre de nouveaux cas est estimé à 40 patients par an (cas incidents). Parmi ces patients prévalents, 60% sont des enfants.

La cohorte RaDiCo-DCP se composera de patients prévalents et incidents, pédiatriques et adultes qui seront suivis pendant 5 après leur inclusion dans la cohorte RaDiCo-DCP.

Objectif de la base de données

Objectif principal

Objectif principal

L'objectif principal est d'identifier dans une grande cohorte de patients DCP, des facteurs prédictifs précoces de sévérité afin d'améliorer la prise en charge personnalisée des patients.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires visent à :

- ? Valider l'implication de nouveaux gènes de DCP
- ? Evaluer l'impact sur la qualité de vie de deux atteintes importantes de la DCP :
 - o L'atteinte ORL selon sa sévérité (en particulier chez l'enfant, surdité avec retard de langage, et chez l'adulte, intensité des rhinosinusites chroniques avec recours à la chirurgie),
 - o L'infertilité de l'adulte qui nécessite souvent le recours à l'assistance médicale à la procréation, tout particulièrement chez les patients masculins.

Objectifs exploratoires

- ? Evaluer l'impact sur la qualité de vie des autres atteintes de la DCP
- ? Rechercher des corrélations entre les différents aspects phénotypiques cliniques (en particulier les facteurs prédictifs de sévérité identifiés, les manifestations ORL perturbant la qualité de vie, l'existence d'une infertilité), le phénotype ciliaire, et le génotype.

Objectifs informatiques

- ? Développer et diffuser un outil électronique de recueil de données de diverses sources. Cet outil sera adossé à une base de données et int grera un système de gestion de suivi du data-management. Il permettra la saisie des données pédiatriques et adultes chez les patients atteints de DCP.
- ? Promouvoir l'utilisation de cet outil auprès des Centres de Compétence et de Référence Maladies Rares dédiés à la DCP et harmoniser le recueil des données, pour la première fois en France, des

patients adultes et pédiatriques.

Critères d'inclusion

Tous les patients prévalents et incidents inclus dans la cohorte RaDiCo-DCP doivent :

- ? Avoir un diagnostic confirmé de DCP basé sur au moins un des critères de diagnostic objectif suivant : syndrome de Kartagener (association de sinusites chroniques, de bronchiectasie et d'un situs inversus), et/ou mise en évidence d'anomalies spécifiques de l'ultrastructure ciliaire, et/ou identification de mutations non ambiguës dans un gène de DCP.
- ? Avoir au minimum une visite annuelle de suivi conformément à la pratique courante.

Critères de non inclusion

Les patients correspondants aux critères suivants, ne pourront être inclus :

- ? Patient avec un diagnostic de DCP non confirmé (ne répondant pas aux critères du paragraphe 3.2).
- ? Patient avec une pathologie concomitante évolutive pouvant interférer avec l'évaluation des manifestations liées à la DCP.

Type de population

Age

Nouveau-nés (naissance à 28j)
Nourrissons (28j à 2 ans)
Petite enfance (2 à 5 ans)
Enfance (6 à 13 ans)
Adolescence (13 à 18 ans)
Adulte (19 à 24 ans)
Adulte (25 à 44 ans)
Adulte (45 à 64 ans)
Personnes âgées (65 à 79 ans)
Grand âge (80 ans et plus)

Population concernée

Sujets malades

Pathologie

Q34 - Autres malformations congénitales de l'appareil respiratoire

Sexe

Masculin
Féminin

Champ géographique

National

Détail du champ géographique

Couverture complète du territoire français par les Centres de Référence et de Compétence Maladies Pulmonaires Rares

Collecte

Dates

Année du premier recueil 2017

Année du dernier recueil 2027 minimum

Taille de la base de données

Taille de la base de données (en nombre d'individus) [500-1000[individus

Détail du nombre d'individus 700

Données

Activité de la base Collecte des données active

Type de données recueillies
Données cliniques
Données déclaratives
Données paracliniques
Données biologiques
Données administratives

Données cliniques, précisions
Dossier clinique
Examen médical

Détail des données cliniques recueillies
Les données à collecter à chaque visite sont détaillées le cahier d'observation: Données démographiques, Evaluation générale; Evaluation respiratoire (clinique, radiologique(1) et EFR); ; Evaluation ORL (clinique, et paracliniques); Evaluation NO et explorations ciliaires; Fertilité; Génétique; Evaluation bactériologique;Thérapeutiques

Données déclaratives, précisions
Auto-questionnaire papier
Auto-questionnaire internet
Face à face

Détail des données déclaratives recueillies
Questionnaires Qualité de Vie développés par la cohorte, adaptés à la classe d'âge. SNOT ? 22 pour questionnaire sur les symptômes de rhinosinusite

Données paracliniques, précisions
Les habitudes concernant la consommation de tabac seront recueillies car le tabagisme chronique peut interférer avec la sévérité des maladies respiratoires en général.

Données biologiques, précisions
Les prélèvements ciliaires sont réalisés au moment de l'établissement du diagnostic selon les recommandations élaborées par le groupe de travail « dyskinésie ciliaire primitive » du Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares

RespiRare. .. Les DCP étant d'origine génétique, les données génétiques et par conséquent l'origine ethnique sont recueillies afin d'aider à l'interprétation des analyses moléculaires (fréquence des polymorphismes variables selon les populations

Existence d'une biothèque

Oui

Contenu de la biothèque

Lignées cellulaires
Autres

Détail des éléments conservés

Cells & Cilia

Paramètres de santé étudiés

Événements de santé/morbidité
Événements de santé/mortalité
Qualité de vie/santé perçue

Qualité de vie/santé perçue, précisions

Questionnaires Qualité de Vie développés par la cohorte, adaptés à la classe d'âge. SNOT ? 22 pour questionnaire sur les symptômes de rhinosinusite

Modalités

Mode de recueil des données

Cloud sécurisé avec accès web double facteur, eCRF construits sous REDCap

Nomenclatures employées

HPO, ICD10, Snomed CT, Orpha Codes and ORDO, Drug dictionary (DCIs)

Procédures qualité utilisées

Plan de Data Management et Plan de Validation des Données. Management des données en continu (règles de contrôle automatiques et système de "queries")

Suivi des participants

Oui

Modalités de suivi des participants

Suivi par convocation du participant
Suivi par contact avec le médecin référent ? traitant
Suivi par croisement avec un registre de morbidité

Pathologie suivies

Q34 - Autres malformations congénitales de l'appareil respiratoire

Appariement avec des sources administratives

Non

Valorisation et accès

Valorisation et accès

Accès

Existence d'un document qui

Oui

répertorie les variables et les modalités de codage

Charte d'accès aux données (convention de mise à disposition, format de données et délais de mise à disposition)

Charte d'Accès aux ressources de la cohorte. Demandes à soumettre sous forme d'un synopsis de projet de recherche à l'adresse dcp@radico.fr (sera examinée sous 15aine par le Comité Scientifique de la cohorte RaDiCo-DCP)

Accès aux données agrégées

Accès restreint sur projet spécifique

Accès aux données individuelles

Accès restreint sur projet spécifique