

Contacts :

Pour la partie Scientifique et Médicale :

Responsable du Projet : Pr Corvol

harriet.corvol@aphp.fr

Co-responsable du Projet : Pr Clément

annick.clement@aphp.fr

Coordinatrice de recherche clinique :

Julie Mésinèle

julie.mesinele@inserm.fr

Tel: 01 49 28 46 19

Pour la partie Biostatistiques :

Responsable : Pr Pierre-Yves Boëlle

boelle@u707.jussieu.fr

Pour l'aide logistique et

méthodologique :

Stéphane Mazur 04 74 66 33 08

mazurs@free.fr

Les acteurs :

Les CRCM

La société française de

mucoviscidose

Les unités Inserm U938 et U1136

La Banque d'ADN et de Cellules

du Généthon

Les soutiens financiers :

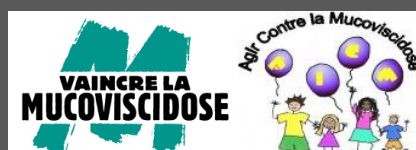
Les associations de patients :

Vaincre La Mucoviscidose

Cystic Fibrosis Foundation

Agir et Informer Contre la

Mucoviscidose



Les soutiens académiques :

INSERM ; AHP ; UPMC ; GIS

maladies rares ; ANR



Bilan des inclusions au 01/04/2018

| Date d'ouverture | CRCM | Nombre d'inclus | Nombre attendus | % d'inclusions |
|------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 19/06/2007 | Amiens | 94 | 91 | 103 |
| 20/06/2008 | Angers | 80 | 120 | 66 |
| 19/05/2008 | Besançon | 119 | 120 | 99 |
| 04/06/2008 | Bordeaux | 154 | 262 | 58 |
| 17/04/2007 | Caen | 119 | 102 | 116 |
| 03/05/2007 | Clermont Ferrand | 42 | 99 | 42 |
| 22/03/2007 | Cochin | 173 | 397 | 43 |
| 29/05/2007 | Créteil | 65 | 104 | 62 |
| 18/07/2007 | Dijon | 113 | 120 | 94 |
| 26/06/2009 | Dunkerque | 63 | 66 | 95 |
| 07/08/2007 | Giens | 65 | 220 | 29 |
| 18/12/2006 | Grenoble | 213 | 199 | 107 |
| 14/05/2007 | Le Havre | 33 | 31 | 106 |
| 10/05/2011 | Lille | 282 | 382 | 73 |
| 25/03/2011 | Limoges | 53 | 61 | 86 |
| 10/05/2007 | Lisieux | 15 | 22 | 68 |
| 18/12/2006 | Lyon | 566 | 621 | 91 |
| 24/04/2007 | Marseille | 156 | 323 | 48 |
| 15/05/2007 | Montpellier | 150 | 198 | 75 |
| 17/09/2007 | Nancy adultes | 73 | 100 | 73 |
| 08/06/2007 | Nancy enfants | 177 | 163 | 108 |
| 05/10/2010 | Nantes adultes | 92 | 196 | 46 |
| 14/06/2010 | Nantes enfants | 115 | 103 | 111 |
| 05/01/2007 | Necker | 123 | 190 | 64 |
| 29/06/2016 | Nice | 33 | 98 | 33 |
| 02/07/2007 | Reims | 115 | 125 | 92 |
| 12/12/2006 | Rennes | 164 | 240 | 68 |
| 19/02/2008 | Robert Debré | 61 | 165 | 36 |
| 24/11/2009 | Roscoff | 122 | 139 | 87 |
| 03/04/2007 | Rouen | 196 | 169 | 115 |
| 10/03/2010 | La Réunion (DOM) | 100 | 124 | 80 |
| 20/06/2007 | Strasbourg | 207 | 244 | 84 |
| 25/05/2007 | Suresnes | 210 | 382 | 54 |
| 18/05/2009 | Toulouse Adultes | 71 | 158 | 44 |
| 23/05/2008 | Toulouse Enfants | 99 | 129 | 76 |
| 03/12/2012 | Tours | 121 | 170 | 71 |
| 30/11/2006 | Trousseau | 124 | 123 | 100 |
| 24/06/2008 | Vannes-Lorient | 72 | 83 | 86 |
| 16/05/2007 | Versailles | 73 | 72 | 101 |
| Total | | 4903 | 6711 | 73 |

NUMÉRO

11

Avril

2018

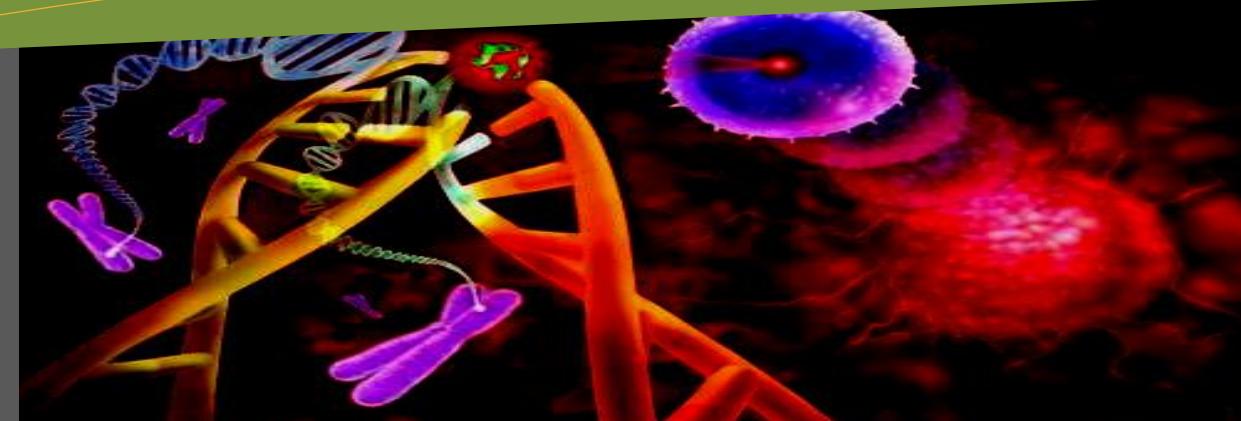


À travers cet éditorial, nous souhaitons souligner le travail exemplaire accompli par l'équipe de recherche clinique. Leur dynamisme et leur enthousiasme pour le projet sont des éléments déterminants pour la progression du programme. Un grand merci pour l'accueil que vous leur réservez.

L'ensemble de l'équipe est à votre disposition pour répondre à vos questions, demandes d'informations et prendre en compte vos éventuels commentaires et remarques. N'hésitez donc pas à nous contacter.



LA NEWSLETTER DES « GÈNES MODIFICATEURS DANS LA MUCOVISCIDOSE »



EDITORIAL

Chers Amis,

Nous sommes heureux de vous faire partager les progrès réalisés dans le cadre du programme de recherche sur les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. Grâce à votre important et constant soutien ainsi qu'au grand dynamisme déployé autour de ce projet, nous avons inclus plus de 4900 patients depuis le début de l'étude, soit près des trois quarts des patients suivis pour mucoviscidose en France !

Cet effort national nous a permis de mettre en évidence plusieurs régions du génome associées à la sévérité de l'atteinte respiratoire, au risque d'iléus méconial, à l'atteinte pancréatique exocrine et aux dosages de chlorures sudoraux. En 2017, nous avons débuté l'étude de différents loci chez les patients inclus dont le génome n'avait pas encore été exploré, afin d'analyser des régions du génome associées au risque de survenue d'un diabète et d'une atteinte hépatique. Nos principaux objectifs en 2018 sont d'analyser également les loci associés à l'infection des voies aériennes par *Pseudomonas Aeruginosa* ainsi qu'à la variabilité de la réponse aux nouvelles thérapies ciblées, Kalydeco® et Orkambi®.

Comme vous le savez, le recueil des données cliniques reste un point crucial et fastidieux. Les données recueillies ne sont pas encore exhaustives et il nous faut poursuivre cet effort.

Pour mener à bien ce projet, nous collaborons avec des équipes nord-américaines et européennes et sommes soutenus par les associations de patients, en particulier l'association Vaincre La Mucoviscidose que nous profitons pour chaleureusement remercier ici.

Nous vous remercions encore toutes et tous pour votre précieuse collaboration !

Harriet Corvol
Responsable du projet

Isabelle Durieu
Présidente de la société
française de la mucoviscidose

Annick Clément
Co-responsable du projet



Le projet se déroule en plusieurs étapes :

L'inclusion des patients et le prélèvement sanguin pour extraction et stockage de l'ADN

L'analyse des données phénotypiques

Les analyses génomiques

La réplication des résultats

Remerciements :

Aux CRCM pour leur réactivité suite à nos nombreuses sollicitations pour des demandes d'informations, pour la confiance qu'ils accordent à Julie Mésinè, attachée de recherche clinique, en l'autorisant à consulter les dossiers des patients, ainsi que pour leur aide au quotidien dans ce projet.

Aux ARCs de la PNRC pour leur implication.

A Marie Perceval et Stéphane Mazur qui fournissent annuellement les données cliniques des centres équipés du logiciel easily-Gulper.

Aux CRCM équipés des logiciels e-muco et Mucodoméos qui nous permettent d'extraire informatiquement les données cliniques, ce qui en permet une exploitation plus rapide.

LE PROJET

L'objectif principal du projet est la mise en évidence de gènes modulant la sévérité des différentes atteintes des patients atteints de mucoviscidose.

1^{ère} étape : Inclusion et prélèvement des patients pour extraction et stockage de l'ADN

Depuis les premières inclusions fin 2006, près de 4900 patients ont accepté de participer à l'étude dans les 45 CRCM participants. Leur ADN est extrait et stocké par le Généthon.

2^{ème} étape : Recueil et analyse des données phénotypiques

Les données cliniques d'intérêt ont été recueillies grâce à leur extraction des dossiers patients : dossiers papiers ou dossiers informatisés dédiés à la mucoviscidose que vous utilisez au quotidien (Easily-Gulper, Mucodoméos et eMuco) lors des visites de monitoring de l'attachée de recherche clinique du projet.

- Phénotype respiratoire :

Afin de mettre en évidence des gènes modificateurs de l'atteinte respiratoire, nous recueillons les résultats de toutes les épreuves fonctionnelles respiratoires réalisées chez les patients. Les données recueillies pour l'analyse du phénotype respiratoires sont les CVF, les VEMS ainsi que les DEM 25-75.

Depuis 2013, nous relevons également les résultats des examens cyto bactériologiques des crachats afin de rechercher des gènes impliqués dans les colonisations respiratoires à différentes bactéries, en particulier, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

- Phénotype digestif, hépatique et diabète :

Le recueil des données phénotypiques relatives aux atteintes digestive et hépatique est également réalisé.

Grâce à votre aide, nous avons pu identifier des facteurs de risque de développer une atteinte hépatique sévère (Stonebraker et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016).

- Environnement et thérapies ciblées

Depuis 2016, nous recueillons également des données environnementales et les prescriptions des thérapies ciblées Kalydeco® et Orkambi®.

3^{ème} étape : L'analyse génomique et les associations génotypes / phénotypes

Une analyse pilote du génome entier (GWAS) a été réalisée chez 1400 patients d'origine européenne, ayant 2 mutations sévères de *CFTR* (tous insuffisants pancréatiques) et ayant un suivi fonctionnel respiratoire (VEMS) d'au moins 5 ans.

En collaboration avec l'Amérique du Nord, nous avons mis en évidence des gènes et/ou loci impliqués dans la sévérité de l'atteinte respiratoire (Corvol et al. *Nat Commun* 2015), le risque d'iléus méconial (Sun et al. *Nat Genet* 2012), l'atteinte pancréatique exocrine (Miller et al. *J Pediatr* 2015) et les dosages de chlorures sudoraux (Collaco et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2016). Nous avons également participé au développement de nouveaux modèles biostatistiques d'analyse des gènes modificateurs (Soave et al. *Am J Hum Genet* 2015).

4^{ème} étape : Validation des résultats

Cette étape a débuté en 2017 : elle consiste en la validation des *loci* associés aux différentes atteintes (respiratoire, digestive, hépatique et diabète) chez les ~3500 patients dont le génome n'avait pas encore été exploré.

Ces analyses sont complétées par des études de génétique fonctionnelle, permettant de définir les rôles des variants mis en évidence. Nous avons ainsi récemment montré que *FAM13A* modulait la fonction respiratoire des patients en régulant l'activité RhoA, le cytosquelette d'actine et la transition épithélio-mésenchymateuse (Corvol et al. *J Cyst Fibros* 2017).

Nouvelle étape : Analyse des biomarqueurs

Nous avons récemment initié une nouvelle analyse complémentaire : l'étude de biomarqueurs de l'atteinte respiratoire, en particulier pour le phénotype infectieux. Pour cela, nous recueillons des échantillons d'expectorations et de sang dans un sous-groupe de patients suivis au CRCM pédiatrique de l'hôpital Trousseau.



Le Consortium européen

Le consortium européen de Recherche des Gènes Modificateurs de la Mucoviscidose a été initié avec la Grande-Bretagne, l'Irlande, l'Allemagne, l'Italie et la République Tchèque. Nous sommes soutenus par l'ECFS : « ECFS-Gene Modifier Working Group » : <http://www.ecfs.eu/ecfs-working-groups/ecfs-gene-modifier-working-group>

Nous avons pour projet d'associer dans la 4^{ème} étape de validation des patients inclus dans les autres pays d'Europe afin d'étendre la taille de la cohorte à près de 6000 patients. En 2017, nous avons commencé à constituer la banque ADN européenne avec le recueil de plus de 300 échantillons.

Le Consortium Nord-Américain

Comme cela a été décrit dans le déroulement du projet, nous collaborons étroitement et activement depuis plus de 6 ans maintenant avec des équipes d'Amérique du Nord.

Cette collaboration nous a permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans la sévérité de différentes atteintes : l'atteinte respiratoire (Corvol et al. *Nat Commun* 2015), le risque d'iléus méconial (Sun et al. *Nat Genet* 2012), l'atteinte pancréatique exocrine (Miller et al. *J Pediatr* 2015) et les dosages de chlorures sudoraux (Collaco et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2016). Nous avons également pu identifier des facteurs de risque de développer une atteinte hépatique sévère (Stonebraker et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016) et, récemment, un gène modulant la réponse respiratoire à l'ivacaftor (Strug et al. *Hum Mol Genet* 2016).

Le protocole en pratique

Le problème persistant des doublons d'inclusion.

La taille importante de la cohorte entraîne indéniablement une augmentation du risque d'inclusions multiples pour un même patient.

Un grand merci à tous les CRCM qui ont pris l'habitude en cas de doute, de solliciter l'aide de la coordinatrice de l'étude, pour savoir si ces patients avaient déjà été inclus dans le protocole par une autre CRCM ou pas.

Merci aux CRCM adultes d'être particulièrement vigilants lors de l'inclusion des femmes et de toujours identifier ces patientes par leur nom de jeune fille.

Les patients en attente de reprélèvement.

Des patients de votre centre peuvent être en attente de reprélèvement pour plusieurs raisons :

- Un problème avec l'ADN du patient (prélèvement insuffisant pour l'extraction, dégradation de l'ADN...Etc)
 - une demande de reprélèvement du Généthon vous est communiquée
- Le prélèvement sanguin n'est jamais arrivé au Généthon
- La totalité de l'ADN de ce patient a été utilisée
 - une demande de reprélèvement de la Coordinatrice vous est communiquée par email

ATTENTION

FERMETURES ANNUELLES DU GENETHON :

- du 13/08/2018 au 19/08/2018
- du 24/12/2018 au 31/12/2018

Par conséquent aucun prélèvement ne pourra être réceptionné durant cette période.

Tout prélèvement sanguin doit être réalisé au plus tard le mardi de la semaine précédant la fermeture, afin de parvenir au plus tard le jeudi au Généthon pour pouvoir être traité.



Objectifs 2018

Poursuite de la collecte des prélèvements sanguins et du recueil des données cliniques longitudinales avec, en plus, les données relatives à l'environnement et aux thérapies ciblées.

Réplication/Validation des études génomiques ayant mis en évidence des gènes associés à différentes atteintes de la mucoviscidose