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

Responsable(s) :Chassaing Nicolas , Inserm U 1056

Calvas Patrick

Date de modification : 03/12/2024 | Version : 1 | ID : 73377

Date de modification : 03/12/2024   Version	n : 1   ID : 73377
Général	
Identification	
Nom détaillé	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
Sigle ou acronyme	RaDiCo-ACOEIL
Numéro d'enregistrement (ID- RCB ou EUDRACT, CNIL, CPP, etc.)	CCTIRS n° 16.051 / Décision CNIL DR-2016-349
Thématiques générales	
Domaine médical	Déficiences et handicaps Maladies rares Neurologie Ophtalmologie Pédiatrie
Etude en lien avec la Covid-19	Non
Pathologie, précisions	Microphthalmie, anophtalmie, aniridie, autres dysgénésies du segment antérieur : Ces défauts oculaires englobent un large éventail de malformations touchant principalement la cornée ou l'iris. Ils comprennent les anomalies classiques de Peters, Rieger et Axenfeld. L'anomalie de Peters correspond à un obscurcissement total ou central de la cornée associé à une synergie iridocornéenne. Cette malformation conduit fréquemment au glaucome ou à la cataracte. L'anomalie de Peters peut être isolée ou fréquemment associée à une grande variété de caractéristiques extra-oculaires, notamment une déficience intellectuelle. Une forme syndromique, le syndrome de Peters-plus, est bien définie et englobe l'anomalie de Peters, un retard de croissance, une brachydactylie, une déficience

intellectuelle et diverses autres malformations.

L'anomalie d'Axenfeld-Rieger correspond à une implication de l'iris (embryotoxon postérieur, hypoplasie de l'iris, corectopie, polycorie) et à une synergie entre l'iris et le trabéculum. Une fois de plus, ce défaut de développement oculaire peut être isolé ou associé à des caractéristiques extraoculaires et à une déficience intellectuelle. Une forme syndromique, le syndrome de Rieger, se compose de l'anomalie d'Axenfeld-Rieger associée à une hypodontie, des dents en forme de cheville, une dysmorphie faciale et une peau périmbilicale redondante.

Déterminants de santé Facteurs sociaux et psycho-sociaux

Génétique

Produits de santé

Systèmes de soins et accès aux soins

Mots-clés Maladies ophtalmique, Maladies rares, Qualité de vie

# Responsable(s) scientifique(s)

Nom du responsable Chassaing

Prénom Nicolas

Adresse Service de génétique médicale - Pavillon Charles

Lefebvre

Hôpital Purpan? CHU de Toulouse

31 059 Toulouse Cedex

**FRANCE** 

Téléphone + 33 (0)5 61 77 90 55

Email chassaing.n@chu-toulouse.fr

Laboratoire Inserm U 1056

Organisme Institut National de la Santé et de la Recherche

Médicale (Inserm)

Nom du responsable Calvas

Prénom Patrick

Adresse Service de génétique médicale - Pavillon Charles

Lefebvre

Hôpital Purpan? CHU de Toulouse

31 059 Toulouse Cedex

Email calvas.p@chu-toulouse

Organisme Institut National de la Santé et de la Recherche

	Médicale (Inserm)
Collaborations	
Participation à des projets, des réseaux, des consortiums	Oui
Précisions	User Filières de Santé Maladies Rares (National Rare Diseases Healthcare Networks): SENSGENE and ANDDIRAR
Autres	Associations de patients : Microphtalmie France, Gêneris, Retina France
Financements	
Financements	Publique
Précisions	RaDiCo a bénéficié d'une aide de l'Etat gérée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) au titre du Programme Investissements d'Avenir (PIA) portant la référence « 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 (Inserm)
Statut de l'organisation	Secteur Public
Existence de comités scientifique ou de pilotage	Oui
Labellisations et évaluations de la base de données	Certification d'audit de sécurité de la base de données / Data Management et contrôle qualité continus des données.
Contact(s) supplémentaire(s)	
Caractéristiques	
Type de base de données	
Type de base de données	Registres de morbidité
Base de données issues d'enquêtes, précisions	Etudes de cohortes
Origine du recrutement des participants	Via une sélection de services ou établissements de santé

# Critère de sélection des participants

Autre traitement ou procédure

Le recrutement dans la base de données s'effectue dans le cadre d'une étude interventionnelle Non

Informations complémentaires concernant la constitution de l'échantillon

Patients de 0 à 7 ans

Nous visons à inclure la plupart des patients nés avec un défaut oculaire développemental. Même si la plupart des défauts oculaires sont diagnostiqués au cours des premiers mois de vie, les patients peuvent être inclus dans la cohorte jusqu'à l'âge de 7 ans (âge de la première évaluation neuropsychologique). Compte tenu de l'incidence estimée de la microophtalmie et de l'anophtalmie  $(\sim 1/10\ 000)$ , de l'aniridie  $(\sim 1/60\ 000)$  et d'autres dysgénésies du segment antérieur (~1/30 000), 80 nouveaux patients devraient naître chaque année en France (800 000 naissances/an) avec une microophtalmie, 14 avec une aniridie et 27 avec d'autres dysgénésies du segment antérieur. Nous prévoyons d'inclure au moins la moitié de ces patients chaque année (50 patients : 25 avec une microophtalmie ou une anophtalmie, 10 avec une aniridie et 15 avec une dysgénésie du segment antérieur). Cette estimation est basée sur notre activité diagnostique au cours des trois dernières années. En effet, au cours de cette période, nous avons recruté chaque année à des fins diagnostiques, 43 patients non apparentés (dont 33 enfants) avec une microophtalmie/anophtalmie, 29 patients non apparentés (dont 14 enfants) avec une aniridie et 25 patients non apparentés (dont 19 enfants) avec une dysgénésie du segment antérieur.

Patients de plus de 8 ans

Les adultes et les enfants de plus de 8 ans atteints ne seront pas inclus dans le sous-groupe de suivi. Cependant, leur phénotype (défaut oculaire, malformations extra-oculaires et résultats visuels et neurologiques) sera récupéré dans la base de données en tant que cas rétrospectifs pour augmenter les données collectées sur les résultats des patients atteints de ces défauts oculaires. Nous avons récupéré des patients historiques (150 patients ou familles avec microophtalmie/anophtalmie, 100 avec aniridie et 80 avec dysgénésie du segment antérieur) dans notre

base de données clinique (autorisation CNIL 1458306V0 du 09-10-2010) via notre laboratoire de diagnostic. Ces patients seront à nouveau contactés par leur généticien ou ophtalmologiste pour participer à la procédure d'évaluation standard. En plus de ces patients déjà connus, nous collectons encore chaque année environ 30 nouveaux patients adultes grâce à cette activité de diagnostic. En combinant les cas connus et les nouveaux cas adultes (ou enfants de plus de 8 ans) identifiés, nous pourrions nous attendre à inclure au moins 30 patients chaque année dans ce sousgroupe.

#### Durée de l'étude

Suivi jusqu'à dix ans des patients de moins de 7 ans au moment de l'inclusion (sous-groupe incident) : deux évaluations après l'inclusion (à 6-7 ans et à 9-11 ans)

Évaluation unique des patients de plus de 8 ans (« sous-groupe prévalent ») au moment de l'inclusion.

# Objectif de la base de données

# Objectif principal

### Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de décrire les résultats à long terme des patients présentant des défauts de développement oculaire, en mettant l'accent sur les problèmes visuels et neuro-développementaux.

#### Objectifs secondaires

- I) Identification de facteurs pronostiques (tels que des défauts oculaires, une implication unilatérale ou bilatérale, des malformations extra-oculaires) qui seraient associés à un résultat visuel et/ou neurologique défavorable. Ces données seront essentielles pour formuler des recommandations visant à améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients.
- II) Répercussions des défauts de développement oculaire sur la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Objectifs exploratoires Recherche de corrélations potentielles génotype/phénotype pour découvrir :

la fréquence d'implication de chaque gène dans ces défauts de développement oculaire ; le spectre phénotypique associé aux mutations de ces gènes ; l'identification de nouveaux gènes impliqués dans ces défauts de développement oculaire.

Étant donné que le génotypage ne sera pas obligatoire pour participer à la cohorte, cet objectif ne concernera que les patients qui l'auront accepté.

#### Critères d'inclusion

#### Patients de 0 à 7 ans

Nouveau-nés et/ou enfants de la naissance à 7 ans, atteints des défauts oculaires suivants : anophtalmie, microophtalmie, aniridie, dysgénésie du segment antérieur, dont les parents auront évalué correctement les risques (liés aux normes actuelles de prise en charge de ces pathologies) et les avantages (amélioration des connaissances et de la prise en charge standard) de l'étude, et auront donné leur consentement éclairé pour participer au protocole. Patients affiliés au "Régime National d'Assurance Maladie".

L'inclusion de patients étrangers sera possible grâce aux centres d'inclusion français s'ils acceptent de prendre en charge tous les frais médicaux.

#### Patients de plus de 8 ans

Enfants à partir de 8 ans, atteints des défauts oculaires suivants : anophtalmie, microophtalmie, aniridie, dysgénésie du segment antérieur, dont les parents auront évalué correctement les risques et les avantages de l'étude, et auront signé un formulaire de consentement éclairé pour participer au protocole. Patients affiliés au "Régime National d'Assurance Maladie".

# Patients adultes

médicaux.

Adultes atteints des défauts oculaires suivants : anophtalmie, microophtalmie, aniridie,

L'inclusion de patients étrangers sera possible grâce aux centres d'inclusion français s'ils acceptent de prendre en charge tous les frais dysgénésie du segment antérieur.

Adultes sous tutelle dont les tuteurs auront évalué correctement les risques (liés aux normes actuelles de prise en charge de ces pathologies) et les avantages (amélioration des connaissances et de la prise en charge standard) de l'étude, et auront donné leur consentement éclairé pour participer au protocole. En effet, une déficience intellectuelle peut être associée aux défauts oculaires, et nous devrons inclure ces patients afin d'évaluer l'incidence de cet événement.

Adultes capables d'évaluer correctement les risques (liés aux normes actuelles de prise en charge de ces pathologies) et les avantages (amélioration des connaissances et de la prise en charge standard) de l'étude et de donner leur consentement éclairé pour participer au protocole.

Parents adultes d'un enfant atteint participant à l'étude et désireux de participer à l'étude d'hérédité (résultats de l'analyse ADN).

Patients affiliés au "Régime National d'Assurance Maladie".

L'inclusion de patients étrangers sera possible grâce aux centres d'inclusion français s'ils acceptent de prendre en charge tous les frais médicaux.

Les femmes enceintes peuvent être incluses dans l'étude (les examens proposés n'ont aucune interférence ou effet indésirable pendant la grossesse).

#### Critères de non-inclusion

Patients atteints de défauts de développement oculaire autres que ceux énumérés ci-dessus. Patient ou parents/tuteur du patient incapable d'approuver ou refusant de participer au protocole. Patients français non affiliés au "Régime National d'Assurance Maladie" ou patients étrangers ne souhaitant pas payer les frais de services médicaux.

# 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	Grand	âge	(80	ans	et	plus
---------------------------	-------	-----	-----	-----	----	------

	Grand age (80 ans et plus)
Population concernée	Sujets malades
Pathologie	Q11 - Anophtalmie, microphtalmie et macrophtalmie
Sexe	Masculin Féminin
Champ géographique	National
Détail du champ géographique	Tout le territoire français via les centres de référence et de compétence pour les maladies rares.
Collecte	
Dates	
Année du premier recueil	2016
Année du dernier recueil	up to 2037
Taille de la base de données	
Taille de la base de données (en nombre d'individus)	[500-1000[ individus
Détail du nombre d'individus	151
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 cliniques, ainsi que les données biologiques, moléculaires uniformes et comparatives des patients souffrant de malformations congénitales oculaires. Les données récupérées sont dédiées à : Mettre en œuvre l'historique familial, y compris le suivi de la grossesse et de l'accouchement ; La description du phénotype du patient (qu'il soit oculaire et extraoculaire) ; La collecte de données d'investigations paracliniques ; La description de l'état visuel et

	neurologique ; L'évaluation de l'état sociologique et de la qualité de vie.
Données déclaratives, précisions	Auto-questionnaire papier Auto-questionnaire internet Face à face
Détail des données déclaratives recueillies	SF-36 (adultes) / SF-10 (enfants)
Données biologiques, précisions	Pour les patients acceptant de se soumettre à de telles analyses, un dépistage moléculaire à des fins de diagnostic sera réalisé par le laboratoire de diagnostic génétique dirigé par les deux investigateurs principaux au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Toulouse. Ces analyses comprennent le séquençage à haut débit, à ce jour, de 25 gènes connus pour être impliqués dans ces pathologies (ALDH1A3, B3GALTL, BCOR, C12ORF57, CYP1B1, FOXC1, FOXE3, MAB21L2, MFRP, OTX2, PAX2, PAX6, PITX2, PITX3, PRSS56, PXDN, RARB, RAX, RCN1, SIX6, SMOC1, SOX2, STRA6, TENM3, VSX2), et éventuellement davantage une fois que de nouveaux gènes seront identifiés. Ces analyses sont réalisées par séquençage de Sanger, séquençage ciblé (NGS). Des analyses moléculaires supplémentaires à des fins de recherche pouvant être nécessaires pour l'identification de nouveaux gènes ou de gènes modulateurs seront effectuées par le laboratoire de recherche EA-4555 (laboratoire de recherche des deux investigateurs principaux). Ces analyses seront réalisées par séquençage du génome entier et du génome complet.
Existence d'une biothèque	Non
Paramètres de santé étudiés	Evénements de santé/morbidité Evénements de santé/mortalité Qualité de vie/santé perçue Autres

Modalités

précisions

Mode de recueil des données

Qualité de vie/santé perçue,

eCRF utilisant REDCap EDC ; Plateforme basée sur le cloud, accessible via le web, sécurisée par conception. Ressource certifiée d'hébergement de données de santé HADS.

SF-36 (adultes) / SF-10 (enfants)

Nomenclatures employées HPO, ICD10, Snomed CT, Codes Orpha et ORDO,

	Dictionnaire thériaque des médicaments (DCIs).
Procédures qualité utilisées	Gestion continue des données ; Plan de Gestion des Données et Plan de Validation des Données. Contrôles natifs et système de de e-queries
Suivi des participants	Oui
Modalités de suivi des participants	Suivi par convocation du participant Suivi par contact avec le médecin référent ? traitant
Pathologie suivies	Q11 - Anophtalmie, microphtalmie et macrophtalmie
Appariement avec des sources administratives	Non
Valorisation et accès	
Valorisation et accès	
Valorisation et accès Accès	
	Oui
Accès  Existence d'un document qui répertorie les variables et les	Oui  Les demandes d'accès aux données RaDiCo -AC OEIL (agrégées ou individuelles) ou aux rapports analytiques seront examinées par le comité scientifique suite à la soumission d'un synopsis de Projet de Recherche Spécifique (PRS), tel que défini dans la Charte d'Accès aux Ressources. Elles doivent être envoyées à l'adresse ac-oeil@radico.fr.
Accès  Existence d'un document qui répertorie les variables et les modalités de codage  Charte d'accès aux données (convention de mise à disposition, format de données	Les demandes d'accès aux données RaDiCo -AC OEIL (agrégées ou individuelles) ou aux rapports analytiques seront examinées par le comité scientifique suite à la soumission d'un synopsis de Projet de Recherche Spécifique (PRS), tel que défini dans la Charte d'Accès aux Ressources. Elles