



Le Cœur & La Main

Journal de
L'Association Belge du Syndrome de Marfan
Association Sans But Lucratif
Siège social : rue du Moulin 10, 4100 BONCELLES



PB-PP
BELGIE(N) - BELGIQUE

Bureau de dépôt
4650 HERVE

N° d'agrément
P912511

ÉDITION SPÉCIALE : PROJET 101 GÉNOMES

I. ÉDITORIAL



Professeur Anne De Paepe, Prorecteur de l'Université de Gand & Présidente du Comité de gestion du Fonds 101 Génomes au sein de la Fondation Roi Baudouin

Les maladies génétiques rares, comme le syndrome de Marfan, sont depuis longtemps un domaine négligé de la médecine. En raison de leur rareté, les connaissances et l'intérêt de la profession médicale sont souvent insuffisants, de sorte que de nombreux patients passent par une longue période de recherche pour obtenir un diagnostic exact, un suivi et un traitement possible. En raison du petit nombre de patients, les sociétés pharmaceutiques sont généralement peu intéressées à investir dans la recherche qui peut mener à de meilleurs traitements.

L'attention accrue accordée aux maladies rares par la communauté scientifique et médicale et, plus récemment, par les décideurs politiques nationaux et européens, est principalement due aux associations de patients qui ont compris qu'elles devaient elles-mêmes

plaider leur propre cause. Les progrès significatifs des connaissances scientifiques et le regain d'intérêt pour ces maladies rares sont donc largement dus aux initiatives prises par les patients et leurs familles. Ils ont travaillé d'arrache-pied pour améliorer la communication et les connaissances sur les maladies rares et pour lancer des initiatives de collecte de fonds à grande échelle afin de réunir les ressources financières nécessaires pour soutenir la recherche. À cet égard, les associations de patients du syndrome de Marfan sont exemplaires, avec l'ABSM en Belgique entre autres, et les associations françaises et américaines Marfan qui travaillent depuis des années avec dévouement et efficacité pour soutenir les scientifiques et cliniciens impliqués.

Les patients atteints du syndrome de Marfan courent un risque accru de complications cardiovasculaires graves entraînant un décès prématuré. Bien que l'espérance de vie se soit considérablement améliorée ces dernières années grâce à des méthodes de diagnostic plus précises et plus rapides et à la possibilité d'une chirurgie préventive de l'aorte, il n'existe actuellement aucun médicament adéquat pour prévenir, traiter ou guérir les complications graves de la maladie, encore moins pour la prévenir. De grands progrès ont été réalisés dans le diagnostic et la détermination du dysfonctionnement génétique responsable : c'est une mutation du gène codant la fibrilline 1, une protéine importante pour la constitution des tissus conjonctifs qui soutiennent la paroi aortique, entre autres. Aujourd'hui, de nombreuses mutations de la fibrilline 1 sont connues et la recherche moléculaire dans l'établissement diagnostique d'un cas présumé de syndrome de Marfan est devenue presque standard. Mais la découverte du gène responsable et de ses altérations n'a pas expliqué la grande variabilité de la gravité des manifestations cliniques, variabilité selon laquelle les patients, même ceux qui présentent la même mutation de la fibrilline 1 – tant au sein d'une même famille que dans des familles différentes – présentent des différences considérables dans la nature et la gravité des symptômes

cliniques, des complications et de l'espérance de vie. Pourquoi un patient présente-t-il une dilatation aortique mettant sa vie en danger et un autre un léger prolapsus de la valve cardiaque ? Pourquoi un patient souffre-t-il de graves problèmes oculaires et un autre seulement d'une légère myopie ? Et pourquoi les anomalies squelettiques sont-elles si variables ? Certains facteurs héréditaires et/ou environnementaux sont-ils protecteurs et d'autres aggravants ?

L'évolution extraordinaire que nous rencontrons actuellement dans le domaine de la technologie génétique (en ce compris le séquençage du génome entier) et de la bio-informatique offre des perspectives sans précédent pour découvrir de nouvelles stratégies de recherche qui peuvent mener à une réponse à ces questions.

Romain et Ludivine Alderweireldt, parents d'Aurélien, atteint du syndrome de Marfan, l'ont très bien compris. Animés d'une motivation et d'une volonté exceptionnelles de faire faire un bond de « 10 ans » en avant à la recherche scientifique sur le syndrome de Marfan et d'offrir ainsi à leur fils – et avec lui à toute la communauté Marfan – une meilleure perspective d'avenir, ils se sont familiarisés avec une rapidité et une efficacité étonnantes aux aspects scientifiques, juridiques et éthiques de la recherche scientifique et ont créé avec le soutien de la Fondation Roi Baudouin, leur Fondation 101 Génomes pour récolter les moyens financiers nécessaires (fundraising).

Avec le projet 101 Génomes Marfan, ils visent à fournir une plateforme bio-informatique qui contiendra des données cliniques et génomiques très précises sur une cohorte de 101 patients Marfan dont le profil clinique et la gravité des symptômes varient. Cette plateforme sera, sur demande motivée, consultable et utilisable par tous les chercheurs impliqués dans le monde entier. En croisant les bases de données phénotypiques et génomiques, ils espèrent identifier les « gènes modificateurs » qui déterminent la variabilité clinique, exercent éventuellement un effet « protecteur » ou « aggravant » et pourraient ainsi conduire à la découverte de nouveaux médicaments ou de traitements qui pourraient prévenir les complications graves.

Le projet est stimulant et très ambitieux et, comme pour toute recherche innovante et originale, le résultat n'est pas prévisible. Il est certain qu'il mènera à de nouvelles découvertes qui seront utiles non seulement pour le syndrome de Marfan, mais aussi pour de nombreuses autres maladies génétiques.

Il existe également plusieurs atouts solides qui renforcent les chances de succès du projet: pour sa mise en œuvre, Romain et Ludivine ont réuni une équipe multidisciplinaire d'experts cliniques et génétiques de haut niveau sur le syndrome de Marfan en Belgique et à Paris, ainsi que des experts en biologie moléculaire et en bio-informatique. Ils s'entourent également de précieuses compétences juridiques et éthiques. La stratégie de recherche choisie est unique, elle s'appuie sur des résultats préliminaires déjà intéressants et utilise les techniques les plus récentes et les plus efficaces pour analyser le génome entier. En outre, une attention toute particulière sera accordée à l'enregistrement de données cliniques précises, qui est l'un des aspects les plus difficiles et les plus délicats et donc souvent le maillon faible de ce type d'initiative de recherche. Enfin, grâce aux relations établies, ce projet pourra être aligné sur d'importantes initiatives européennes, telles que le Réseau Européen de Référence (ERN) et sera porté à l'attention de grands consortiums internationaux autour du syndrome de Marfan et des anévrismes aortiques tels que le consortium MAC (Montalcino Aortic Consortium).

L'enthousiasme et la motivation de Romain et Ludivine font du projet 101 Génomes un exemple unique et sans précédent de participation des patients à la recherche scientifique. C'est un modèle fantastique et une source d'inspiration pour de nombreuses autres maladies rares ! Ils méritent tout notre soutien, notre respect et notre admiration !

Anne De Paepe
Présidente du Comité de gestion du Fonds 101 Génomes
au sein de la Fondation Roi Baudouin
Professeur en Génétique humaine et Prorecteur de
l'Université de Gand

Sommaire

I.	Éditorial	1	9.	Monsieur Michael Lognoul	18
II.	L'interview de la Présidente	3	10.	Madame Cécile Chabot	18
III.	Apprivoiser le génome	4	11.	Madame Stéphanie Delaunay	19
IV.	101 génomes en une page...	9	12.	Docteur Michel Verboogen	20
V.	Interviews		13.	Maître Bruno Fonteyn	22
	1. Professeur Bart Loeys	11	14.	Professeur Guillaume Jondeau	23
	2. Madame Aline Verstraeten	12	15.	Professeur Anne De Paepe	24
	3. Docteur Guillaume Smits	13	16.	Madame Lauriane Janssen	26
	4. Professeur Paul Coucke	14	17.	Monsieur Gerrit Rauws	27
	5. Professeur Catherine Boileau	15	18.	Madame Dessie Lividikou	27
	6. Madame Ludivine Verboogen	16	VI.	Articles	28
	7. Madame Patricia Lanssiers	17	VII.	Le point sur la recherche	35
	8. Professeur Julie De Backer	17	VIII.	Poster	38



LE MOT DE LA PRÉSIDENTE



II. MADAME VÉRONIQUE VRINDS¹:

«C'est un projet innovant qui permettra de mieux connaître la maladie, et ainsi de mieux la maîtriser.»

En tant que Présidente de l'Association Belge du Syndrome de Marfan (ABSM), il me semble primordial de soutenir le Projet 101 Génomes de la Fondation 101 Génomes.

C'est un projet innovant qui permettra de mieux connaître la maladie, et ainsi de mieux la maîtriser. Cette meilleure compréhension donne beaucoup d'espoir dans la maîtrise et le traitement de cette dernière autant au niveau médical que psychologique. En effet, à l'heure actuelle, beaucoup de patients restent avec trop d'inconnues au sujet de leur maladie et de son évolution, et même parfois de l'identification de cette dernière. Et pourquoi ne pas espérer que l'on puisse détecter le syndrome de Marfan avant même les premiers signes de ce dernier et rêver de pouvoir le traiter génétiquement.

L'on ne peut être qu'admiratif devant l'énergie, le professionnalisme et le dévouement de Romain et Ludivine dans ce projet. Ils ont réussi à réunir différents scientifiques européens autour d'une même grande cause, à ouvrir des portes, à faire entendre leur projet auprès d'instances importantes, à lever des fonds. En tant

que représentante d'une association, je connais les difficultés que cela représente et l'énergie que cela demande de rester positifs malgré les aléas de la vie. C'est aussi pourquoi, à notre échelle, l'Association Belge du Syndrome de Marfan soutient ce projet, notamment en lui ouvrant les portes de ce numéro spécial de notre journal « *Le Cœur & la Main* ».

En tant que personne concernée par le syndrome de Marfan, je suis comme tous les patients dans l'espoir qu'un jour, ce syndrome soit mieux maîtrisé et peut-être même qu'il ne soit plus un handicap.

Personnellement, j'aimerais comprendre pourquoi les différences des symptômes de la maladie sont aussi importantes chez les patients.

Mon plus grand souhait est que, à l'avenir, les patients soient plus vite diagnostiqués afin de leur garantir une meilleure gestion de leur maladie et surtout une meilleure qualité de vie et peut-être un traitement thérapeutique afin de les préserver de problèmes de santé.

À l'heure actuelle, il y a encore malheureusement trop de patients qui ne sont pas détectés à temps ou bien pris en charge correctement. Il y a encore trop de médecins qui ne sont pas sensibilisés aux problèmes des maladies rares.

¹ Madame Véronique Vrinds, Présidente de l'Association, Belge du Syndrome de Marfan

III. APPRIVOISER LE GÉNOME POUR FAIRE AVANCER LA RECHERCHE DE 10 ANS²

C'est avec plaisir que ma femme et moi avons répondu à l'invitation de Véronique Vrinds de préparer un numéro spécial du journal « *Le Cœur & la Main* » consacré au « *Projet 101 Génomes Marfan* » (ci-après P101GM) de la « *Fondation 101 Génomes* » (ci-après F101G).

Le P101GM découle de l'action de l'ABSM et il n'existerait certainement pas dans sa forme actuelle sans le soutien notamment de Léon, Rémi, Yvonne, Lauriane et Véronique.

1. Le rôle crucial des associations de patients

Comme beaucoup de parents d'enfants atteints d'une maladie rare, nous avons voulu faire quelque chose suite à l'annonce du diagnostic de notre fils. Nous nous sommes tout d'abord tournés vers l'ABSM qui nous a accueilli à bras ouverts et nous a permis de découvrir la communauté Marfan belge puis européenne par le biais du VASCERN.

Dans ce cadre, nous nous sommes progressivement intéressés à la recherche consacrée au syndrome de Marfan. Nous avons constaté qu'en plus du soutien aux patients et à leurs proches, les associations de patients jouent un rôle essentiel dans l'avancée de la recherche. Un rôle de communication et de financement comme celui joué par l'organisation Marfan américaine (www.marfan.org) mais aussi un rôle de soutien direct à la recherche comme celui assumé par l'Association Française du syndrome de Marfan (www.assomarfans.fr).

La contribution de l'Association française à la mise en place de la base de données UMD-FBN1 nous a particulièrement interpellés. UMD-FBN1 est une base de données libre d'accès lancée en 2003 qui permet aux chercheurs du monde entier de consulter en ligne (à l'adresse www.umd.be/FBN1/) un inventaire de 3044 mutations pathogènes du gène FBN1 codant pour la protéine Fibrilline 1 sur le chromosome 15, identifiées comme étant à l'origine du syndrome de Marfan.

Cette base de données unique en son genre alimente les travaux de centaines de scientifiques à travers le monde

et est régulièrement citée dans la littérature scientifique consacrée au syndrome de Marfan. Il s'agit d'un outil très important qui accompagne la recherche depuis de nombreuses années.

Au-delà des discours parfois un peu convenus, UMD-FBN1 nous est apparue comme une des preuves concrètes du rôle crucial joué par les associations de patients dans les avancées scientifiques.

En continuant nos recherches avec l'aide précieuse du Docteur Guillaume Smits, nous avons ensuite pris la mesure des limites d'UMD-FBN1 et rapidement identifié un manque – ou un vide comme le qualifie Cécile Chabot³ – que la communauté scientifique souhaitait pouvoir combler au plus vite : l'accès au génome.

2. La révolution génomique

Il est ainsi apparu que les spécialistes du syndrome de Marfan appellent de leurs vœux l'accès à une version en quelque sorte « *upgradée* » de la base de données UMD-FBN1 qui ne contiendrait pas uniquement les informations relatives aux mutations pathogènes observées sur le seul gène FBN1 atteint du chromosome 15 mais qui contiendrait les informations observées sur tous les gènes sur toutes les 23 paires de chromosomes qui composent le génome des patients atteints du syndrome de Marfan.

Ce qui implique que, pour chaque patient, la base de données passerait d'une « lettre »⁴ mutée pathogène à... 3 milliards de lettres qui représentent l'ADN d'un génome entier !

Si cette augmentation de 3.000.000.000.000 % du volume d'informations disponibles sur la base de données était impensable jusqu'en 2014, elle ne l'est plus aujourd'hui puisque les progrès technologiques et bio-informatiques permettent à présent d'obtenir l'information génomique pour un coût de séquençage se situant aux alentours de 1.000 euros et un volume de données de l'ordre de 300 gigabytes.

Pour reprendre la métaphore de l'observation des galaxies faite par le Docteur Guillaume Smits dans l'interview que vous lirez ci-après⁵, avec l'évolution technologique et bio-informatique des dernières années, les scientifiques sont en quelque sorte passés de la lunette d'observation de Galilée au télescope Hubble ! Ce qui a permis le passage

2 Romain Alderweireldt

3 Voir interview ci-après.

4 Les « lettres » en question sont les fameuses bases nucléiques A (Adénine), C (Cytosine), G (Guanine) et T (Thymine) avec lesquelles le génome est rédigé.

5 Voir interview ci-après.

6 Voir interview ci-après.

7 Voir interview ci-après.

8 L'ancien premier ministre britannique David Cameron dont le petit garçon, Ivan, souffrait d'une maladie rare était l'une des personnes à l'origine de ce projet.

de la génétique – l'étude individuelle des gènes – à la génomique – l'étude de l'ensemble des gènes et de leurs interactions.

C'est cette évolution que le Professeur Paul Coucke qualifie de « *révolution technologique* »⁶.

Et ce sont les bénéfices de cette « révolution génomique » que nous souhaitons mettre à la disposition des scientifiques qui étudient le syndrome de Marfan pour leurs permettre de mieux comprendre la maladie. Avec l'ambition que les thérapeutes puissent ensuite « *mieux informer et mieux traiter* » les patients comme l'explique le Professeur Julie De Backer⁷.

3. Apprivoiser le génome

L'évocation du génome nourrit de nombreux fantasmes qui se cumulent à ceux relatifs à l'algorithmique qui intervient nécessairement pour traiter l'extraordinaire volume de données que le génome représente.

Si certaines craintes sont parfaitement légitimes, il importe cependant de démêler les préjugés des faits. Et le P101GM participe de cette tentative d'« apprivoiser » le génome.

Comme le mentionne le Docteur Michel Verboogen, plusieurs initiatives en ce sens fleurissent aujourd'hui à travers le monde. On en trouve notamment en Islande, en Finlande, en France, en Estonie, au Canada, en Chine, aux Etats-Unis, à Dubaï et en Grande-Bretagne. Une des plus ambitieuses initiatives est celle du « *100.000 Genomes Project* » britannique qui mobilise des budgets étatiques au service de nombreuses maladies rares – dont le syndrome de Marfan – pour utiliser le génome à des fins de diagnostic et de recherches⁸.

Si le projet britannique a servi de source d'inspiration pour la mise en place de la *Fondation 101 Génomes*, celle-ci s'en différencie en ce qu'au stade actuel, son action est focalisée sur la recherche relative au seul syndrome de Marfan (P101GM) et qu'elle ne repose que sur des financements privés.

En Belgique, du côté institutionnel, le *Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé* (KCE) a publié un rapport au début de l'année 2018 préconisant la mise en place d'un projet pilote pour mieux comprendre la technologie, ses coûts et ses implications avant de suivre l'exemple des nations qui progressent dans l'étude du génome⁹. À ce stade, nous comprenons que le KCE suggère qu'une technologie intermédiaire¹⁰ soit retenue et que des moyens soient libérés en priorité pour l'oncologie en phase de soins¹¹ et pour participer au diagnostic des maladies rares en général. L'aspect participation à l'avancée de la recherche n'est, selon notre compréhension actuelle, pas encore totalement prise en compte à ce stade.

Néanmoins, la réflexion par rapport au génome est intense en Belgique et la Ministre de la santé a chargé la Fondation Roi Baudouin de sonder l'opinion des citoyens par rapport au génome. C'est dans ce contexte que la Fondation Roi Baudouin a accueilli notre initiative comme l'explique Madame Patricia Lanssiers¹² et Monsieur Gerrit Rauws¹³.

C'est fort de ses connaissances dans le domaine du génome en Belgique que la Fondation Roi Baudouin nous a suggéré de structurer notre action de manière à ce qu'elle puisse être répliquée pour d'autres maladies rares. C'est ce que nous avons fait en créant la paire Fonds 101 Génomes et Fondation 101 Génomes qui permet de mettre en place des projets génomiques pour d'autres maladies rares en s'appuyant sur l'expérience acquise avec le P101GM. Comme l'explique le Professeur Anne De Paepe¹⁴.

4. Tous concernés

Toujours dans le cadre de la mission confiée par Madame la Ministre de la santé, la Fondation Roi Baudouin a notamment récemment publié une très intéressante brochure intitulée « *Mon ADN, tous concernés ?* »¹⁵.

Comme son titre l'indique, cette brochure aborde la question de la responsabilité de chacun par rapport au génome et de la citoyenneté à l'échelle de l'humanité qui en découle. Cette question, également évoquée par Maître Bruno Fonteyn¹⁶, est particulièrement intéressante.

En effet, chacun individu dont le génome est séquencé participe à une meilleure compréhension du génome humain et de la façon dont les gènes qui le composent interagissent entre eux.

9 KCE, « The use of whole genome sequencing in clinical practice : challenges and organisational considerations for Belgium » disponible sur le site du KCE à l'adresse <https://kce.fgov.be/en/the-use-of-whole-genome-sequencing-in-clinical-practice-challenges-and-organisational-considerations>

10 Il ne s'agit pas d'un séquençage ADN complet (Whole Genome Sequencing) mais d'un séquençage limité à l'ARN (Whole Exome Sequencing). Il s'agit certes, d'une ressource intéressante mais elle ne correspond malheureusement pas au golden standard actuel.

11 C'est-à-dire pour aider à l'identification de la thérapie la plus adaptée à mettre en place pour soigner les patients.

12 Voir interview ci-après.

13 Voir interview ci-après.

14 Voir interview ci-après.

15 Disponible à l'adresse : <https://www.kbs-frb.be/fr/Activities/Publications/2018/20180704PP>

16 Voir interview ci-après.

Cela pose des questions par rapport à la responsabilité de chacun de participer à une meilleure compréhension de l'humanité pour se faire soigner soi-même mais aussi, éventuellement, pour soigner les autres.

À titre d'exemple, l'on peut citer l'histoire de Stephen Lyon Crohn qui, étant porteur d'une mutation du gène **CCR5**, était génétiquement immunisé contre la plupart des formes du virus du SIDA¹⁷. La découverte fortuite de cette mutation et de ses effets a permis la mise au point de nouveaux médicaments¹⁸.

La révolution génomique permet aujourd'hui de multiplier les possibilités de découvrir des « **gènes de super-héros** » et de l'étendre au domaine des maladies rares comme l'expliquent Monsieur Peter O'Donnell et Madame Alisa Herero¹⁹. C'est-à-dire de découvrir des gènes modificateurs dont l'action contrecarre (ou **a contrario** amplifie) l'effet pathogène d'un gène muté à l'origine d'une maladie génétique²⁰.

Dans ce contexte, participer soi-même à l'aventure du génome, c'est un peu comme faire un don de sang : cela peut sauver la vie de quelqu'un et cela peut aussi réciproquement sauver la nôtre.

5. Le couple données génomiques / données phénotypiques

Reste un point essentiel : à elle seule la consultation des 3 milliards de bases (lettres) qui composent la donnée génomique est pratiquement inutile dans la perspective qui nous intéresse²¹.

Pour être vraiment utile et permettre d'établir scientifiquement des correspondances, la donnée génomique doit être couplée avec des données qui décrivent de la manière la plus précise, objective et

complète possible les traits biologiques observables de la personne dont le génome est recueilli : il s'agit des données phénotypiques.

Concrètement, dans le cas du P101GM, ce n'est qu'en disposant du couple « données génomiques / données phénotypiques » que les chercheurs pourront tenter de découvrir ce à quoi correspond précisément chaque gène et/ou chaque mutation et leurs interactions. Et qu'ils pourront alors espérer comprendre la grande variabilité du spectre des atteintes dans le cadre du syndrome de Marfan – même à partir d'une mutation identique – qu'ils ne s'expliquent pas à l'heure actuelle comme l'observe, notamment, la chercheuse Aline Verstraeten²².

Ce savoir permettra de mieux suivre et de mieux traiter les patients comme l'explique le Professeur Catherine Boileau²³ et permettra de répondre à une préoccupation des familles de patients comme en témoigne la Présidente de l'ABSM, Madame Véronique Vrinds²⁴.

6. Sécurisation et anonymisation des données personnelles

Les 3 milliards de lettres qui composent la donnée génomique sont inintelligibles pour tout être humain sans une interface adaptée. Cette donnée est, de plus, pratiquement identique – à près de 99 % – pour tous les individus qui relèvent du genre humain. Pour l'essentiel, il est donc difficile de considérer que cette donnée partagée par tous soit une donnée personnelle au sens strict. Il ne fait par contre aucun doute que le solde, noyé dans un océan de lettres, nous est propre au point d'être tout simplement unique à chaque être humain. L'accès à ce solde – et à l'ensemble dont il peut être isolé – doit dès lors être anonymisé et sécurisé.

Les données phénotypiques sont également délicates à traiter puisqu'il s'agit de données personnelles qui

17 On lira l'histoire de Stephen Lyon Crohn dans « The Lancet » : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62279-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62279-5/fulltext).

18 Tel le « maraviroc ».

19 Voir interview ci-après.

20 On consultera avec intérêt les conclusions du « Resilience Project » qui a permis d'identifier 13 individus adultes apparemment sains alors qu'ils sont porteurs de mutations pathogènes qui auraient dû provoquer chez eux de sévères maladies rares qui se développent normalement dès l'enfance (CHEN R. et al., « Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases », Nature Biotechnology, 34, 531–538 (2016) doi:10.1038/nbt.3514, Received 29 July 2015 Accepted 12 February 2016 Published online 11 April 2016.

Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/nbt/journal/v34/n5/pdf/nbt.3514.pdf>).

21 Une information génomique sans phénotype peut cependant être utile dans d'autres domaines comme lorsqu'il s'agit d'étudier, par exemple, les fréquences de mutations dans la population (base de données contrôle), l'histoire des migrations, l'analyse de l'évolution, etc.

22 Voir interview ci-après.

23 Voir interview ci-après.

24 Voir interview ci-après.

correspondent en fait au dossier médical complet des individus. Ces données phénotypiques doivent donc être traitées avec le même soin que le dossier médical d'une personne qui serait mis à la disposition de chercheurs.

Tout en garantissant que le couplage avec la donnée génomique soit protégé.

Nous nous sommes entourés d'une équipe de juristes spécialisés dans les questions de protection des données personnelles pour mettre en place un cadre juridique qui permette de garantir le traitement sécurisé des données des patients dans le respect absolu de la législation en vigueur. Vous lirez ci-après les interventions de plusieurs membres de notre équipe tel que : Michael Lognoul, Assistant à l'Université de Namur (CRIDS) ; Bruno Fonteyn, Avocat au barreau de Bruxelles spécialiste des questions de sciences de la vie et ; Cécile Chabot, juriste en charge de la transposition du « Règlement Général sur la Protection des Données » (RGPD) dans les entreprises.

7. Ce que l'on fait et ce que l'on ne fait pas

Pour comprendre la question de l'accès sécurisé à la base de données croisées génomiques / phénotypiques que le P101GM a pour objet de mettre en place, il est essentiel de bien comprendre au préalable ce que l'on fait et ce que l'on ne fait pas.

Dans le cadre du P101GM la **Fondation 101 Génomes** s'est donnée pour mission de financer :

- 1- Le séquençage complet du génome de 101 patients génétiquement diagnostiqués comme étant atteints du syndrome de Marfan en utilisant le golden standard du marché (à l'heure actuelle il s'agit de la technologie Illumina en 60 couvertures (WGS 60x)) ;
- 2- Le stockage de cette information sous trois formats (FastQ, BAM et VCF) durant 10 ans ;
- 3- La mise en place d'une plateforme bio-informatique permettant de croiser les données génomiques avec les données phénotypiques correspondantes ;
- 4- Le travail d'intégration des données phénotypiques de 101 patients sur la plateforme ;
- 5- La gestion de l'accès à la plateforme et des éventuels liens avec d'autres plateformes.

Dans le même esprit qu'UMD-FBN1, la Fondation ne finance pas les travaux d'une équipe de chercheurs en particulier mais met à la disposition de toutes les équipes de chercheurs à travers le monde une ressource qui leur permet de réduire

substantiellement leurs coûts de recherches et de mener plus rapidement leurs propres investigations relatives au syndrome de Marfan.

Pour l'écrire simplement, les recherches scientifiques seront effectuées en aval de la plateforme bio-informatique mise en place dans le cadre du P101GM.

Et c'est déjà un « sacré coup de pouce ! » à la recherche comme l'explique Madame Lauriane Janssens²⁵, chercheuse et Présidente du Réseau Marfan Européen.

8. Accès

Les différents niveaux d'accès prévus seront gérés par un Comité d'accès spécifique.

Sur le modèle de GnomAD, il sera possible d'effectuer une recherche en accès libre sur les données génomiques au format brut sans aucun lien avec les données phénotypiques.

L'accès aux données croisées sera accessible sur demande motivée à tous les centres de recherches qui étudient le syndrome de Marfan.

Les éventuelles demandes de recontacter les membres de la cohorte transiteront par le Comité d'accès.

Pour encourager l'industrie pharmaceutique à s'investir dans le développement de nouveaux médicaments pour les personnes atteintes du syndrome de Marfan, une forme d'accès sécurisé sous licence sera également mise en place et contribuera au financement du développement de l'outil.

9. Recherches parallèles

Les investigations liées à la mise en place du P101GM ont déjà permis de mettre en lumière certains éléments intéressants sur lesquels l'équipe du Docteur Guillaume Smits à l'**Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels** ((IB)²) travaille et que nous sommes impatients de voir aboutir.

Des questions liées à l'harmonisation et à l'objectivation des données phénotypiques pour alimenter la base de données nous ont amenés à prendre contact avec Grégoire Vincke de la société Cytomine pour examiner les possibilités que l'algorithmique pourraient offrir pour le relevé des mesures de l'aorte des patients et de leur évolution.

Nous avons découvert que la technique génétique la plus utilisée à l'heure actuelle en Belgique ne permet pas dans tous les cas de poser un diagnostic génétique de Marfan et que l'usage du séquençage génomique

25 Voir interview ci-après.

complet (Whole Genome Sequencing - WGS) pourrait permettre de mettre un terme à l'odyssée diagnostique des patients concernés par ce problème. De manière générale, notre propre expérience et la rencontre de plusieurs familles nous mènent à penser que l'usage de la technologie WGS pourrait raccourcir sensiblement l'odyssée diagnostique²⁶ en plus d'alimenter les programmes de recherches. Dans cette perspective, nous espérons pouvoir mener à bien le P101GM et mettre à la disposition des autorités publiques compétentes ce que nous aurons appris pour alimenter leurs réflexions par rapport à l'utilisation du génome.

10. Le temps est venu...

Lorsque nous avons découvert le génome et les besoins des chercheurs, nous nous sommes demandé pourquoi le modèle que nous cherchons à mettre en place avec le P101GM n'existait pas encore. Lorsque nous présentons le P101GM, cette question revient pratiquement systématiquement. Et nous n'avons à l'heure actuelle toujours pas de réponse satisfaisante à y apporter.

Un des rares éléments de réponse que nous avons, nous a été fourni par un des (nombreux) médecins qui suit notre petit garçon lorsqu'il nous a expliqué que les obstacles étaient tellement nombreux²⁷ que les seules véritables avancées étaient celles portées par les associations de patients.

Notre destin et celui de nos enfants est entre nos mains. Si nous ne nous battons pas pour eux et pour aider les médecins qui tentent de les soigner, personne ne le fera.

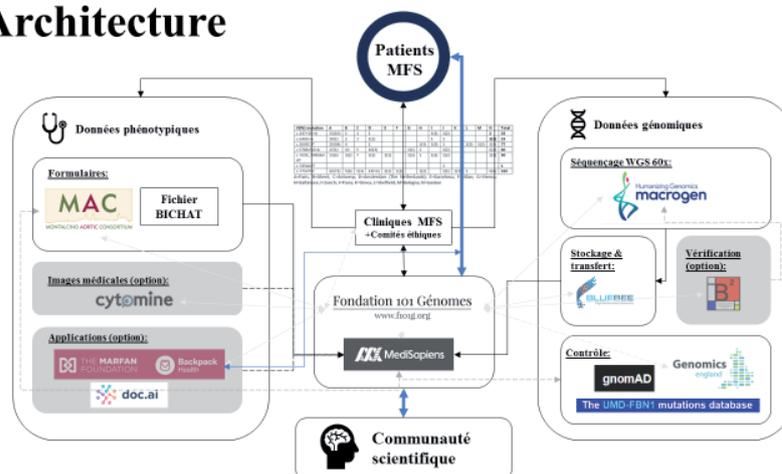
C'est ce que le Professeur Guillaume Jondeau a, nous semble-t-il, très bien traduit en évoquant la transformation « *d'un drame en une force créatrice* »²⁸. Et c'est aussi ce que Madame Stéphanie Delaunay, Présidente de l'Association française Marfans, nous semble avoir très bien compris en expliquant que le P101GM est « *un projet fédérateur pour les associations de patients* » Marfan²⁹.

Dans son commentaire à l'article de Dessie et Laurens³⁰, le Professeur Bart Loeys confirme qu'il est impatient de s'y mettre car : « *La génétique a connu une véritable révolution technologique ces dernières années et* » que selon lui « *le temps est venu d'utiliser cette technologie pour découvrir les explications génétiques des variations cliniques entre les patients Marfan* ».

L'objectif de la F101G au travers du P101GM est d'aider les chercheurs comme le Professeur Bart Loeys à avancer de 10 ans dans leurs travaux en apprivoisant le génome pour le mettre au service des patients atteints de maladies rares.

« *L'avenir reste incertain et passionnant* » comme le conclut Dessie³¹, la maman de Sam.

Architecture



26 C'est d'ailleurs le constat posé en Suisse par la « Stiftung für Menschen mit seltenen Krankheiten | Foundation for People with Rare Diseases » à Zurich qui recourt désormais systématiquement au séquençage en WGS pour poser le plus rapidement possible un diagnostic fiable.

27 Et la complexité du système institutionnel de notre pays n'arrangerait rien selon ce praticien.

28 Voir interview ci-après.

29 Voir interview ci-après.

30 Voir interview ci-après.

31 Voir interview ci-après.

IV. 101 GÉNOMES EN UNE PAGE...

La **Fondation 101 Génomes (F101G)** a pour objectif de **faire avancer la recherche de 10 ans** en créant une **base de données inédite** qui permettra aux chercheurs **d'apprivoiser le génome** pour mieux comprendre les maladies rares et pour mieux les soigner.

L'**innovation créatrice** que représente la révolution génomique et bio-informatique rend aujourd'hui cet objectif possible.

Selon le Professeur Anne De Paepe, Prorecteur de l'Université de Gand, il s'agit « d'un exemple unique et sans précédent de **participation de patients à la recherche scientifique** ».

Concrètement, la F101G va créer **un outil bio-informatique** contenant les **données génomiques complètes** (Whole Genome Sequencing) et **phénotypiques croisées** de patients atteints de maladies rares.

- Cet outil sera **gratuitement accessible à la communauté scientifique** par une **interface sécurisée** pour l'aider à **mieux comprendre les causes des maladies rares** et la **variabilité des atteintes** qu'elles provoquent.
- L'outil vise ainsi à **identifier d'éventuels gènes modificateurs qui protègent** contre les atteintes majeures causées par les maladies rares.
- Une telle découverte pourrait permettre la **mise au point de nouveaux traitements qui reproduisent ces effets protecteurs**.

Le **Projet 101 Génomes Marfan (P101GM)** est le **projet pilote de la F101G**. Ce Projet est dédié au **syndrome de Marfan**. Il est basé sur une cohorte de départ extensible de **101 patients**.

Le **Comité scientifique du P101GM** est composé de **scientifiques de premier plan** qui font mondialement autorité dans les domaines du syndrome de Marfan, de la génomique et de l'algorithmique. Ce comité réunit notamment les professeurs : Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau et Anne De Paepe.

Le P101GM est soutenu par le réseau européen **VASCERN** et par plusieurs **associations de patients Marfan** européennes. Il a reçu le **Prix Edelweiss 2018** décerné par l'alliance belge pour les maladies rares : RaDiOrg.

Le Fonds qui finance les activités de la F101G est hébergé par la **Fondation Roi Baudouin**.

*Juristes de formation, Ludivine et Romain Alderweireldt-Verboogen ont créé
la Fondation 101 Génomes pour aider les enfants qui,
comme leur petit garçon Aurélien, sont atteints d'une maladie rare.*

Il est illusoire de penser que nous parviendrons à mener à bien le P101GM sans votre aide.

NOUS AVONS BESOIN DE VOUS.

Si vous êtes porteurs de la mutation **c.2645 C>T (p.Ala882Val) sur l'exon 21** ou de la mutation **c.7754 T>C (p.Ile2585Thr) sur l'exon 62** sur FBN1, vous êtes potentiellement un candidat idéal pour rejoindre la **cohorte d'investigation** selon les critères envisagés à ce stade par le Comité scientifique du P101GM.

Si vous êtes porteurs d'une autre mutation, vous pourriez rejoindre la **cohorte de contrôle** qui devra être mise en place si des chercheurs devaient identifier des éléments intéressants dans la cohorte de recherche.

En dehors de la participation active aux cohortes, **votre aide peut prendre différentes formes.**

La première forme et la plus simple pour soutenir le P101GM est de **rejoindre l'ABSM et de participer à ses activités.**

La seconde forme est de nous **aider dans la récolte des dons** qui permettront de financer le P101GM. Toutes les suggestions et initiatives sont les bienvenues.

Après 9 mois d'activités nous sommes parvenus à rassembler **335.000 euros**. Il ne nous manque plus que 165.000 euros pour disposer du budget optimum qui nous permettrait de commencer.

Fonds 101 Génomes

Hébergé à la **Fondation Roi Baudouin**
pour la Belgique, les Pays-bas et le
Luxembourg

BE10 0000 0000 0404

BIC : BPOTBEB1

Communication structurée :

*****017/1730/00036*****

Hébergé à la **Fondation de France**
pour la France

FR76 3005 6005 0205 0200 0363 678

BIC : CCFRFRPP

Communication :

00459/ TGE-Fonds 101 Genomes

Fondation 101 Génomes - fondation privée

N° d'entreprise : BE0684609172

GSM : +32(0)476.87.18.63

Internet : www.f101g.org

Email : info@f101g.org

Twitter : [@F101Genomes](https://twitter.com/F101Genomes)

V. INTERVIEWS

Les interviews reproduites ci-après ont été réalisées le 8 juin 2018 à Bruxelles à l'occasion de la seconde réunion du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan. Elles ont été captées et réalisées par Maxime Kouvaras sur base de questions préparées par Guillemette Pardoux. Elles ont ensuite été retranscrites (et le cas échéant traduites) par Ludivine Verboogen.



1. PROFESSEUR BART LOEYS³² : « LE SÉQUENÇAGE GÉNOMIQUE VA FAIRE AVANCER LA RECHERCHE ET APPORTER UNE CONTRIBUTION IMPORTANTE AUX SOINS DES PATIENTS »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je suis Bart Loeys. Je suis généticien clinique au Centre de génétique médicale de l'Université d'Anvers. Je fais de la recherche dans le domaine du syndrome de Marfan et des maladies apparentées depuis de nombreuses années.

2. Pouvez-vous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le syndrome de Marfan est connu depuis longtemps. Dans les années 90, les chercheurs ont découvert que le gène sous-jacent à ce syndrome est celui codant pour la protéine Fibrilline 1. Nous sommes assez bons aujourd'hui pour identifier les variations génétiques à l'origine du syndrome de Marfan dans ce groupe de patients, mais nous ne pouvons pas prédire quels patients sont à risque de développer un anévrisme aortique et une dissection. Et je crois qu'une meilleure étude et une meilleure catégorisation génétique de ces patients nous permettront de mieux répondre à cette question.

3. Pourquoi avez-vous accepté de participer au Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan ?

Quand Romain Alderweireldt m'a contacté, j'ai tout de suite été impatient de participer à ce projet parce que je pense qu'il est important que nous travaillions tous ensemble en tant que communauté internationale et que nous impliquions les patients. Cela nous donne un élan considérable que de voir toute l'énergie que Romain et les membres de la Fondation 101G ont mise dans ce projet. Et bien sûr, il y a aussi le souhait en tant que chercheur de contribuer à la partie scientifique de ce projet.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan ?

J'espère que le résultat principal de ce projet sera l'identification d'un gène modificateur. Les gènes modificateurs devraient nous permettre de mieux prédire quels patients Marfan risquent de développer certaines complications de la maladie. Par exemple, si nous pouvons identifier les modificateurs qui déterminent quel patient développera ou non un anévrisme aortique, cela nous permettra à long terme de développer de meilleurs soins pour ces patients.

5. Quel est l'élément clé pour vous qui rend le Projet 101 Génomes Marfan important pour les patients Marfan ? Et pour d'autres maladies rares ?

Je pense que la clé de ce projet est la collaboration de différents groupes internationaux et nationaux, mais aussi que nous réunissons toutes les technologies existantes. Nous avons aujourd'hui la capacité de séquencer tout le génome, ce qui n'était pas possible jusqu'à il y a quelques années. Le séquençage génomique va faire avancer la recherche et apporter une contribution importante aux soins des patients. Je pense que si nous pouvons mener à bien ce projet pour le syndrome de Marfan, il pourra alors aussi servir de modèle pour de futures recherches concernant d'autres maladies rares.

32 Professeur Bart Loeys M.D. PhD : Cardiogenetics, Center for Medical Genetics, University of Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium ; Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.



2. MADAME ALINE VERSTRAETEN³³: « DES INDIVIDUS AVEC LA MÊME MUTATION PEUVENT AVOIR UN LARGE SPECTRE DE PHÉNOTYPES ET IL EST IMPORTANT DE SAVOIR QUELS PATIENTS SUIVRE PLUS ATTENTIVEMENT »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Mon nom est Aline Verstraeten. Je suis chercheur postdoctoral à l'Université d'Anvers. J'ai d'abord fait un doctorat sur la maladie de Parkinson, puis je suis passé à la recherche sur les pathologies de l'aorte. Je me concentre sur la recherche de nouveaux gènes pour l'anévrisme aortique thoracique syndromique et sur la recherche de gènes modificateurs pour les formes syndromiques d'anévrismes comme le syndrome de Marfan. Je suis une scientifique travaillant en laboratoire (« *Wet-lab* ») et pas une clinicienne.

2. Pouvez-vous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le projet consiste à trouver des facteurs génétiques qui peuvent expliquer pourquoi certaines personnes sont très sévèrement affectées et d'autres légèrement affectées, ce qui est très important pour les patients car des individus avec la même mutation peuvent avoir un large spectre de phénotypes et il est important de savoir quels patients suivre plus attentivement car ils sont plus susceptibles que les autres de faire une dissection létale.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan ?

Je pense qu'il est très important que de nombreuses personnes se réunissent pour faire progresser la recherche sur le syndrome de Marfan. Il y a plusieurs personnes en Belgique qui travaillent sur le syndrome de Marfan, mais également aux Pays-Bas, en France et ailleurs. Je pense qu'une collaboration comme celle-ci, où les patients sont impliqués, où les chercheurs sont

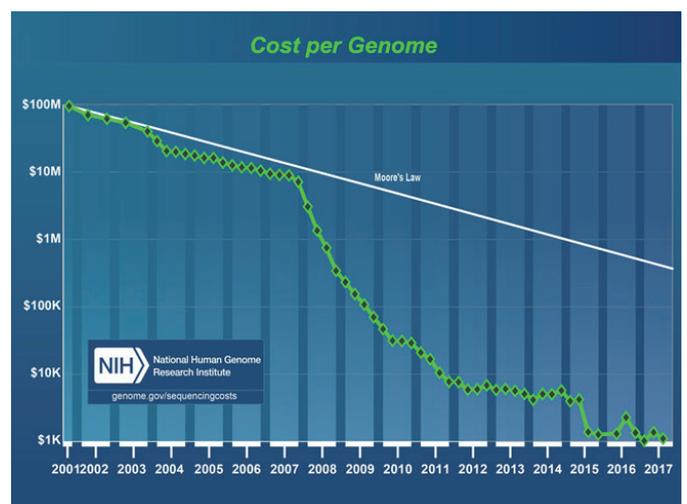
impliqués, ne pourra que faire avancer la recherche. Je pense également qu'il est important que différents niveaux de scientifiques soient impliqués, comme les chercheurs en laboratoire et les cliniciens, et que plusieurs types de connaissances soient regroupées.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan ?

J'espère que nous pourrions trouver les modificateurs génétiques que nous recherchons. Si nous y parvenons, cela nous permettra de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la maladie et nous fournira de nouvelles pistes que nous pourrions cibler spécifiquement pour trouver de nouvelles thérapies. Si on trouve un facteur génétique qui explique pourquoi certaines personnes ne sont que légèrement affectées, on pourrait stimuler spécifiquement ce facteur chez les patients qui sont sévèrement affectés et essayer d'améliorer leur phénotype voire de limiter les risques de dissections aortiques fatales.

5. Quel est l'élément clé pour vous qui rend le Projet 101 Génomes Marfan important pour les patients Marfan ? Et pour d'autres maladies rares ?

Pour les patients Marfan, comme je l'ai déjà dit, je pense que c'est important pour leur pronostic vital. Et de manière plus générale, il est vrai que, dans le contexte des maladies rares, il est important de rassembler toutes les connaissances et tous les patients en un seul grand groupe car si la maladie est rare, il est difficile de trouver des pistes intéressantes. Je suis donc persuadée que ce genre de projet peut servir d'exemple pour d'autres maladies rares et que d'autres chercheurs peuvent s'inspirer des approches adoptées ici et de la façon dont plusieurs personnes de disciplines différentes collaborent à ce projet.



33 Madame Aline Verstraeten PhD : Cardiogenetics, Center for Medical Genetics, University of Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium.



3. DOCTEUR GUILLAUME SMITS³⁴: « SUR LES TROIS MILLIARDS DE LETTRES QUE REPRÉSENTE L'ADN D'UN GÉNOME, ON N'EN COMPREND QU'UNE PETITE PARTIE »

1. Pourriez-vous vous présenter ?

Je suis le docteur Guillaume Smits, généticien, avec une longue formation en laboratoire et en recherche. Dernièrement, j'ai travaillé pendant huit ans à l'Hôpital des Enfants Huderf Reine Fabiola comme généticien pédiatrique où j'ai eu l'occasion de rencontrer Mr et Mme Alderweireldt-Verboogen qui ont créé la Fondation 101 Génomes.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM est parti de l'idée que – même si aujourd'hui il est facile de diagnostiquer la maladie de Marfan car nous connaissons très bien le gène et des signes cliniques aident à identifier les patients – il est, par contre, difficile de comprendre pourquoi certains patients ont une présentation qui peut être plus sévère que d'autres.

L'idéal serait d'arriver à personnaliser le traitement médicamenteux pour certains patients et à trouver de nouveaux espoirs de médicaments.

Aujourd'hui, le génome est un outil d'une puissance incroyable pour aller chercher l'information manquante et espérer créer de nouvelles connaissances de manière très simple : il suffit de séquencer le génome des patients. Mais il nous faut de nombreux patients.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Là je crois que c'était une évidence : ayant rencontré Mr et Mme Alderweireldt-Verboogen en tant que Docteur généticien pour eux, j'ai dû répondre à leurs questions. Ce qui s'est passé très naturellement, c'est que, vu la curiosité des parents, j'ai commencé à passer du temps avec eux pour leur donner les moyens de comprendre la maladie, de comprendre la génétique, de comprendre ce qu'était une maladie rare.

Et ils ont enchaîné, ils ont été plus loin dans la compréhension et ils sont partis dans une lecture scientifique très impressionnante. Maintenant, Mr Alderweireldt a une connaissance qui fait qu'il est capable d'écrire des articles scientifiques de revue, de comprendre presque tout ce que font les chercheurs et médecins.

Après Mr et Mme Alderweireldt-Verboogen se sont engagés dans la F101G et c'était une évidence que de les suivre dans leur projet qui j'espère va aller loin et va pouvoir porter le message de l'importance de la connaissance du génome, de l'importance du génome pour les patients avec maladies rares et de l'importance du génome pour amener des espoirs de thérapies personnalisées.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan ?

En tant que scientifique ou médecin, aujourd'hui, l'avantage du génome entier, c'est qu'il permet d'avoir un seul outil qui fait à la fois le diagnostic clinique et, en même temps, donne une capacité de recherche presque infinie. Sur les trois milliards de lettres que représente l'ADN d'un génome, on n'en comprend qu'une petite partie. C'est comme avoir des télescopes de plus en plus puissants : on se retrouve avec un nombre incroyable de données que les scientifiques et cliniciens vont ensuite pouvoir mettre en perspective, en accumulant des données sur les symptômes des patients, permettant de faire des liens forts entre les variants génomiques, la biologie de la maladie et les phénotypes des patients. Une fois que vous avez le génome du patient, il est présent pendant des années et des années, vous pourrez faire et refaire de la recherche dans leurs trois milliards de bases.

L'avantage du projet P101GM, est qu'un simple séquençage d'un génome de haute qualité permettra des années et des années de recherche dans de très nombreuses directions; la ressource de recherche sera disponible, stable, et tant les scientifiques que les cliniciens pourront l'utiliser. Cette simplicité est la force du projet de la F101G : essayer d'obtenir de l'argent pour séquencer des génomes et les mettre à disposition de manière contrôlée pour les scientifiques ou les cliniciens qui en auraient besoin pour faire progresser la connaissance sur la maladie de Marfan voire peut-être de l'étendre à d'autres types de maladie rares qui pourraient, elles aussi, profiter de la connaissance du génome.

Tout le travail incroyable de Mr et Mme Alderweireldt-Verboogen est d'avoir déjà réussi à mettre autour de la table un très beau consortium de scientifiques belges et français. Ils sont en train de l'étendre aux Pays-Bas, à l'Angleterre à toute l'Europe. En ce qui concerne les génomes, ça donne aussi une connaissance, une visibilité au niveau du grand public. La F101G met en avant la

34 Docteur Guillaume Smits M.D. PhD : Department of Genetics, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB Center of Human Genetics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium ; Department of Genetics, Hôpital Erasme, ULB Center of Human Genetics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium ; (IB)² Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

simplicité du génome et la ressource incroyable qu'il représente pour la recherche à venir.

5. Quel est pour vous l'élément clé qui fait que le Projet 101 Génomes Marfan est important pour les patients Marfan ? Et pour les autres maladies rares ?

Le P101GM est le projet pilote de la F101G qui est appelé à faire face pour la première fois à tous les

problèmes logistiques, juridiques, politiques, financiers, etc. pour parvenir à mettre autour de la table toutes les différentes forces nécessaires (scientifiques et autres). Tout cela peut être appris grâce à ce projet pilote. Ainsi la F101G aura acquis une connaissance qui lui permettra d'aider beaucoup plus rapidement d'autres projets qui porteront sur d'autres maladies soit rares soit même un peu plus communes mais qui nécessiteraient aussi de séquencer le génome des patients.



4. PROFESSEUR PAUL COUCKE³⁵: « C'EST UNE RÉVOLUTION TECHNOLOGIQUE ET LES COÛTS DE SÉQUENÇAGE ONT CONSIDÉRABLEMENT DIMINUÉ CE QUI PERMET D'AVOIR ACCÈS AUX DONNÉES GÉNOMIQUES »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Paul Coucke. Je suis professeur à l'Université de Gand au département de génétique médicale où je suis responsable du laboratoire des tissus conjonctifs. Je supervise les diagnostics dans les laboratoires, c'est-à-dire les échantillons qui nous sont envoyés pour des raisons diagnostiques, et je supervise également la recherche dans le laboratoire où nous faisons de la recherche sur les atteintes du tissu conjonctif dont le syndrome de Marfan fait partie.

2. Pouvez-vous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM a pour objectif de faire des corrélations phénotype-génotype. Cela signifie que, maintenant que le génome est de plus en plus accessible en raison du développement de la technologie de séquençage, il est intéressant de chercher à établir des corrélations entre les variations des gènes que l'on trouve dans ce génome et les expressions phénotypiques chez les patients. Cela permettrait d'expliquer pourquoi certains patients sont plus grands, pourquoi ils ont un problème oculaire caractéristique, pourquoi ils ont des malformations ou des anomalies aortiques. Établir des corrélations entre ces anomalies et les variations trouvées dans les génomes

est très difficile. À l'heure actuelle, il commence à être possible d'effectuer ce genre d'analyse, ce qui n'était pas possible il y a cinq ou même trois ans. C'est un beau défi au sein du P101GM.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan ?

Cela fait, à présent, plus de 30 ans que je travaille dans la recherche en génétique. J'ai commencé en 1985. J'ai toujours été impliqué dans la génétique et j'ai été témoin de son évolution. Au cours des cinq dernières années, c'est devenu extrêmement intéressant en raison, comme je l'ai mentionné, de l'évolution du séquençage génomique. C'est une révolution technologique et les coûts de séquençage ont considérablement diminué ce qui permet d'avoir accès aux données génomiques. L'intention du P101GM est d'utiliser ce génome en corrélation avec les caractéristiques phénotypiques des patients Marfan. Je crois beaucoup en cette approche et je pense que ce projet est très enthousiasmant.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan ?

Il est très difficile de savoir quelle va être l'issue de cette recherche, néanmoins, son point fort est qu'elle réunit les scientifiques. La plupart des scientifiques travaillent dans leur département et leurs laboratoires dans de bonnes installations certes mais chacun dans son coin. La communication entre les départements ou les universités n'a lieu que lors de réunions. En réalité, c'est ensemble, en discutant de la façon dont nous devrions procéder et en regroupant les patients et les données des patients que nous devons travailler. Or ce n'est pas si fréquent dans les centres de recherche et ça devrait l'être plus. C'est l'avantage du P101GM : les fondateurs essaient de regrouper un maximum de scientifiques. Il y a un groupe compétent qui vient d'Anvers, un autre très spécialisé qui vient de Gand et aussi un groupe de scientifiques très reconnu de Paris. En dehors du P101GM, nous avons des contacts entre nous, mais ce ne sont que des contacts. Ici, nous avons les moyens d'échanger, de discuter, de mettre en place une collaboration, de poursuivre le travail de façon à améliorer la recherche.

35 Professeur Paul Coucke PhD : Center for Medical Genetics, University of Ghent and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

5. Quel est l'élément clé pour vous qui rend le Projet 101 Génomes Marfan important pour les patients de Marfan ? Et pour d'autres maladies rares ?

L'évolution technique du séquençage qui rend possible des choses qui n'ont jamais été possibles auparavant. C'est la



5. PROFESSEUR CATHERINE BOILEAU³⁶: « ESSAYER PEUT-ÊTRE (...) DE MIEUX TRAITER ET PRÉVENIR LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je suis Catherine Boileau. Je suis généticienne et je dirige le département de génétique à l'hôpital Bichat à Paris.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM consiste à réaliser, pour la première fois, dans un nombre choisi au départ de 101 patients Marfan, un séquençage complet du génome, donc du matériel héréditaire que portent les Marfans. C'est donc vraiment très novateur et on en attend beaucoup.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

En tant que généticienne, cela fait longtemps que je travaille sur le syndrome de Marfan. La question initiale que l'on s'est posée il y a très longtemps était : « *Qu'est-ce qui est responsable du syndrome de Marfan ?* ». À cette question-là on a répondu au début des années 90' quand on a montré que les mutations du gène qui code la protéine qui s'appelle la Fibrilline 1 sont responsables de la maladie.

En répondant à cette question, on pouvait proposer de faire un diagnostic en laboratoire. Mais petit à petit, on s'est aperçu qu'avec ce diagnostic, on avait fait un grand pas mais qu'on ne pouvait pas répondre à la question : de quelle va être la forme de la maladie, que va faire la personne porteuse de la mutation dont elle a héritée, va-t-elle être grave, pas grave, etc. ?

clé. Et également, la collaboration : nous pouvons travailler seuls dans notre propre laboratoire et nous le faisons, mais nous sommes beaucoup plus forts lorsque nous agissons en groupe et que nous unissons nos forces. Ce sont les deux points forts de ce projet.

Et ça, c'est vraiment le challenge à l'heure actuelle : c'est d'essayer de comprendre ce qui fait que d'une personne à l'autre, la maladie n'aura pas la même gravité. C'est très important non seulement pour suivre les malades et pour mieux les suivre et savoir lesquels il va falloir suivre de très près mais aussi essayer peut-être, en ayant compris, d'avoir des médicaments plus efficaces qui permettront de mieux traiter et prévenir les complications de la maladie.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan ?

Bien sûr, les attentes, ce sont celles des patients. En tant que chercheuse et personne impliquée dans le diagnostic, mon attente est de mieux comprendre et, en termes de diagnostic, c'est, comme je le fais maintenant, de déterminer si le patient est porteur ou pas porteur de la mutation mais aussi de pouvoir préciser la possibilité que la maladie soit grave ou pas grave.

5. Quel est pour vous l'élément clé qui fait que le Projet 101 Génomes Marfan est important pour les patients Marfan ? Et pour les autres maladies rares ?

Ce projet est un modèle pour les autres maladies rares. Pourquoi ? Parce que la problématique des maladies rares c'est exactement ce que dit le mot « rare ». Dans les maladies rares, pour faire de la recherche, on a besoin de réunir beaucoup d'équipes pour travailler ensemble parce que le nombre de personnes sur lesquelles on peut travailler est petit et que donc tous les tests statistiques qui sont nécessaires pour valider les résultats sont en défaut parce que les échantillons dont on dispose sont peu nombreux.

Le modèle qu'on est en train de mettre en place avec le P101GM est un modèle qui permet d'adapter une stratégie de recherche à cette problématique des malades qui ne représentent qu'un petit nombre de malades.

À titre d'exemple, un projet de recherche qui concernerait une maladie très fréquente comme l'infarctus du myocarde, c'est quelque chose qui est très fréquent dans le monde et dans un pays, on a largement assez de sujets qui font des infarctus du myocarde pour constituer un échantillon de population sur lequel travailler. Ce n'est pas du tout le cas dans les maladies rares et donc il faut trouver des moyens d'être efficace. Ce projet de recherche doit, si comme on l'espère il aboutit, nous permettre de proposer un modèle pour les autres maladies rares.

36 Professeur Catherine Boileau PharmD PhD : CRMR Syndrome de Marfan et apparentés, Service de Cardiologie (G.J., C.B.), Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148 (G.J., C.B.), and Département de génétique moléculaire (C.B.), Hôpital Bichat, Paris, France.



6 MADAME LUDVINE VERBOOGEN³⁷: « NOTRE RÊVE (...) C'EST DE FAIRE AVANCER LA RECHERCHE DE 10 ANS »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Mon nom est Ludvine Verboogen, j'ai fondé la F101G avec mon mari Romain Alderweireldt et je suis la maman d'Aurélien qui est atteint du syndrome de Marfan.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM consiste à mettre en place une plateforme bio-informatique qui croise les données phénotypiques c'est-à-dire le dossier médical complet des patients et les données génomiques c'est-à-dire la cartographie génétique complète d'une cohorte de 101 patients atteints du syndrome de Marfan.

En croisant ces données, on espère pouvoir mieux expliquer la variabilité de la maladie qui est énorme et éventuellement identifier des gènes protecteurs dont on pourrait essayer de reproduire les effets par des médicaments. Je vais donner un exemple concret : on prend deux individus atteints du syndrome de Marfan qui ont la même mutation mais ils ont des atteintes très différentes, l'un est très légèrement atteint et l'autre est gravement atteint. En étudiant leur cartographie génétique complète donc leur génome, on peut se rendre compte que, chez celui qui est peu atteint, il y a un gène qui est actif et qui le protège de la mutation Marfan qui est la même.

Si on arrive à identifier ce gène protecteur et qu'on constate que ce gène protecteur produit telle protéine, on pourrait essayer de créer un médicament reproduisant les effets de cette protéine que l'on donnerait aux patients plus atteints.

3. Pourquoi avez-vous créé(e) la Fondation 101 Génomes ?

À sa naissance, notre fils Aurélien a été diagnostiqué Marfan assez tôt. On s'est rendu compte que des solutions médicales existaient mais mon mari et moi, nous voudrions permettre à tous les patients Marfans d'avoir des conditions de vie meilleures en leur donnant accès à des traitements et des médicaments beaucoup plus tôt dans leur vie – on vise beaucoup les enfants

aussi – ce qui pourrait leur permettre d'éviter des chirurgies lourdes notamment du cœur, du dos, des yeux et qui pourrait vraiment permettre d'amoinrir la sévérité de leurs symptômes.

4. Qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan ?

Notre rêve à mon mari et moi, c'est de faire avancer la recherche de 10 ans. Un généticien nous a expliqué qu'en créant cette plateforme, on va mettre à la disposition des chercheurs et des scientifiques une base de données à laquelle ils n'ont pas accès aujourd'hui, ça leur permettrait de faire une avancée de 10 ans dans la recherche.

Du point de vue de la recherche, la maladie de Marfan n'est pas une maladie orpheline car il y a beaucoup de chercheurs qui travaillent sur cette maladie à travers le monde. Cet intérêt des scientifiques s'explique peut-être car il s'agit d'une maladie cardio-vasculaire et que les maladies cardio-vasculaires comptent malheureusement parmi celles qui tuent le plus. Ça peut donc être intéressant d'étudier le syndrome de Marfan pour d'autres maladies également. Ici on met à la disposition des chercheurs, de tous les chercheurs, quel que soit leur pays, leur langue, leur université une base de données à l'accès sécurisé et gratuite.

Certains de ces chercheurs travaillent déjà depuis des années sur le syndrome de Marfan. Une fois qu'ils auront accès à ces nouvelles informations, comme certains d'entre eux savent peut-être déjà ce qu'ils cherchent, ils pourraient avoir la confirmation de leurs intuitions. On rêve que cela puisse permettre de sortir, assez rapidement on l'espère, de nouveaux médicaments.

5. Quels sont pour vous les principaux facteurs clés de la réussite du Projet ?

Nous avons réuni une fantastique équipe de scientifiques, ça c'est fondamental. Ce sont des gens hyper spécialisés. Les deux centres de référence dans le monde pour le syndrome de Marfan sont Gand et Baltimore – qui entretient des liens très étroits avec Anvers. Donc dans notre malheur, nous avons eu la chance d'être en Belgique à proximité de centres hyper spécialisés et hyper compétents dans le domaine. Il faut également une excellente plateforme bio-informatique, on est encore en train de négocier avec des partenaires qui sont à la pointe au niveau des nouvelles technologies. Il faut également une belle communication vis-à-vis de l'extérieur, essayer d'avoir un message simple et accessible car aujourd'hui les nouvelles technologies permettent vraiment d'ouvrir la voie aux médecines personnalisées, de proposer des traitements différents et meilleurs pour soigner les gens. Et évidemment, il faut qu'on lève des fonds pour financer cette plateforme.

37 Madame Ludvine Verboogen LL.M. European Law, Master in Law : juriste.



7. MADAME PATRICIA LANSSIERS³⁸ : « L'OBJECTIF DE LA F101G EST (...) TOUT-À-FAIT EN ACCORD AVEC LES OBJECTIFS ET LES MISSIONS DE LA FONDATION ROI BAUDOIN »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je suis Patricia Lanssiers et je travaille à la Fondation Roi Baudouin.

2. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

La Fondation Roi Baudouin est une Fondation d'utilité publique au service de l'intérêt général qui travaille

sur différents pôles par exemple un pôle pauvreté, justice sociale, un pôle développement des talents ou démocratie.

Le pôle santé est un de nos grands pôles au sein de la Fondation Roi Baudouin et dans ce pôle santé, les maladies rares sont vraiment très importantes. On travaille sur plusieurs axes : on travaille sur un axe où on a un grand prix pour la recherche dans les maladies rares qui est le prix Generet mais nous avons également un grand nombre de fonds qui ont des missions spécifiquement dédiées aux maladies rares et la F101G fait partie de ces fonds au sein de la Fondation Roi Baudouin.

La F101G a comme objectif de faire progresser la recherche dans les maladies rares et plus particulièrement le syndrome de Marfan. L'objectif de la F101G est donc tout-à-fait en accord avec les objectifs et les missions de la Fondation Roi Baudouin.

En outre, j'ai énormément de respect pour le travail de Ludivine et Romain. Ils se sont entourés de scientifiques de haut niveau pour faire progresser la recherche dans cette maladie et de manière plus générale la recherche en maladies rares.



8. PROFESSEUR JULIE DE BACKER³⁹ : « POUR MOI, MIEUX INFORMER ET MIEUX TRAITER LE PATIENT, C'EST LE BUT PRIMORDIAL »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je suis Julie De Backer. Je suis cardiologue et généticien clinique à l'hôpital universitaire de Gand.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM a pour but de trouver une corrélation entre les atteintes cliniques et génétiques dans le syndrome de Marfan en premier lieu et ensuite, à plus long terme, dans d'autres maladies. Identifier une relation entre les deux, c'est le but principal. Beaucoup de chercheurs ont déjà fait de nombreuses d'études à ce sujet mais au vu des

nouvelles technologies de la génomique dans lesquelles il y a une évolution spectaculaire ces dernières années, il est très important d'introduire ces nouvelles techniques dans la recherche génotypique-phénotypique actuelle.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan ?

Je suis impliquée dans le syndrome de Marfan depuis 2001 et je me suis toujours beaucoup intéressée à la question de la corrélation entre génotype et phénotype. C'est donc par intérêt scientifique que j'ai décidé de prendre part au Comité scientifique du P101GM mais surtout principalement pour pouvoir répondre au besoin de mieux informer les patients sur les risques de leur maladie en identifiant de manière plus fiable ces risques grâce aux nouvelles technologies de la génomique.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

En tant que scientifique, j'espère qu'on aura plus de moyens d'informer les patients de manière plus fiable qu'actuellement. Il y a toujours des cas cliniques où des tragédies arrivent car on manque de moyens pour pouvoir prédire quel patient va avoir quel type d'évolution de la maladie. Pour moi, mieux informer et mieux traiter le patient, c'est le but primordial.

38 Madame Patricia Lanssiers, Fondation Roi Baudouin.

39 Professeuse Julie De Backer Julie M.D. PhD : Center for Medical Genetics, University of Ghent and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium ; Department of Cardiology, University of Ghent and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.33 Madame Ludivine Verboogen LLM European Law, Master in Law : juriste.

5. Quel est pour vous l'élément clé qui fait que le Projet 101 Génomes Marfan est important pour les patients Marfan ? Et pour les autres maladies rares ?

Ça fait des années qu'en médecine, tout le monde essaie de trouver des facteurs qui peuvent aider à prédire le risque. Il y a bien sûr les facteurs liés à l'environnement

qui jouent (sexe, hypertension, etc.) mais en ce qui concerne les aspects génétiques, j'espère qu'on trouvera des modificateurs dans les gènes qui pourront nous aider à prédire les risques. Si ce n'est qu'un facteur, ce sera déjà un grand pas dans la bonne direction.



9. MONSIEUR MICHAEL LOGNOUL⁴⁰ : « IL Y A DONC UNE NÉCESSITÉ D'ÉTABLIR UN CADRE JURIDIQUE QUI COLLE AUSSI BIEN QUE POSSIBLE AUX ACTIVITÉS DE RECHERCHE »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Michael Lognoul. Je suis chercheur au Centre de recherche Information, Droit et Sociétés à la faculté de droit de l'université de Namur. J'ai commencé un doctorat récemment et je suis assistant dans des thématiques qui traitent du droit de l'information, de l'informatique et de l'internet.

2. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

J'ai rencontré Romain il y a maintenant presque deux ans en faisant un stage juridique dans son cabinet

d'avocats au moment où il a décidé de lancer ce projet avec Ludivine et au moment où j'ai pu l'aider sur des questions de vie privée, de traitement de données à caractère personnel liée à toutes ces thématiques de recherche via de la bio-informatique, de l'intelligence artificielle et du big data.

3. Y a-t-il du potentiel avec ces nouvelles technologies ?

Assurément. On a l'occasion d'utiliser, à des fins judicieuses, des outils de nouvelles technologies qui permettent de garder espoir pour guérir des enfants comme celui de Romain et Ludivine et bien d'autres.

4. Pourquoi est-ce important qu'il y ait collaboration entre les scientifiques et les juristes ?

Pour la bonne et simple raison que le cadre juridique, à l'heure actuelle, a été chamboulé assez fortement par l'entrée en vigueur du Règlement Général sur la Protection des Données à caractère personnel. Il y a donc une nécessité d'établir un cadre juridique qui colle aussi bien que possible aux activités de recherche qui sont initiées par les scientifiques.



10. MADAME CÉCILE CHABOT⁴¹ : « LA F101G REMPLIT UN VIDE QUI EXISTAIT ENCORE, QUI EST CELUI DU SOUTIEN À LA RECHERCHE GÉNÉTIQUE »

1. Pourriez-vous vous présenter ?

Mon nom est Cécile Chabot. Je suis atteinte du syndrome

de Marfan. J'ai participé aux activités de l'ABSM, j'ai fondé cette association avec d'autres administrateurs. Je suis particulièrement intéressée par la F101G pour l'espoir qu'elle nous donne en matière de recherche fondamentale.

2. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Parce qu'il y a une grande question en matière de Marfan qui est celle de la variabilité de l'expression de la maladie. C'est une vraie inconnue toujours pour nous : pourquoi certaines personnes sont plus atteintes par le syndrome et pourquoi certaines sont moins atteintes. La recherche fondamentale en matière génétique est pour moi une piste pour donner des réponses à cette question de variation de l'expression de la maladie.

40 Monsieur Michael Lognoul, Master in Law : Chercheur au Centre de recherche Information, Droit et Sociétés (CRIDS) à la faculté de droit de l'Université de Namur.

41 Madame Cécile Chabot DES European Law, Master in Law : Juriste.

3. En tant que personne concernée par le syndrome de Marfan, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes ?

Mes espoirs sont à deux niveaux : à un niveau personnel, savoir si cela pourrait permettre aux personnes qui me suivent d'affiner à terme des stratégies de soins mais aussi, de manière plus générale par rapport aux autres personnes atteintes de la maladie de Marfan, de pouvoir,



11. MADAME STÉPHANIE DELAUNAY⁴² : « ON PENSE QUE ÇA PEUT ÊTRE UN PROJET FÉDÉRATEUR POUR LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS, A MINIMA EUROPÉENNES »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Stéphanie Delaunay, je suis présidente de l'Association française Marfans.

2. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

L'association française Marfans a décidé de soutenir ce projet depuis le départ car c'est un projet ambitieux qui permettra aux chercheurs et aux scientifiques travaillant sur le syndrome de Marfan de mieux comprendre la variabilité du syndrome de Marfan au sein des patients et même au sein des personnes d'une même famille.

Ce projet nous permettra également d'avoir de nouvelles thérapies grâce à la meilleure compréhension de ces phénomènes et aussi une prédictibilité de l'évolution du syndrome de Marfan qui pourrait être intéressante pour le suivi des patients.

C'est un projet très important pour nous, nous y sommes engagés : plusieurs membres de notre conseil d'administration aident, assez modestement mais autant que faire se peut, ce projet et nous allons apporter une aide financière prochainement pour contribuer au projet.

3. En tant que personne concernée par le syndrome de Marfan, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes ?

Ce projet amène beaucoup d'espoir auprès des patients et des familles atteintes. L'espoir déjà de savoir comment la maladie va évoluer en prenant plus en compte l'individu

si par exemple moi-même je participais à l'échantillon de test, aider à mieux comprendre la maladie et à les aider elles à recevoir des soins plus appropriés, plus ciblés. En conclusion, pour moi, la F101G remplit un vide qui existait encore, qui est celui du soutien à la recherche génétique, c'est ça que je trouve particulièrement important.

au final puisque chaque Marfan a sa propre maladie et la développe différemment.

La prise en charge pourrait être adaptée de manière plus ciblée chez ces patients par la meilleure compréhension et une meilleure idée de son évolution. Et enfin, bien sûr, on garde l'espoir d'une thérapie ciblée sur le syndrome de Marfan qui évitera peut-être aux patients de développer certains symptômes à l'avenir.

4. Voulez-vous ajouter quelque chose ?

En tant qu'association française, nous sommes très heureux de la collaboration européenne qui se met en place autour de ce projet. On pense que c'est un projet fédérateur pour les scientifiques et pour les membres des différents centres de référence en Europe – ça c'est déjà le cas, ils travaillent déjà assez souvent entre eux - mais également pour les associations de patients.

On pense que ça peut être un projet fédérateur pour ces associations de patients, a minima européennes. Et pour nous, c'est aussi porteur d'espoir, puisque tous ensemble, on sera plus nombreux et donc plus efficaces, si chacun consacre un peu de temps, un peu d'argent à ce projet qui amène beaucoup d'espoir aux familles, on pense qu'on pourrait être plus forts et aller plus vite dans la compréhension du syndrome et la réalisation et la mise en œuvre de thérapies pour ce syndrome de Marfan.

Un autre point important que l'on voulait signaler en tant qu'association de patients c'est qu'on est vraiment très surpris et très admiratifs de l'investissement de Romain et Ludivine dans ce projet. Pour être bénévole moi-même et travailler à côté comme c'est le cas de Romain et Ludivine, on sait combien c'est difficile de lancer un projet et on est très agréablement surpris de l'ampleur que ce projet a pris au niveau européen et de la volonté et du dynamisme que Romain et Ludivine ont mis dans ce projet. On est très content, du coup, d'aider dans les limites de nos possibilités.



42 Madame Stéphanie Delaunay, Présidente de l'Association Française Marfans.



12. DOCTEUR MICHEL VERBOOGEN⁴³ : « C'EST MON SOUHAIT LE PLUS CHER, QUE CELA PUISSE ÊTRE UN PROJET PILOTE QUI S'ÉTENDE À D'AUTRES MALADIES ET À D'AUTRES PAYS »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Michel Verboogen, je suis le Président de la F101G et je suis aussi le grand-père d'Aurélien. Dans la vie, je suis médecin spécialiste en psychiatrie.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM, c'est un projet qui consiste à comparer des données phénotypiques c'est-à-dire des caractéristiques médicales d'un patient à l'analyse d'un génome, c'est-à-dire toute la carte de gènes disponible chez un individu. Ce qui a d'ailleurs fort avancé dans la recherche actuelle car l'obtention rapide et facile de ces cartes génomiques, c'est un événement assez récent.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Ce n'est pas à titre scientifique que je suis là. Je me souviens très bien du coup de téléphone de Romain quand il m'a demandé de participer à ce travail qu'il allait entreprendre qui me paraissait complètement colossal à ce moment-là mais je m'étais déjà préparé intérieurement, j'avais décidé de répondre oui s'il demandait de l'aide. Je suis surtout là en tant que père et grand-père. Ludivine et Romain ont lancé ce projet que je trouvais et que je trouve toujours fantastique et j'ai dit que j'allais les aider de toute mon âme, de tout mon cœur et de toutes mes forces. C'est comme ça que je me vois dans ce projet. D'ailleurs, ils n'ont pas eu tellement besoin de moi car je les ai vus étudier la génétique, les composantes éthiques et informatiques qui entourent ce projet et j'ai été complètement ébahi par la façon dont ils accumulaient en particulier les connaissances scientifiques.

4. C'est un projet qui vous touche personnellement, quels sont vos attentes et vos espoirs par rapport

au Projet 101 Génomes Marfan ?

Évidemment, toute recherche médicale est importante et ici elle est véritablement importante pour nous car elle concerne la famille. J'espère de tout cœur que la recherche va avancer vite. Et je suis plein d'espoir car quand je rencontre les chercheurs et que je vois leur dynamisme et leur enthousiasme, je me dis que ça va donner des résultats assez rapidement. J'espère que la recherche va avancer rapidement pour tous les gens atteints de maladie rares évidemment et en particulier pour mon petit-fils.

5. De façon unanime, les personnes interviewées admirent l'énergie investie par Romain et Ludivine dans ce projet. J'imagine que vous le ressentez aussi ?

Leur énergie me stupéfie. Je n'aurais jamais imaginé ça. Au début, quand ils m'ont expliqué ce qu'ils voulaient faire, je me suis dit : « *mon dieu, c'est une tâche colossale !* » Puis je les ai vu avancer à leur rythme avec un dynamisme inouï parce qu'il faut savoir que leur fils demande beaucoup de temps aussi, il y a beaucoup de visites médicales, beaucoup de soins à donner. Ils ont trouvé le temps et l'énergie à donner à ce projet.

C'est un projet qui demande beaucoup de connaissance et assez bien d'intelligence car il y a beaucoup de choses à comprendre, médicalement parlant, il y a énormément de choses à comprendre pour pouvoir discuter avec ces scientifiques de haut vol... Et il y a les autres domaines aussi, en dehors du médical, il y a l'éthique, le juridique, l'informatique et puis le financier, il y a tout un combat financier à mener, bien que là j'ai été très agréablement surpris par la générosité de beaucoup de personnes que ce soit à l'endroit où je pratique ou dans des institutions ou dans la famille, tout le monde s'y est mis.

C'est d'ailleurs un proche qui a un peu déclenché le processus. On avait l'idée de lancer le projet et puis quelqu'un, sans avertir personne, a déposé une somme assez importante dans une banque pour le projet. Quand Romain et Ludivine en ont été averti, ils se sont dit que c'était un signal de départ, un déclencheur du projet et qu'il n'y avait plus de temps à perdre !

6. Pour les gens qui ne se rendent pas bien compte de ce qu'est la maladie de Marfan, pourriez-vous expliquer ce que cela implique au jour le jour ?

C'est une maladie qui touche beaucoup de systèmes. Il y a le système cardio-vasculaire qui doit être surveillé très régulièrement en particulier le cœur et surtout l'aorte qui se dilate, donc tous les trois mois, cette dilatation de l'aorte doit être mesurée pour voir s'il n'y a pas une évolution trop rapide.

43 Docteur Michel Verboogen : Docteur en médecine neuro-psychiatrique ; Président du conseil d'administration de la Fondation 101 Génomes.

Chez Aurélien c'est le problème osseux qui est le plus complexe maintenant, il y a le développement d'une scoliose assez importante qui doit être corrigée par des séances de kinésithérapie et toute une série de corsets et de plâtres et aussi plus tard par la chirurgie. La scoliose est telle qu'elle commence à comprimer les poumons et le cœur, donc il faut faire quelque chose.

Il y a les yeux, ce n'est pas le plus grave maintenant, Aurélien doit porter des lunettes avec des verres correcteurs assez importants mais les yeux doivent être surveillés aussi car on peut avoir des déplacements du cristallin plus tard.

Et alors le problème des ligaments aussi, on appelle ça de l'hyperlaxité c'est-à-dire que les ligaments sont trop souples, trop élastiques, ce qui rend l'individu à risque à faire des entorses ou des foulures plus tard. Donc Aurélien porte des bottines qui soutiennent ses chevilles.

Il y a donc beaucoup de soins à donner, il y a du matériel médical à trouver, il y a des avis à demander car c'est une maladie rare donc les médecins ne sont pas forcément familiarisés avec le syndrome de Marfan. Moi, par exemple, je me souviens vaguement l'avoir étudiée aux études mais après on oublie. Il faut vraiment que le hasard vous amène un patient à votre cabinet pour que vous alliez revoir les informations scientifiques sur cette maladie qu'on perd normalement de vue comme dans toutes les maladies rares.

7. Quel est pour vous l'élément clé qui fait que le Projet 101 Génomes Marfan est important pour les patients Marfan ? Et pour les autres maladies rares ?

C'est notre souhait, c'est que cela s'étende à d'autres maladies. Mais ça, ça dépendra du financier et de l'implication éventuelle d'autres associations de patients, si on collecte plus de fonds, on pourrait s'étendre à d'autres maladies puisque ce sont des familles de maladies dont plusieurs concernent le cœur.

Ici, par exemple, à la réunion du Comité scientifique d'aujourd'hui, on parle beaucoup de cardiologie car s'il y a une dissection de l'aorte, on peut avoir une mort subite. Le plus sérieux c'est le suivi cardiaque, les autres problèmes peuvent être suivis de manière plus attentistes. Finalement, je me suis passionné pour ce qui se passe.

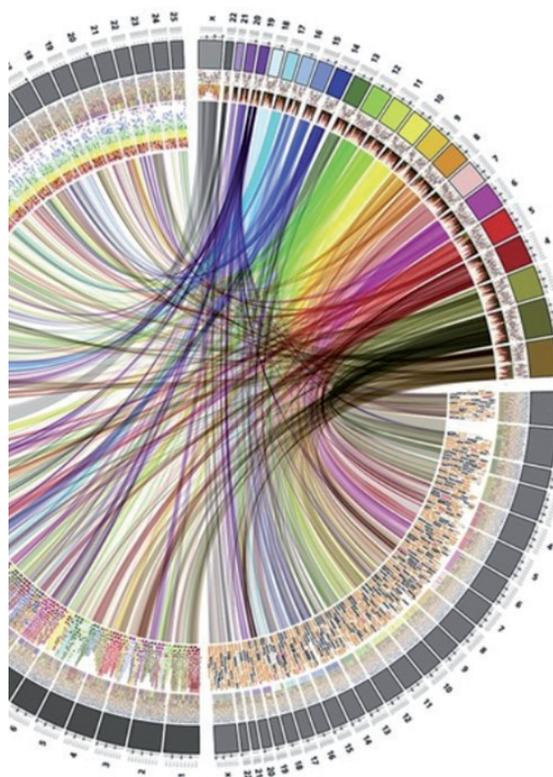
En même temps, c'est une histoire triste pour notre famille mais en même temps, c'est une histoire passionnante qui s'ouvre à nous de pouvoir stimuler comme ça la recherche. Et je voudrais bien que cela puisse s'étendre à d'autres maladies rares, c'est mon souhait le plus cher, que cela puisse être un projet pilote qui s'étende à d'autres maladies et à d'autres pays.

En tout cas, comme c'est parti, c'est parti sur des chapeaux de roues, ça c'est sûr, ça a été étonnamment vite et ça, ça me réjouit. Mais il y a de la complexité scientifique, juridique, le consentement, la complexité informatique et financière car cela demande du travail de contacter les gens, de se faire connaître pour récolter des fonds. Tout cela, Romain et Ludivine l'ont très bien fait, ils n'hésitent pas à entrer en contact avec beaucoup de monde, à impliquer beaucoup de monde, ils osent aller parler, ils osent aller chercher haut. Leur audace dans ce domaine force mon admiration aussi.

8. Avez-vous une conclusion à ajouter ?

Je suis optimiste pour trois raisons par rapport à ce projet :

1. **Le dynamisme et l'enthousiasme** non seulement des porteurs du projet mais aussi des chercheurs qui se sont associés à nous. Et je les remercie beaucoup d'ailleurs car ils sont là, et bien là, ils viennent de Paris et de plusieurs universités belges.
2. **On est dans l'air du temps avec le génome** : depuis que je suis entré dans ce monde grâce à la Fondation, je me rends compte que dans les journaux scientifiques et même dans les médias, on parle beaucoup du génome et qu'il y a des projets un peu partout dans le monde, en Angleterre, à Dubaï, en Islande, etc. Je vois que ça bouge beaucoup.
3. **La générosité** que je rencontre, de grosses structures, de moyennes structures et individuelles.





13. MAÎTRE BRUNO FONTEYN⁴⁴ : « LE PATIENT PREND UNE DIMENSION TOUT À FAIT PARTICULIÈRE DANS UN CONTEXTE GÉNOMIQUE, EN CE SENS QUE LE PATIENT, C'EST VOUS ET C'EST MOI, C'EST TOUT LE MONDE »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Mon nom est Bruno Fonteyn. Je suis actif dans le droit de la santé, je fais essentiellement du suivi de recherches cliniques, de biobanques et ce genre de choses-là. Je travaille depuis une dizaine d'années comme avocat et j'étais quelques années auparavant membre du Conseil National de l'Ordre des Médecins.

2. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Pour moi, il est important de participer au P101GM car je trouve que les initiatives émanant de patients sont sans doute un peu trop rares. Les initiatives constructives qui consistent à faire en sorte que le patient s'implique dans les soins en général mais ça, c'est souvent contraint et forcé, mais également dans la recherche clinique et dans le développement de nouvelles thérapies, ça m'a semblé être une initiative extrêmement constructive.

Je trouve que ça participe par ailleurs au développement et au déploiement de la recherche clinique. C'est une aide constructive aux chercheurs pour que la recherche se développe et ce pour le bienfait de tous.

3. Concrètement, comment chacun peut-il contribuer par rapport à son domaine ? On a des scientifiques, des juristes, comment s'entraident-ils ?

Pratiquement, et je crois que le P101GM en est un peu la démonstration, les choses se sont tellement spécialisées que l'apport de tous est devenu capital.

Évidemment, les chercheurs sont en première ligne mais ils ne peuvent pas travailler sans ressource et la ressource, c'est nécessairement le patient qui la donne. **Le patient prend une dimension tout à fait particulière dans un contexte génomique, en ce sens que le patient, c'est vous et c'est moi, c'est tout le monde.** Par la recherche de ses variants génétiques, tout le monde,

que ce soit pour contrôler la validité de la donnée ou pour contrôler la mutation qui serait pathogénique, est susceptible de participer en réalité. Et c'est ça qui est intéressant, c'est-à-dire qu'il y ait de la place pour chacun certainement dans ce type de recherche et ça participe même d'une démarche quelque part un peu citoyenne que d'être actif dans ce type de recherche.

La place elle est là pour tout le monde, car on a évidemment, et c'est central, les chercheurs, on voit même que chez les chercheurs c'est extrêmement vaste puisqu'il y a les chercheurs médecins qui pratiquent la cardiologie, l'ophtalmologie, le chercheur statisticien, un pur mathématicien qui peut contrôler si on fait fausse ou bonne route dans l'avancée des recherches, on a le chercheur généticien pur qui fait la parallèle entre les mathématiques et la médecine clinique, mais il y a aussi tout le support nécessaire des juristes, des communicants, des personnes qui cherchent les financements adéquats, etc. qui sont autant de personnes qui sont nécessaires pour mettre en musique un projet plus global qu'une seule recherche clinique pure.

Projet qui par ailleurs pourra faire des petits par la suite car en réalité, ce qu'on vise ici c'est de prendre Marfan comme pilote mais de pouvoir reproduire cette démarche par ailleurs pour tout un tas d'autres réalités et singulièrement pour les recherches en maladies rares qui sont sans doute les parents pauvres de la recherche aujourd'hui eu égard à l'absence de retombées économiques potentielles que recèle ce genre de développement.

4. Quelles sont vos attentes par rapport au Projet 101 Génomes Marfan ?

Ce qui serait extraordinaire, c'est que Marfan soit cette graine pour une plateforme générale sur laquelle pourraient se plugger toute une série de personnes avec ce côté coopératif, collaboratif où tout le monde avance dans une même direction. Ce côté-là est évidemment extrêmement captivant. Un second aspect ne doit être négligé, l'initiative sous-jacente du patient. Un patient qui participe, ça déploie et facilite bien sûr la tâche du chercheur mais ça a aussi une vertu éducatrice, le patient est un porte-voix nécessaire pour communiquer aux autres patients le fait que c'est ouvert à tous. Ce « **patient empowerment** » dont on parle beaucoup aujourd'hui en médecine, c'est un vecteur de force pour une amélioration et une implication des gens dans ce qui les concerne au premier plan. La recherche clinique évidemment, ça concerne d'abord et avant tout, les patients.

44 Me Bruno Fonteyn, Master in Law : Avocat au barreau de Bruxelles, Biomedical Law and Health Law.



14. PROFESSEUR GUILLAUME JONDEAU⁴⁵: TRANSFORMER UN « DRAME EN UNE FORCE CRÉATRICE »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Guillaume Jondeau, je suis cardiologue à l'hôpital Bichat à Paris. Je suis responsable du centre de référence national pour le syndrome de Marfan et maladies apparentées qui se tient à l'hôpital Bichat également, de la filière française des maladies vasculaires rares et de la filière européenne qui s'appelle VASCERN « *European Rare Disease Network* », également sur les pathologies vasculaires rares.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le P101GM a pour but d'expliquer une partie de la variabilité de la sévérité d'une pathologie particulière, le syndrome de Marfan, qu'on ne sait pas expliquer aujourd'hui. L'intérêt de comprendre les facteurs de cette variabilité est de permettre d'aider à prédire la gravité de l'atteinte d'une personne, ce qui donne des informations pronostiques ; ça peut permettre de comprendre également quels sont les facteurs qui sont responsables d'une forme sévère ou pas sévère et éventuellement de jouer sur ces facteurs pour pouvoir favoriser les formes moins sévères, et éventuellement permettre de guérir. Les retombées potentielles vont au-delà du syndrome de Marfan puisque l'anévrisme de l'aorte (c'est-à-dire une dilatation de l'aorte) est observé dans une population beaucoup plus importante que celle atteinte par le syndrome de Marfan. Comprendre chez le syndrome de Marfan ce qui est responsable de la dilatation de l'aorte peut être applicable à d'autres cas de dilatation aortique.

Le syndrome de Marfan associe des atteintes dans différents systèmes. Le pronostic est centré par l'atteinte cardio-vasculaire puisqu'il y a un risque de dilation aortique donc de rupture mais il y a aussi une atteinte ophtalmologique qui peut entraîner une cécité, une atteinte squelettique qui peut entraîner une scoliose, une déformation thoracique et donc des douleurs, des inconforts, une atteinte cutanée, une atteinte neurologique, etc. Ces différents systèmes peuvent être

atteints de façon plus ou moins sévère chacun. Et on ne sait pas prédire la sévérité de l'atteinte dans un système même en fonction de la sévérité de l'atteinte dans un autre. Le P101GM a pour but de rechercher quels sont les déterminants génétiques qui peuvent expliquer la sévérité ou l'absence de sévérité, initialement dans le système cardiovasculaire, mais à moyen terme dans les autres systèmes associés avec le syndrome de Marfan qui est lui-même associé à une mutation dans un gène particulier.

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

C'est important pour moi de participer pour beaucoup de raisons :

La première c'est que c'est un sujet de travail pour moi depuis des dizaines d'années. On a fondé la première consultation centrée sur le syndrome de Marfan en France en 1996 donc ça fait vraiment plusieurs dizaines d'années !

La deuxième c'est que c'est une question fondamentale à laquelle on n'a pas su répondre jusqu'à aujourd'hui et cela reste donc un des challenges à relever que d'essayer d'expliquer dans les maladies génétiques pourquoi certaines sont sévères et d'autres ne sont pas sévères. Les réponses peuvent avoir des implications dans le syndrome de Marfan mais aussi au-delà, même dans la façon d'aborder le problème.

La troisième, c'est que c'est le fruit d'une démarche de personnes particulières qui sont le papa et la maman d'un enfant qui présente un syndrome de Marfan. Elles ont transformé ce drame en une force créatrice motrice tout à fait remarquable. Elles ont un poids pour entraîner tout le monde derrière elles qui est unique et donc le projet progresse à une vitesse vraiment impressionnante. Chacun est attiré, poussé et entraîné par leur élan. C'est remarquable, c'est très motivant. Avoir quelqu'un qui est motivé par une histoire personnelle et qui est capable de faire une espèce de consensus scientifique derrière lui car il arrive à comprendre de quoi il s'agit, c'est une force extraordinaire puisqu'il n'empiète sur le domaine de personne et il ajoute une sensibilité particulière que n'ont pas les scientifiques même s'ils connaissent très bien la pathologie, même si, à force de s'y intéresser, ils sont plus ou moins directement concernés.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Les attentes de ce projet sont multiples. Il y a d'abord des attentes de résultats scientifiques qui sont donc

45 Professeur Guillaume Jondeau M.D. PhD : CRMR Syndrome de Marfan et apparentés, Service de Cardiologie (G.J., C.B.), Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148 (G.J., C.B.), and Département de génétique moléculaire (C.B.), Hôpital Bichat, Paris, France.

d'expliquer la variabilité. À partir de là, de pouvoir traiter des gens ou leur donner des renseignements plus précis et traiter non seulement les Marfans mais les gens qui ont d'autres pathologies qui s'en rapprochent.

Les attentes sont aussi de participer à quelque chose qui est international puisque dans ce Comité il y a non seulement la Belgique mais aussi des français, qu'il est question de faire participer beaucoup plus de gens que ça, de rejoindre des consortiums internationaux, *Montalcino Aortic Consortium*, et aussi d'intégrer ce projet dans un autre projet européen sur les maladies rares, *l'European Reference Network* dont je m'occupe, c'est l'une des raisons de ma présence ici. Il y a donc beaucoup de facteurs qui se conjuguent qui permettent de dire que c'est très intéressant de participer à cette aventure.

5. Quel est pour vous l'élément clé qui fait que le Projet 101 Génomes Marfan est important pour les patients Marfan ? Et pour les autres maladies rares ?

Les conséquences qu'on peut attendre pour les patients de ce projet sont multiples. La première c'est que

c'est rassurant de voir qu'il y a des gens qui travaillent ensemble sur une pathologie rare qui vous touche. Ça fait du bien au cœur des patients de voir qu'il y a un travail dont ils sont le but soit direct soit indirect. Une autre retombée, c'est que si on comprend les facteurs qui expliquent la gravité de la pathologie du syndrome de Marfan et bien on comprendra peut-être plus facilement ce qui explique la gravité d'autres syndromes.. Si on comprend ce qui fait que l'atteinte est grave et ce qui fait que l'atteinte n'est pas grave et qu'on peut utiliser ces informations pour rendre moins graves les atteintes chez les patients, les patients en tireront des bénéfices directs, pas aujourd'hui, peut-être pas demain mais peut-être après-demain en termes de sévérité de leurs atteintes personnelles que ce soit pour le syndrome de Marfan mais aussi pour d'autres pathologies puisque les résultats pourront peut-être être étendus à d'autres pathologies génétiques ou rares.



European
Reference
Network

VASCERN

Gathering the best expertise in Europe
to provide accessible cross-border healthcare
to patients with rare vascular diseases



15. PROFESSEUR ANNE DE PAEPE⁴⁶ : « JE SUIS PERSUADÉE QUE LE PROJET 101 GÉNOMES MARFAN EST UN MODÈLE FORMIDABLE ET UNE SOURCE D'INSPIRATION POUR BEAUCOUP D'AUTRES MALADIES RARES »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Anne De Paepe, je suis Prorecteur de l'Université de Gand, professeur en génétique humaine

et chef de clinique dans le département de génétique médicale à Gand, où j'ai **établi une** unité de recherche et un service clinique spécialisé dans le domaine des maladies des tissus conjonctifs, dont le syndrome de Marfan. **Étudier** les causes génétiques et la pathogénèse de ces maladies rares afin de mieux pouvoir aider les patients et familles atteintes, a été le fil rouge de toute ma carrière professionnelle. J'ai donc répondu sans hésiter à la demande de M. et Mme Alderweireldt de présider le Comité de gestion du Fonds 101 Génomes, qu'ils ont créé au sein de la Fondation Roi Baudouin afin de récolter les fonds nécessaires au financement du projet 101 Génomes.

2. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste le Projet 101 Génomes Marfan ?

Le Fonds 101 Génomes Marfan a été établi par Romain et Ludivine Alderweireldt, parents d'Aurélien, atteint d'un syndrome de Marfan, avec le but de soutenir la recherche scientifique sur cette maladie et de trouver des thérapeutiques qui pourraient améliorer les conditions de vie des personnes marfans en pouvant éviter, par exemple, les interventions chirurgicales lourdes. Bien qu'on connaisse la cause génétique du

46 Professeur Anne De Paepe M.D. PhD : Prorecteur de l'Université de Gand, Center for Medical Genetics, University of Ghent and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium ; Présidente du Comité de gestion du Fonds 101 Génomes au sein de la Fondation Roi Baudouin.

syndrome de Marfan une mutation dans le gène de la fibrilline 1 – une protéine structurale importante des tissus conjonctifs – on ne peut à présent pas encore expliquer la grande variabilité clinique du Marfan, où l'on voit, même au sein d'une même famille présentant une mutation identique, que l'intensité des atteintes cardiovasculaires, oculaires, et squelettiques est très variable.

Prenant avantage des nouvelles techniques génomiques et de la bio-informatique, le Fonds veut mettre en place une plateforme informatique capable de croiser les données phénotypiques d'une part, et les données génomiques d'autre part d'une cohorte de 101 personnes marfans avec le but d'identifier les déterminants génétiques qui peuvent expliquer la sévérité ou l'absence de sévérité. Initialement, le projet sera dirigé sur des patients porteurs de mutations identiques mais avec une atteinte variable du système cardiovasculaire. Dans une seconde phase, les autres systèmes associés au Marfan seront pris en charge. On espère trouver ainsi des « gènes modificateurs » qui peuvent moduler la sévérité et aboutir au développement de nouvelles thérapies protectives qui pourront ralentir l'évolution ou même prévenir les manifestations délétères. (et donc améliorer l'espérance de vie).

3. Pourquoi avez-vous accepté de faire partie du Comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Les maladies rares, en l'occurrence les maladies des tissus conjonctifs comme le syndrome de Marfan, ont été au centre de mes activités professionnelles pendant de nombreuses années. Bien qu'on ait beaucoup progressé dans la recherche des causes génétiques de ces maladies, les possibilités thérapeutiques sont encore très limitées. Il y a un grand besoin de trouver une thérapie qui puisse de façon significative améliorer la qualité de vie des patients et des familles et même, à la limite, qui pourrait tout à fait prévenir le développement (des manifestations graves) de la maladie. Pour cela, une action concertée des équipes de recherche et des cliniciens spécialisés dans le domaine est essentiel. Ceci est exactement le cas de ce projet qui rassemble les équipes spécialisés en Belgique en même au-delà, en sollicitant également la collaboration de l'équipe très performante des professeurs Boileau et Jondeau à Paris.

Le fait que cette initiative vienne de la famille Alderweireldt, directement confrontée avec la maladie, en fait une aventure unique et exemplaire qui sera certainement une source d'inspiration pour des initiatives futures dans le domaine des maladies rares.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Tout d'abord, en tant que médecin et scientifique, j'aspire évidemment à découvrir les moyens thérapeutiques efficaces qui peuvent prévenir ou retarder les manifestations cliniques et donc offrir une meilleure qualité et perspective de vie au patients et familles marfans.

En plus, je suis persuadée que le projet 101 Génomes Marfan est un modèle formidable et une source d'inspiration pour beaucoup d'autres maladies rares et j'espère donc qu'il va engendrer des initiatives semblables qui réuniront au plan national et international des scientifiques et médecins qui joignent leurs forces afin d'affronter le challenge difficile mais nécessaire de la découverte de traitements efficaces.

La stratégie déployée dans ce projet pourra être très utile à une communauté beaucoup plus large de scientifiques et chercheurs dans le domaine des maladies génétiques, et pourra nous éclairer dans la compréhension de maladies plus fréquentes comme les anévrismes aortiques par exemple.

Enfin, j'espère que ce projet pourra s'aligner avec les initiatives et consortiums européens et internationaux déjà en cours, comme le « European Reference Network ».

5. Quel est pour vous l'élément clé qui fait que le Projet 101 Génomes Marfan est important pour les patients Marfan ? Et pour les autres maladies rares ?

Comme déjà précisé, le fait que ce projet rassemble différentes équipes de recherche et médecins spécialisés au niveau national et international autour d'une même cause ainsi que la stratégie unique de ce projet en fait un modèle pour beaucoup d'autres maladies rares.

Mais pour moi, l'élément clé est surtout le dynamisme et la motivation extraordinaire du couple Romain et Ludivine, qui veulent un meilleur avenir non seulement pour leur fils mais pour tous les personnes marfans et leurs familles, et qui ont réussi à mobiliser non seulement la communauté scientifique et médicale appropriée mais aussi l'Association Marfan, la Fondation Roi Baudouin et déjà un nombre impressionnant de mécènes, pour soutenir leur rêve : créer une meilleure vie pour leur fils Aurélien et pour toutes les personnes marfans et leurs familles !



16. MADAME LAURIANE JANSSEN⁴⁷ : « GRACE À LA FORMATION DU P101G ET DE LA F101G, CES 3 PROBLÈMES ONT DÉJÀ REÇU UN SACRÉ COUP DE POUCE ! »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Lauriane Janssen. Je suis atteinte du Syndrome Marfan et depuis 2017 je suis la Présidente du **réseau Européen des associations Marfan (Marfan Europe Network)**. Cela fait presque 10 ans que je suis active auprès de l'Association Belge du Syndrome de Marfan en tant que contact scientifique pour les questions Marfan, de par ma formation en sciences biomédicales.

2. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Depuis de nombreuses années, je suis de près la recherche faite au niveau du syndrome de Marfan, et, de par mon métier en tant que chercheuse scientifique, je comprends les difficultés rencontrées au niveau de la recherche.

Les principales causes de problèmes dans la recherche sont souvent : les financements, les collaborations et l'accès aux échantillons/patients. Grace à la formation du P101G et de la F101G, ces 3 problèmes ont déjà reçu un sacré coup de pouce ! Premièrement un excellent groupe de spécialistes a été réuni, et ils ont pu définir les critères scientifiques nécessaires à la réussite de ce projet. Deuxièmement, la F101G a déjà réussi à réunir une grande partie des fonds nécessaires pour lancer le projet, et elle continuera à contribuer au financement tout au long du projet. Troisièmement, les collaborations aussi bien des centres médicaux Marfan que des associations Marfan internationales tout au long du projet, vont permettre de recruter les patients satisfaisant aux critères d'inclusion préliminaires défini par le Comité scientifique, et d'augmenter la cohorte au

fur et à mesure de l'évolution de ces critères au cours du projet. Ces caractéristiques sont des ingrédients de choix pour la réussite du P101G.

3. En tant que personne concernée par le syndrome de Marfan, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes ?

Dans tous les domaines, j'estime qu'il est toujours préférable de comprendre le fonctionnement de quelque chose, afin de pouvoir l'améliorer. Dans le cadre du syndrome de Marfan, la découverte de la Fibrilline 1 comme cause de la maladie en 1991, fut une découverte énorme pour les patients, mais n'a pas permis de trouver un traitement, et il reste encore des tas de zones d'ombre quant à la raison des différentes manifestations phénotypiques provoquées par une même mutation dans une même famille. La compréhension de ces différences donnerait un coup de fouet à l'évaluation des risques (et traitements) personnalisés pour les individus atteints et ouvrirait les portes aux possibilités futures de traitement du syndrome.

4. En tant que scientifique, qu'attendez-vous du Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

En plus des réponses que le P101G apportera, je l'espère, au monde « Marfan », le P101G pave la route pour des recherches similaires sur d'autres maladies (rares) et la compréhension de celles-ci. Dans l'état actuel des connaissances/possibilités scientifiques, je pense que le séquençage génomique (à prix réduit) va permettre de répondre à de nombreuses questions scientifiques pour toute sortes de maladies.

Rien de tel que de développer de nouvelles technologies ou de nouvelles applications à grande échelle pour des technologies disponibles, pour répondre à des questions qui sont restée en suspens depuis si longtemps !



47 Madame Lauriane Janssen PhD: Research Unit of Medical Imaging, Physics and Technology, Faculty of Medicine, University of Oulu, Oulu, Finland ; Microelectronics Research Unit, Faculty of Information Technology and Electrical Engineering University of Oulu, Oulu, Finland ; Membre du conseil d'administration de l'ABSM et ; Président du réseau Européen des associations Marfan (Marfan Europe Network)



17. MONSIEUR GERRIT RAUWS⁴⁸ : « À LA DEMANDE DU MINISTRE DE LA SANTÉ, NOUS AVONS ORGANISÉ UN DIALOGUE AVEC LES CITOYENS SUR LES POSSIBILITÉS DE SÉQUENÇAGE DU GÉNOME, MAIS AUSSI SUR LES QUESTIONS QUI SE POSENT EN MATIÈRE DE CONFIDENTIALITÉ ET DE SOLIDARITÉ »

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Je m'appelle Gerrit Rauws. Je suis directeur du programme Santé de la Fondation Roi Baudouin. Nous aidons les philanthropes à réaliser leurs objectifs et leurs projets pour le bien commun. En outre, nous développons également des projets visant à améliorer les soins de santé et la qualité de vie des patients. Au sein de la Fondation Roi Baudouin, le Fonds Maladies Rares et Médicaments Orphelins est également très efficace en offrant une plateforme de consultation aux acteurs actifs en Belgique pour l'amélioration du diagnostic et du traitement des maladies rares.

2. Pourquoi la Fondation Roi Baudouin s'intéresse-t-elle à la génomique ?

La plupart des maladies rares ont une origine génétique. Une meilleure connaissance de la génomique conduira sans aucun doute à un meilleur diagnostic et pourra orienter le développement de nouveaux médicaments. La FRB finance la recherche scientifique sur l'origine génétique du cancer du pancréas et de plusieurs maladies rares. Mais nous nous intéressons aussi aux aspects sociétaux du séquençage du génome.

À la demande du Ministre de la Santé, nous avons organisé un dialogue avec les citoyens sur les possibilités de séquençage du génome, mais aussi sur les questions qui se posent en matière de confidentialité et de solidarité.

3. Pourquoi soutenez-vous le Projet 101 Génomes Marfan de la Fondation 101 Génomes ?

Ludivine Verboogen et Romain Alderweireldt nous ont proposé leur projet de manière très convaincante, innovante et très pertinente avec beaucoup de dynamisme. Ils se sont entourés de chercheurs de haut niveau, mais aussi de représentants d'associations de patients et de nombreux experts. Je suis très impressionné par leur approche systématique. À travers le Fonds 101 Génomes, présidé par le Professeur Anne De Paepe, nous essayons de les aider à réaliser ce projet le plus rapidement possible.



18. MADAME DESSIE LIVIDIKOU, MAMAN DE SAM⁴⁹ : « L'AVENIR RESTE INCERTAIN ET PASSIONNANT »

Pourquoi soutenez-vous le projet 101 Génomes Marfan ?

Je m'appelle Dessie Lividikou et je suis la maman de Sam. À sa naissance, le 24 septembre 2017, nous avons appris que Sam était atteint d'un syndrome de Marfan

néonatal. Un grave dysfonctionnement progressif des tissus conjonctifs. Les médecins nous ont dit que la plupart des enfants atteints du syndrome de Marfan néonatal qui ont beaucoup plus que deux ans. Nous avons aussi découvert qu'il y a de grandes différences dans la façon dont la maladie se manifeste et dans les symptômes dont souffrent les enfants.

Le projet 101 Génomes Marfan veut étudier ces différences et essayer de les expliquer. Avec ce projet, nous espérons développer des traitements qui peuvent être vitaux pour Sam, Aurélien et d'autres enfants atteints du syndrome de Marfan.

Sam a subi sa première chirurgie cardiaque cet été. L'avenir reste incertain et passionnant. Nous espérons que la recherche médicale continuera à se développer et nous croyons que ce projet peut y apporter une contribution importante.

48 Monsieur Gerrit Rauws est directeur du programme Santé de la Fondation Roi Baudouin.

49 Madame Dessie Livikou, maman de Sam et Fondatrice du Blog « Lieve Sam » lievesam.weebly.com

VI. ARTICLES

1. DEUX PARENTS PARTENT À L'ASSAUT DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE POUR AIDER LEUR ENFANT... ET CEUX DES AUTRES ! | GUILLEMETTE PARDOUX⁵⁰

Bruxelles – Romain et Ludivine, parents d'un enfant atteint d'une maladie rare, le Syndrome de Marfan, ont créé une Fondation placée sous l'égide de la Fondation Roi Baudouin, la Fondation 101 Génomes, destinée à financer la création d'une plateforme informatisée de récolte et d'analyse génomique. Cet outil bio-informatique innovant pourra être utilisé par les chercheurs souhaitant développer des connaissances sur la maladie, et imaginer de nouvelles orientations thérapeutiques pour les patients. Le couple se mobilise pour lever des fonds permettant de débiter le projet en janvier 2019.

À l'annonce de la maladie rare, la sidération

Comme tous les parents confrontés à la découverte d'une maladie génétique rare chez leur enfant, **Romain et Ludivine ont été choqués, sidérés**. Ludivine : « *Notre histoire a commencé il y a deux ans et demi, à la naissance de notre fils Aurélien. Sept jours après sa naissance, la pédiatre nous annonce qu'elle suspecte une anomalie du tissu conjonctif. Commence alors une odyssee diagnostique qui s'achève onze mois plus tard par la découverte d'une mutation génétique spontanée correspondant au syndrome de Marfan.* »

Les parents d'Aurélien s'inquiètent pour leur fils. **La variante spontanée de la maladie prédit parfois une espérance de vie plus courte que la forme héréditaire**. Même si finalement leur fils semble avoir un bon pronostic vital, le couple prend néanmoins conscience de la **grande variabilité des atteintes générées par le syndrome**.

Faire face par l'empowerement

Pour donner du sens à l'incompréhensible, Ludivine et Romain apprennent à maîtriser ce qui leur fait peur. Comprendre les mécanismes biologiques à l'origine des atteintes de leur fils, le rôle des gènes dans la fabrication des protéines utiles au bon fonctionnement du corps humain et les conséquences d'une altération génétique sur celui-ci.

Ludivine : « *Nous nous sommes posés de nombreuses questions auxquelles nous avons tenté de trouver des réponses. En allant sur internet, Romain a tapé le nom de la mutation génétique de notre fils et nous avons découvert une littérature scientifique abondante, grâce à l'existence d'une base de données mise à disposition en libre accès (<http://www.umd.be/FBN1/>)* ».

La découverte des grandes inconnues de la recherche

Romain et Ludivine saisissent également rapidement **les grandes inconnues de la recherche** : « *Les atteintes sont très variables d'un individu à l'autre même au sein d'une même famille de Marfans héréditaires.*

Les scientifiques ne comprennent pas bien cette très grande variabilité. »

Grâce à l'aide d'un généticien de renom, Guillaume Smits, Romain et Ludivine découvrent un domaine auparavant inconnu d'eux : **la génomique⁵¹**. Cette discipline scientifique qui étudie le génome humain pourrait en effet permettre de trouver des **clés de compréhension à la grande variabilité d'expression du syndrome de Marfan**.

Innover grâce à la génomique

De lectures prolifiques en rencontres fécondes, Romain et Ludivine passent à l'action.

Le couple crée une fondation placée sous l'égide de la Fondation Roi Baudouin – la Fondation 101 Génomes – pour contribuer au développement d'une base de données bio-informatique, destinée à croiser des données génomiques et phénotypiques⁵² de 101 personnes touchées par le syndrome de Marfan.

Romain : « *On peut espérer qu'un tel outil permettra de mieux comprendre la maladie et l'extrême variabilité de ses atteintes. Nous rêvons qu'il permette d'identifier des gènes modificateurs dont l'action bénéfique pourrait être répliquée par des médicaments* ».

Une énergie collective dans une logique de science ouverte

Pour réaliser leur projet, **Romain et Ludivine se sont adjoints l'aide de grands noms de la recherche**.

50 Madame Guillemette Pardoux : Responsable communication scientifique, Inserm, Paris et membre de l'Association française Marfans.

51 Génomique : branche de la génétique qui étudie les génomes, c'est-à-dire l'ensemble du matériel héréditaire composé d'acides nucléiques (ADN ou ARN) d'un élément cellulaire, d'un organisme ou d'une espèce.

52 Phénotypique : qui se rapporte à l'ensemble des caractères apparents d'un individu

Rassemblés autour d'un noyau belge, les Prof. Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, le groupe s'élargit à l'Europe avec l'arrivée des français Prof. Catherine Boileau et Guillaume Jondeau (également membre et Président du réseau de recherche européen sur les maladies cardiovasculaires : VASCERN).

Romain : « *L'idée de base est d'offrir aux scientifiques la possibilité d'accéder aux informations génomiques que les séquenceurs de nouvelle génération permettent aujourd'hui d'obtenir* ».

« *L'intérêt de notre démarche est qu'elle n'est pas focalisée sur une seule équipe de chercheurs. En mettant en place l'outil de bio-informatique, nous permettons à toute la communauté de mener des recherches tout en permettant aux différentes équipes de réaliser de substantielles économies en leur évitant d'avoir à constituer des cohortes de patients et surtout à financer le séquençage⁵³ complet des génomes* » (cité in *Fondation Roi Baudouin* web site).

Et de conclure : « *Une fois cette plateforme bio-informatique mise en place pour le Projet pilote 101 Génomes Marfan, nous espérons que la*

méthode pourra être reproduite pour d'autres projets portants sur d'autres maladies rares ».

La Fondation 101 Génomes – placée sous l'égide de la Fondation Roi Baudouin

- Créée en novembre 2017

- Fondée par Romain Alderweireldt et Ludivine Verboogen, parents d'un enfant atteint du Syndrome de Marfan

- Objectif : réunir 700.000,- euros en 10 ans pour financer la création d'une base de données bio-informatique recensant des données génomiques et phénotypiques de 101 patients atteints par le Syndrome de Marfan

- Agenda : début opérationnel souhaité début janvier 2019 sur une période de 10 ans

- Comité scientifique : Prof. Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Catherine Boileau et Guillaume Jondeau

Contact Presse : Ludivine Verboogen +32(0)476.87.18.63

- ludivine.verboogen@f101g.org

2. PROJET 101 GÉNOMES MARFAN | DESSIE LIVIDIKOU ET LAURENS IVENS (TRADUIT DU NÉERLANDAIS PAR LUDIVINE VERBOOGEN)



Notre histoire

Notre fils Sam est né le 24 septembre 2017. Il est atteint du syndrome de Marfan néonatal, une variante grave du syndrome de Marfan. Le syndrome de Marfan est un trouble évolutif dans lequel le tissu conjonctif du corps n'est pas produit correctement. Ceci affecte principalement le cœur, les poumons, le squelette et les yeux. Il n'existe actuellement aucun traitement causal

pour le syndrome de Marfan. Les nourrissons atteints du syndrome de Marfan néonatal ont une faible espérance de vie. Les médecins ont donné à Sam une espérance de vie maximale de 2 ans à la naissance.

Le syndrome de Marfan est un trouble génétique qui touche environ une personne sur 5.000. Chez trois personnes sur quatre, le syndrome de Marfan a été transmis génétiquement au sein de la famille. Chez une personne sur quatre, il résulte d'une mutation nouvelle spontanée. Le Marfan néonatal est toujours « **de novo** », comme chez Sam.

Le syndrome de Marfan est causé par une mutation du gène FBN1 (gène Marfan), ce qui fait que la protéine fibrilline-1, et donc le tissu conjonctif, n'est pas produit en suffisance ou adéquatement dans l'organisme.

Nous avons commencé un blog « *Lieve Sam* » et à travers notre blog, nous sommes entrés en contact avec les parents d'Aurélien, un petit garçon belge de 2 ans et demi atteint du syndrome de Marfan néonatal.

Ses parents, Romain Alderweireldt et Ludivine Verboogen, ont lancé un important projet de recherche innovant sur les maladies rares en Belgique via leur « Fondation 101 Génomes ».

53 Séquençage : Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné. La séquence d'ADN contient l'information nécessaire aux êtres vivants pour survivre et se reproduire.

L'objectif du projet pilote de cette Fondation, le « **Projet 101 Génomes Marfan** », est de créer une base de données génétiques et cliniques à partir de 101 patients atteints du syndrome de Marfan. Grâce à cette base de données, des scientifiques de spécialités diverses pourront faire des recherches nouvelles sur ce trouble rare du tissu conjonctif.

Pourquoi cette recherche ?

Jusqu'à présent, on pensait que le Marfan néonatal était une maladie à évolution prévisible, causée par ce « gène Marfan » et que tous les enfants atteints de Marfan néonatal mourraient dans les deux ans.

Au cours des dernières années, les scientifiques ont constaté qu'il y a plus de variations entre les patients en ce qui concerne l'évolution et la gravité de cette maladie qu'on ne le pensait au départ. Une partie de cette variation peut s'expliquer par un diagnostic précoce et de meilleurs traitements symptomatiques, mais indique aussi qu'il y a des variations naturelles. Actuellement, le syndrome de Marfan néonatal est considéré comme la forme la plus sévère du syndrome de Marfan.

De même, dans le syndrome de Marfan classique, il apparaît qu'il y a beaucoup de variations entre les patients et que même au sein d'une même famille (dans laquelle tous les patients sont porteurs de la même mutation génétique FBN1), il peut y avoir de grandes différences. Certaines personnes atteintes du syndrome de Marfan ont peu de symptômes et vivent très vieux, d'autres décèdent très jeunes.

Cette plateforme permettrait aux scientifiques d'étudier plus avant cette variabilité afin de comprendre si d'autres facteurs génétiques, outre le gène Marfan, y conduisent et quels sont-ils.

Concept de l'étude

L'objectif de cette recherche est de développer une base de données de 101 patients atteints du syndrome de Marfan et de mener des recherches sur l'ensemble de leur matériel génétique⁵⁴. Alors que jusqu'à présent, seul le gène Marfan a toujours été étudié, l'objectif de ce projet est précisément de cartographier tous les gènes⁵⁵ de ces patients.

En reliant toutes les informations génétiques des patients à leur syndrome et en les comparant entre elles, les scientifiques peuvent déterminer s'il existe d'autres gènes, en plus du gène Marfan, qui influencent le développement du syndrome. Et s'il existe d'autres gènes qui ont également un effet sur l'évolution du syndrome

et qui peuvent éventuellement expliquer pourquoi cette maladie se manifeste très légèrement chez certains patients et très sérieusement chez d'autres.

La cartographie, non seulement du gène Marfan, mais aussi de tous les gènes des patients Marfans, rend donc cette recherche innovante et constitue un complément important aux connaissances déjà existantes sur le syndrome de Marfan⁵⁶.

Si, en comparant les patients Marfan, on trouve des récurrences et des similitudes qui montrent que d'autres gènes jusqu'ici inconnus affectent le syndrome de Marfan, il peut être possible d'intervenir et de développer des stratégies qui peuvent améliorer l'effet des gènes ayant une influence positive ou atténuer l'effet des gènes ayant une influence négative. Sur cette base, d'autres traitements ou médicaments peuvent être mis au point à l'avenir, ce qui peut améliorer la santé des patients.

Pour la mise en place de leur Fondation 101 Génomes, les parents d'Aurélien ont remporté le prix Edelweiss 2018 de RaDiOrg⁵⁷ pour leur contribution aux maladies rares en Belgique.

Pourquoi cette recherche n'a-t-elle pas été effectuée auparavant ?

Comme le syndrome de Marfan est une maladie rare et que le Marfan néonatal est encore plus rare, jusqu'à présent, on sait peu de choses sur la grande variabilité qui existe entre les atteintes des patients. Des recherches récentes montrent qu'il y a également une grande variabilité entre les enfants atteints de Marfan néonatal. Cette nouvelle perspective rend possible et pertinente une recherche innovante.

De plus, la technique nécessaire pour « lire » toute la palette de gènes d'un patient (tout le génome) et la comparer avec d'autres patients était encore inaccessible jusqu'à récemment.

Actuellement, grâce aux derniers développements scientifiques, il est parfaitement possible de réaliser cette recherche à un prix abordable.

De quoi a-t-on besoin ?

Deux choses sont nécessaires pour mener à bien cette recherche. Premièrement, une cohorte d'au moins 101 patients atteints du syndrome de Marfan, avec un certain nombre de mutations FBN1 différentes et une variabilité nette dans la gravité de la maladie. Cela permettra une comparaison génétique entre les patients présentant des syndromes de Marfan légers et sévères.

54 Il s'agit de relier toutes les données génomiques de ces patients à leurs caractéristiques phénotypiques.

55 Non seulement le gène spécifique de Marfan, mais aussi le génome entier de ces patients.

56 Cette approche s'inspire du Genome-Wide Association Study (GWAS).

57 Rare Disease Organisation

Deuxièmement, un montant de 500.000,- euros est nécessaire pour 2018 afin de pouvoir mettre en place et mener à bien la recherche. Une partie de ce montant a déjà été collectée.

Ce projet est réalisé par la Fondation 101 Génomes, créée par les parents d'Aurélien, en collaboration avec la Fondation Roi Baudouin de Belgique. Un grand nombre de scientifiques et d'organisations nationales et

internationales travaillant dans le domaine de Marfan se sont déjà engagés à soutenir et à coopérer à ce projet.

Laurens Ivens et Dessie Lividikou

Amsterdam Avril 2018

Notre blog Lieve Sam www.lievesam.weebly.com

Plus d'informations sur le projet 101 Génomes Marfan peuvent être trouvées sur <http://www.f101g.org/>

Professeur Bart Loeys, Université d'Anvers :

« Il est très inspirant de voir à quel point les parents de Sam et Aurélien sont impliqués dans la recherche scientifique pour un meilleur traitement du syndrome de Marfan. Leur énergie inépuisable et leur engagement débridé nous encouragent à chercher encore davantage les pièces manquantes du puzzle. La variabilité « naturelle » de la gravité des signes cliniques chez les patients Marfan porteurs de la même mutation génétique sur le gène *FBN1* nous indique que la nature elle-même trouve des moyens de compenser au moins en partie l'effet de la mutation génétique. Si nous pouvons découvrir comment « mère nature » y parvient, nous pouvons essayer de trouver des méthodes de traitement qui produisent le même effet. La génétique a connu une véritable révolution technologique ces dernières années et le temps est venu d'utiliser cette technologie pour découvrir les explications génétiques des variations cliniques entre les patients Marfan. Je suis heureux et fier de pouvoir contribuer à cette coopération nationale et internationale entre les scientifiques, les patients et leurs parents. »

Professeur Julie De Backer, Université de Gand :

« Les chances de collaborer concrètement avec les patients et les familles dans le cadre de la recherche sont généralement faibles - en général, cela ne va pas au-delà de l'inclusion des patients dans les protocoles d'étude. L'occasion offerte par Romain et Ludivine est unique et nous permet d'élaborer des questions très concrètes du point de vue des patients. Tout ce qu'ils ont appris sur le syndrome en si peu de temps est inouï et, sur cette base, ils ont élaboré un projet solide.

La question de ce qui nous attire tant dans la recherche est souvent posée - bien que la réponse à cette question soit évidente : les troubles tels que le syndrome de Marfan s'accompagnent souvent de problèmes graves (parfois mortels) - c'est très difficile à supporter pour les patients et leurs familles en premier lieu et même en tant que médecin, cela ne laisse pas indifférent. En participant activement à la recherche, nous essayons (à petits pas) de soulager cette souffrance et cela nous donne l'énergie nécessaire pour continuer notre travail. »

3. SURPRENANT – MAIS VRAI : IL Y A DE L'ESPOIR POUR LES PERSONNES ATTEINTES D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE ! | PETER O'DONNELL⁵⁸ ET ALISA HERRERO⁵⁹

Les maladies génétiques ne sont pas invincibles

Chaque jour, la communauté scientifique découvre de nouvelles approches pour combattre les maladies congénitales. Une initiative belge se met en place pour développer une approche innovante qui contribuera grandement à cet objectif.

Jusqu'il y a peu, les personnes atteintes d'une maladie génétique ne pouvaient pas faire beaucoup plus que

tenter d'atténuer les symptômes avec des traitements palliatifs. Naître avec un désordre génétique est pour beaucoup de personnes une destinée offrant peu d'espoir de lutte efficace contre les progrès de la maladie.

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique rare. Elle est provoquée par une mutation, survenue au hasard, du gène responsable de la production de la fibrilline. La fibrilline est une composante clé du tissu conjonctif ; elle fait fonction de colle entre les cellules, et donne forme et force aux tissus du corps. Cette mutation mène généralement à une croissance trop rapide du squelette, à des problèmes de vision, de problèmes respiratoires, ainsi qu'à une dégénérescence progressive du cœur.

58 Monsieur Peter O'Donnell, Journaliste.

59 Madame Alisa Herrero MSc Development Studies, Master in Political Sciences, Consultant.

Plusieurs équipes de recherche réputées travaillent à travers le monde pour comprendre pourquoi les effets du syndrome de Marfan varient tellement d'une personne à l'autre : alors que certaines personnes sont sévèrement atteintes, d'autres ne présentent que peu de symptômes.

La découverte de ce Saint Graal pour le syndrome de Marfan offre une perspective réaliste pour améliorer la vie de millions de personnes atteintes de cette maladie génétique.

Mais qu'est-ce qui est particulier à cette approche ?

La clé pour libérer ce potentiel est la récente percée dans la compréhension du génome humain – les relations complexes entre les millions de gènes que chaque individu porte et qui dictent en grande partie le comportement du corps de chaque personne.

Les chercheurs intensifient désormais leur nouvelle capacité à « voir » à l'intérieur du génome. En alliant la science à de puissants programmes informatiques, ils peuvent à présent identifier avec une clarté sans précédent quelles mutations génétiques causent le plus souvent une maladie génétique.

Grâce aux outils génétiques traditionnels, il y a déjà à l'heure actuelle plus de 3000 mutations différentes observées chez les patients Marfan. La localisation et le type de mutation peuvent dans certains cas donner certaines indications sur la gravité de la maladie.

L'intérêt de la nouvelle approche de la génomique humaine est la potentialité de pouvoir faire la lumière sur la raison pour laquelle une mutation identique (présente par exemple chez plusieurs membres d'une même famille) n'affecte pas les individus de la même manière.

Comment contre-attaquer ?

Les nouveaux outils génomique et la *big data* ont permis de découvrir que certains individus ne souffrent pas des effets d'une maladie génétique, alors qu'ils sont pourtant porteurs d'une mutation génétique caractéristique considérée comme étant à l'origine de cette maladie.

Ces personnes sont, semble-t-il, immunisées. Alors que tout indique qu'ils sont atteints d'une maladie génétique, quelque chose d'autre dans leur patrimoine génétique – c'est-à-dire dans leur génome – contrebalance la défaillance du gène pathogène dont ils sont porteurs. Un ou plusieurs autres gènes modifient les effets nocifs de la mutation pathogène et rétablissent leur fonction physiologique à un niveau d'équilibre normal. La science a inventé un terme pour désigner ces gènes modificateurs : « *gènes de super-héros* ».

De nouvelles opportunités

Cette découverte a ouvert la porte à tout un monde de nouvelles opportunités.

Il était déjà possible d'identifier, grâce à la génétique, la mutation qui provoque une maladie génétique. Mais s'il devient désormais possible, grâce à la génomique, d'identifier aussi les « *gènes de super-héros* », qui neutralisent ou contrecarrent l'impact des gènes pathogènes, il sera alors peut-être possible d'utiliser ce savoir pour améliorer le traitement d'autres patients.

À plus long terme, cette approche pourrait révolutionner le traitement d'un grand nombre de maladies génétiques qui limitent la vie de centaines de milliers, voire de millions de personnes en Europe et dans le monde entier.

Que se passe-t-il pour faire avancer les choses ?

Fin 2017, un projet innovant a démarré en Belgique pour exploiter le potentiel de cette hypothèse.

À l'origine du projet se trouvent les parents du petit Aurélien, âgé de deux ans et demi, atteint de la maladie de Marfan. Plongés dans les lectures scientifiques sur cette maladie, ils découvrent le potentiel de la génomique dans le traitement des maladies génétiques. Au terme de nombreuses discussions et rencontres avec les chercheurs du monde entier, Romain et Ludivine décident de créer la « Fondation 101 Génomes » pour soutenir une idée innovante : la création d'une base de données qui combinerait des données génomiques avec des données sur la condition physique des malades de Marfan.

Une fois réalisée, la base de données pourrait permettre deux énormes avancées scientifiques. Premièrement, cela permettrait d'identifier les « *gènes de super-héros* » qui protègent certaines personnes contre les conséquences négatives d'une mutation pathogène responsable du syndrome de Marfan. Deuxièmement, cela permettrait de développer des nouvelles thérapies permettant de répliquer les effets des gènes de « super-héros » et ainsi de personnaliser le traitement des personnes atteintes du syndrome de Marfan.

L'idée suscite un intérêt croissant dans la communauté scientifique spécialisée dans le syndrome de Marfan. Des chercheurs réputés en Belgique et en France ont formé un Comité scientifique qui réunit les Professeurs Anne De Paepe, Julie De Backer, Paul Coucke, Marjolijn Renard (UZGENT), Bart Loeys et Aline Verstraeten (UZA), Guillaume Jondeau et Catherine Boileau (Hôpital Bichat) et le docteur Guillaume Smits (HUDERF).

Ces chercheurs se sont réunis pour définir ensemble quelles seraient les meilleures stratégies pour établir cette plateforme de données, comment recueillir et analyser les données des patients. Les équipes de recherche sont prêtes à démarrer.

Prochaine étape : réunir le budget

Pour mener à bien cette idée prometteuse et excitante reste à surmonter un défi : recueillir 1 million d'euros pour établir et alimenter la base de données pendant

les dix prochaines années. Ce budget couvrira les coûts du séquençage des patients, ainsi que le stockage et la mise à disposition des données, ce qui permettra aux scientifiques de progresser dans leur recherche et leurs efforts pour découvrir ces fameux gènes de « super-héros », et par conséquent mieux cibler le traitement des maladies génétiques.

Comment cette initiative sert-elle la cause des malades de Marfan ?

On estime statistiquement qu'une personne sur cinq mille souffre de la maladie de Marfan. En Belgique, il y a donc environ 2000 personnes atteintes. Dans le monde, près de 2 millions de personnes souffrent du syndrome de Marfan.

En outre, la base de données de F101G pourrait permettre de développer une méthodologie applicable à d'autres syndromes génétiques. La F101G pourrait ainsi être considéré comme un projet pilote porteur d'un énorme potentiel : celui d'améliorer les vies des 700.000 patients atteints d'une maladie rare en Belgique, 30 millions en Europe, et 350 millions de patients dans le monde entier.

Ce projet est donc porteur d'espoir pour les personnes qui sont atteintes du syndrome de Marfan et potentiellement pour les personnes atteintes d'autres maladies rares.

En mars 2018, RaDiOrg – l'association couple qui rassemble l'essentiel des associations belges de patients atteints de maladies rares – a décerné à la F101G le prix Edelweiss attribué en récompense d'une contribution unique à un réseau de maladies rares.

Comment apporter votre soutien au projet de la fondation F101G ?

Pour savoir plus sur le Syndrome de Marfan, vous pouvez consulter le site Internet : <https://www.marfan.org/>.

Pour plus d'information sur F101G, vous pouvez visiter le site : www.f101g.org.

Si vous voulez faire un don et contribuer à la découverte des « gènes de super-héros » qui protègent certaines personnes contre les effets du Syndrome de Marfan, vous pouvez le faire via la Fondation Roi Baudouin. Toutes les donations sont fiscalement déductibles.

4. LA GÉNOMIQUE DES PATIENTS ET DES PROCHES : COMMENT DEVENIR DES EXPERTS PARMI LES EXPERTS ? | FANNY DUYSSENS⁶⁰

Les projets de la Fondation 101 Génomes n'ont rien d'anodin. Un génome qui se décode, des maux qui se dénomment, des maladies qui se définissent, des traitements qui se développent... Et puis des patients, des proches, des scientifiques, des médecins, ou encore des philanthropes dialoguant autour d'une même table, animés par des espoirs, des buts, des énergies qui se font échos les uns aux autres. Mais oui, il y a matière à s'étonner à la lecture des divers témoignages qui composent ce numéro de la revue de l'Association Belge du Syndrome de Marfan, car ce qui se passe aujourd'hui n'était peut-être même pas imaginable quelques décennies plus tôt. Mais surtout, il y a matière à questionner les conditions d'existence de projets tels 101 Génomes Marfan dans le contexte contemporain de la gestion collective de questions de santé et de maladie. Dans une perspective anthropologique, cet article propose de réfléchir tout spécialement à la place et au rôle joué par les patients et les proches impliqués.

Les mobilisations des patients et des proches

Les mobilisations des patients et des proches contre les maladies qui les affectent ont une longue histoire à travers le monde. Au siècle dernier, les groupements formés autour d'un ou plusieurs troubles de santé aux

étiologies ou symptômes similaires se sont multipliés. Leurs objectifs principaux étaient souvent l'entraide entre les membres pour ce qui concerne les aspects de l'expérience de la vie quotidienne avec une maladie : la gestion des douleurs, l'expression émotionnelle, ou encore l'échange de trucs et astuces pour rendre les soins plus adaptés aux situations de chacun et chacune. Dès lors, c'est toute une « connaissance expérientielle » des maladies qui se forge au sein des groupes d'entraide en incluant l'ensemble des savoirs et des savoir-faire propre aux personnes affectées. En outre, la détention de cette forme de connaissance tend à distinguer significativement celles-ci d'autres acteurs comme les professionnels de santé. Mais bien que de tels groupes aient été nombreux à se développer dans l'intimité de l'entre-soi jusqu'à aujourd'hui, des mobilisations de patients et de proches davantage tournées vers l'action dans la sphère publique ont émergé en parallèle.

De l'expérience à l'expertise

Durant la seconde moitié du 20^{ème} siècle, la montée en puissance du paradigme de la médecine basée sur la preuve et ses applications dans la gestion des systèmes de santé ont creusé l'écart entre certains experts accrédités et d'autres acteurs ne bénéficiant pas d'un pouvoir équivalent, en l'occurrence les patients et les proches⁶¹. Ceux-ci ont alors revendiqué de façon croissante leur légitimité à s'impliquer dans

60 Madame Fanny Duysens, Doctorante en Sciences politiques et sociales, centre de recherche spiral, Université de Liège.

61 L'expression « médecine basée sur la preuve » (Evidence-Based Medicine) désigne l'utilisation de faits probants pour la prise de décisions cliniques ou politiques (par exemple, sur l'efficacité, la sécurité ou la rentabilité de traitements). Ces faits proviennent notamment d'essais contrôlés randomisés ou de méta-analyses.

les matières de santé et de maladie qui les préoccupent. Par exemple, quelques-uns se sont mis pour objectifs de prendre part à l'orientation et à la conduite de recherches scientifiques et médicales visant à prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies. Parmi les pionniers à l'échelle internationale peuvent être cités les activistes qui ont contribué à dessiner les contours d'une science biomédicale du VIH-sida, les parents d'enfants atteints de myopathies ayant lancé des initiatives comme le Téléthon pour soutenir des équipes de chercheurs, ou encore le réseau DEBRA dont les membres étaient initialement engagés dans la formation de soignants professionnels spécialisés dans l'épidermolyse bulleuse.



*Quand les patients et les proches investissent la scène publique...
(Journée des Maladies Rares
au CHU de Liège, 28/02/2018)*

Redéfinir le pouvoir d'agir

En conséquence, la place et le rôle des patients et des proches sur la scène publique ont progressivement évolué. D'une image de victimes passives accablées par les difficultés de la vie quotidienne découlant de leurs maladies, ils sont devenus des acteurs de leurs matières de préoccupation. Non seulement ils osent ouvrir le dialogue avec les experts accrédités, mais ils apparaissent également capables d'orienter, d'influencer, de transformer les manières de penser et d'agir. Par ailleurs, en plus de s'affirmer comme les détenteurs d'une connaissance expérientielle des maladies forgée au sein de groupes d'entraide, les patients et les proches mobilisés se revendiquent la maîtrise de connaissances sur d'autres aspects : la recherche scientifique et médicale mais aussi les politiques publiques, les affaires législatives, les marchés pharmaceutiques, les technologies de l'information et de la communication, etc. Autrement dit, pour avoir droit au chapitre, ils se revendiquent comme étant des experts parmi les experts. Mais comment, concrètement ?

Les stratégies d'action mises en œuvre par les patients et les proches sont aussi diverses que leurs dynamiques et leurs effets. Une étude comparative de différentes initiatives relatives à la recherche scientifique et médicale montre autant leur variation de fond et de forme

selon les contextes qu'une tendance générale : celle de l'implication par eux-mêmes des patients et des proches. Pour ce qui est du cas particulier des maladies (génétiques) rares, deux raisons semblent l'expliquer.



*« Des stratégies collaboratives pour ne laisser personne derrière »
la vaste communauté des maladies rares en réunion
(Source : Rare Diseases Europe, 11/05/2018)*

D'une part, alors que l'opinion publique proclame l'empowerment de ceux-ci, force est de constater que dans bien des cas leur participation autorisée à la recherche ne dépasse pas l'inclusion dans des protocoles d'études et des essais cliniques. D'autre part, le ressenti est courant dans ce champ d'un désintérêt des professionnels de santé pour des questions qui préoccupent pourtant crucialement les patients et les proches, comme l'exprime Romain Alderweireldt, l'initiateur du Projet 101 Génomes Marfan, dans son article publié dans ce numéro : « notre destin et celui de nos enfants est entre nos mains et si nous ne nous battons pas pour eux et pour aider les médecins qui tentent de les soigner, personne ne le fera ». L'implication spontanée dans la gestion de questions de santé et de maladie apparaît donc comme le moyen le plus efficace d'obtenir un pouvoir d'agir.

La génomique des patients et des proches

Pour les patients et les proches, tout l'enjeu est alors de sensibiliser les professionnels de santé à leurs expériences vécues de la maladie, de les intéresser à leur cas d'étude et de stimuler leur collaboration dans un projet de recherche. Pour ce faire, il s'agit d'identifier quelques spécialistes multidisciplinaires susceptibles de faire avancer la compréhension des maladies et le développement de thérapies, puis de sociabiliser avec eux, informellement dans un premier temps, afin d'impulser des collaborations inédites. En outre, les stratégies d'action des parents porteurs du Projet 101 Génomes Marfan, à la suite d'autres initiatives des associations nationales engagées depuis des années dans le soutien à la recherche sur cette maladie, s'inscrivent en plein dans le contexte contemporain de « génétisation » de la science et de

la société. Ils ont réuni des collaborateurs ayant ceci en commun qu'ils conçoivent dans leurs activités les mécanismes d'apparition et d'expression de la maladie dans les termes de la génomique. Et eux-mêmes se sont formés à cette science afin de promouvoir une génomique qui soit aussi la leur, c'est-à-dire qui réponde à leurs propres préoccupations et attentes. Ce faisant, les collaborateurs qui parlent le langage commun de la science du génome humain imaginent ensemble une « éthique du soin » qui pousse à (re)définir leurs identités, leurs places, leurs rôles et leurs pouvoirs d'agir dans la sphère publique⁶¹.

De la valeur des socialisations

Dans les projets portés par la Fondation 101 Génomes et, plus généralement, par de nombreuses autres associations de patients et de proches souhaitant s'impliquer dans la gestion collective des matières qui les préoccupent, il est aisé de penser que les points de vue de chaque collaborateur pourront s'exprimer

effectivement. Et l'enthousiasme qui se dégage des témoignages de ceux du Projet 101 Génomes Marfan n'en dément pas. Cependant, reste à voir comment de telles stratégies d'action pourraient s'implanter plus formellement, voire même s'institutionnaliser, pour être pérennisées dans le cadre des systèmes de soins de santé. En Belgique comme ailleurs, les obstacles sont notables : manque de soutien au travail bénévole des membres actifs des associations, insuffisance des subsides financiers, déficience structurelle du côté des institutions publiques, persistance d'une technocratie ambiante dans les processus de décision politiques, etc. Mais cet article ne veut pas rappeler les problèmes que les acteurs associatifs n'ont de cesse de dénoncer. Dans l'optique de l'ensemble des témoignages de ce numéro de la revue de l'Association Belge du Syndrome de Marfan, le message à retenir est celui de la valeur des socialisations constructives dans l'imagination des futurs de la génomique des patients et des proches afin que les succès remportés par certains hier puissent se répéter aujourd'hui.

VII. LE POINT SUR LA RECHERCHE



Voilà la nouvelle fournée de publications sur la recherche Marfan avril 2018 à août 2018 environ. Cette fois-ci on trouve principalement des articles sur l'association génotype-phénotype, sur les problèmes oculaires et bien sûr sur les problèmes cardiologiques.

Comme toujours il ne nous est pas possible de vous mettre les résumés de toutes ces recherches dans notre revue, mais si certaines d'entre elles vous intéressent, vous pouvez facilement aller en voir le résumé en anglais sur Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) et éventuellement utiliser Google translate ou un autre traducteur en ligne si votre niveau d'anglais ne vous permet pas de comprendre ledit résumé. Si vous avez des questions ou des remarques sur cette nouvelle rubrique, n'hésitez pas à envoyer un petit mail à l.janssen@marfan.be.

Recherche en cardiologie

- Étude recommandant l'utilisation d'électrocardiogrammes (ECG) à 12 points en plus des échocardiographies traditionnelle dans le suivi cardiologique des enfants Marfan. ARUNAMATA A. A., NGUYEN C. T., CERESNAK S. R., DUBIN A. M., OLSON I. L., MURPHY D. J., & SELAMET TIERNEY E. S. (2018). "Utility of serial 12-lead electrocardiograms in children with Marfan syndrome.". *Cardiology in the Young*, 28(8), 1009–1013.
- Utilisation d'un modèle d'aorte en silicone afin de comparer la configuration du flux de sang dans des aortes dilatées par rapport à des aortes normales. GULAN U., CALEN C., DURU F., & HOLZNER

M. (2018). "Blood flow patterns and pressure loss in the ascending aorta: A comparative study on physiological and aneurysmal conditions.". *Journal of Biomechanics*, 76, 152–159.

- Article passant en revue les différentes études cliniques sur le traitement médical cardiologique des enfants Marfan. LINDSAY M. E. (2018). "Medical management of aortic disease in children with Marfan syndrome.". *Current Opinion in Pediatrics*.
- Étude visant à identifier les gènes responsables des anévrismes aortiques thoraciques héréditaires (HTAD, dont Marfan) et les classer par degré de

61 Cette expression provient d'un article rédigé par une équipe d'anthropologues : Heath, Deborah, Rayna Rapp, et Karen-Sue Taussig. « Genetic citizenship ». In *A Companion to the Anthropology of Politics*, édité par David Nugent et Joan Vincent, Wiley-Blackwell., 152-67. London, 2004.

sévérité (risque de dissection). RENARD M., FRANCIS C., GHOSH R., SCOTT A. F., WITMER P. D., ADES L. C., ANDELFINGER G. U., ARNAUD P., BOILEAU C., CALLEWAERT B. L., GUO D., HANNA N., LINDSAY M. E., MORISAKI H., MORISAKI T., PACTHER N., ROBERT L., ... DE BACKER J. (2018). "Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection.". *Journal of the American College of Cardiology*, 72(6), 605–615.

- Étude montrant que la rigidité aortique pourrait être utilisée comme méthode non invasive permettant d'évaluer correctement facteur de prédiction pour la dilatation aortique et d'autres complications cliniques. SELAMET TIERNEY E. S., LEVINE J. C., SLEEPER L. A., ROMAN M. J., BRADLEY T. J., COLAN S. D., CHEN S., CAMPBELL M. J., COHEN M. S., DE BACKER J., HEYDARIAN H., HOSKOPPAL A., LAI W. W., LIU A., MARCUS E., NUTTING A., OLSON A. K., ... LACRO R. V. (2018). "Influence of Aortic Stiffness on Aortic-Root Growth Rate and Outcome in Patients With the Marfan Syndrome.". *The American Journal of Cardiology*.

Recherche en ophtalmologie

- Évaluation des atteintes oculaires dans le syndrome de Loays Dietz (SLD), montrant l'amaïncissement de la cornée centrale et la présence de myopie chez les patients SLD comparé à des contrôles. BUSCH C., VOITL R., GOERGEN B., ZEMOJTEL T., GEHLE P., & SALCHOW D. J. (2018). "Ocular findings in Loays-Dietz syndrome.". *The British Journal of Ophthalmology*, 102(8), 1036–1040.
- Étude montrant que la longueur axiale de l'œil chez des patients Marfan varie avec l'âge alors que la courbure de la cornée reste inchangée. CHEN J., JING Q., TANG Y., QIAN D., LU Y., & JIANG Y. (2018). "Age Differences in Axial Length, Corneal Curvature, and Corneal Astigmatism in Marfan Syndrome with Ectopia Lentis.". *Journal of Ophthalmology*, 2018, 1436834. <https://doi.org/10.1155/2018/1436834>
- Article décrivant une nouvelle méthode non invasive pour évaluer la déformation de la cornée dans des patients Marfan SCHEIBENBERGER D., FRINGS A., STEINBERG J., SCHULER H., DRUCKKIV V., KATZ T., VON KODOLITSCH Y., & LINKE S. (2018). "Ocular manifestation in Marfan syndrome: corneal biomechanical properties relate to increased systemic score points.". *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*.
- Étude montrant un ralentissement de la dilatation des pupilles de patients Marfan (adultes et enfants) comparé à des groupes contrôles. SHAH S. S., KURUP S. P., RALAY RANAIVO H., METS-HALGRIMSON R.

B., & METS M. B. (2018). "Pupillary manifestations of Marfan syndrome: from the Marfan eye consortium of Chicago". *Ophthalmic Genetics*, 1–3.

Recherche en obstétrique

- Étude décrivant l'impact de la grossesse sur des maladies induisant une dysplasie du mésenchyme. RADETSKAYA L. S., MAKATSARIYA A. D., BITSADZE V. O., & KHIZROEVA J. K. (2018). "Pregnancy and mesenchymal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia)". *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(13), 1768–1776.

Recherche au niveau cellulaire et moléculaire

- Article identifiant l'activation d'une nouvelle voie de signalisation, passant par un changement de la composition des intégrines induite par le TGFbeta, résultant en l'activation de la voie de signalisation de RICTOR (Rapamycin-Independent Component of TOR). PARKER S. J. P., STOTLAND A., MACFARLANE E., WILSON N., OROSCO A., VENKATRAMAN V., MADRID K., GOTTLIEB R. A., DIETZ H. C., & VAN EYK J. E. (2018). "Proteomics Reveals Rictor as a Non-Canonical TGFβ Signaling Target During Aneurysm Progression in Marfan Mice.". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*.
- Étude montrant que la localisation de la fibrilline (1 et 2) dans les différentes parties du cœur n'est pas affectée par l'âge ou le sexe de souris. STEJNS F., VAN HENGEL J., SIPS P., DE BACKER J., & RENARD M. (2018). "A heart for fibrillin: spatial arrangement in adult wild-type murine myocardial tissue.". *Histochemistry and Cell Biology*.
- Étude détaillant les gènes impliqués dans la voie de signalisation du TGF-beta et les maladies induisant des anévrismes thoraciques associées. TAKEDA N., HARA H., FUJIWARA T., KANAYA T., MAEMURA S., & KOMURO I. (2018). "TGF-beta Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections.". *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7).
- Article reprenant la structure des microfibrilles de fibrilline et les fibres élastiques ainsi que leur interaction avec divers facteurs de croissance. THOMSON J., SINGH M., ECKERSLEY A., CAIN S. A., SHERRATT M. J., & BALDOCK C. (2018). "Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors.". *Seminars in Cell & Developmental Biology*.

Recherche au niveau génétique et phénotypique

- Article décrivant les études qui ont déjà été faites concernant le lien génotype-phénotype, et la suggestions de ce qu'il serait intéressant de faire par la suite. DE BACKER J., CAMPENS L., & MUINO MOSQUERA L. (2018, June). "Looking for the Missing Links: Challenges in the Search for Genotype-Phenotype Correlation in Marfan Syndrome.". *Circulation. Genomic and Precision Medicine*. United States.
- Étude reprenant les articles ayant décrit des mutations des récepteurs du TGF-béta (TGFB1 et TGFB2), concluant que les mutations de ces récepteurs dans des patients marfan module la gravité des atteintes cardiovasculaires chez ces patients. DE CARIO R., STICCHI E., LUCARINI L., ATTANASIO M., NISTRI S., MARCUCCI R., PEPE G., & GIUSTI B. (2018). "Role of TGFB1 and TGFB2 genetic variants in Marfan syndrome.". *Journal of Vascular Surgery*, 68(1), 225–233.e5.
- Étude utilisant une technique de reconnaissance faciale afin d'identifier des patients Marfan. DOLCI C., PUCCIARELLI V., GIBELLI D. M., CODARI M., MARELLI S., TRIFIRO G., PINI A., & SFORZA C. (2018). "The face in marfan syndrome: A 3D quantitative approach for a better definition of dysmorphic features.". *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, 31(3), 380–386.
- Étude montrant un lien avec le type de mutation (missense) et la présence d'ectopie du cristalin, ainsi qu'une augmentation du diamètre aortique chez des patients présentant une mutation au niveau des cystéines (comparé aux patients avec des mutations dans d'autres acides aminés). SEO G. H., KIM Y.-M., KANG E., KIM G.-H., SEO E.-J., LEE B. H., CHOI J.-H., & YOO H.-W. (2018). "The phenotypic heterogeneity of patients with Marfan-related disorders and their variant spectrums.". *Medicine*, 97(20), e10767.
- Étude montrant un risque plus élevé de développer un anévrisme aortique dans le cas d'une mutation induisant de l'haploinsuffisance, comparée à des mutations dominantes négatives. TAKEDA N., INUZUKA R., MAEMURA S., MORITA H., NAWATA K., FUJITA D., TANIGUCHI Y., YAMAUCHI H., YAGI H., KATO M., NISHIMURA H., HIRATA Y., IKEDA Y., KUMAGAI H., AMIYA E., HARA H., FUJIWARA T., ... KOMURO I. (2018). "Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome.". *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, 11(6), e002058.

- Article décrivant la difficulté d'identifier si une mutation dans le gène FBN1 provoquera une maladie ou non. WEST M., & SUMMERS K. (2018, June). "Identification of Pathological FBN1 Variants Is Not Straightforward.". *Circulation. Genomic and Precision Medicine*. United States.

Recherche sur la qualité de vie

- Étude sur plus de 300 patients Marfan montrant que la fatigue mentale, plus encore que l'effet de médicaments, affecte grandement la qualité de vie des patients Marfans. RATIU I., VIRDEN T. B., BAYLOW H., FLINT M., & ESFANDIAREI M. (2018). "Executive function and quality of life in individuals with Marfan syndrome.". *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*.

Autres recherches

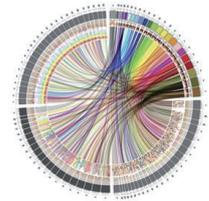
- Cette étude montre dans un modèle animal de maladie périodontale (gencive), que les souris marfan cicatrisent moins vite et présentent plus d'inflammation que des souris contrôles. HANDA K., ABE S., SURESH V. V., FUJIEDA Y., ISHIKAWA M., ORIMOTO A., KOBAYASHI Y., YAMADA S., YAMABA S., MURAKAMI S., & SAITO M. (2018). "Fibrillin-1 insufficiency alters periodontal wound healing failure in a mouse model of Marfan syndrome.". *Archives of Oral Biology*, 90, 53–60.
- Étude montrant une fragilité du tendon dans des enfants souffrant de maladies des tissus conjonctifs (Marfan et EDS classique). JENSEN J. K., NYGAARD R. H., SVENSSON R. B., HOVE H. D., MAGNUSSON S. P., KJAER M., & COUPPE C. (2018). "Biomechanical properties of the patellar tendon in children with heritable connective tissue disorders.". *European Journal of Applied Physiology*.
- Étude rétrospective montrant la présence de dilatation de l'artère pulmonaire principale dans 8% des enfants observés, qui est associée à une dilatation précoce de l'aorte, un prolapsus mitral ainsi que plus d'atteintes systémiques comparé au groupe sans dilatation de l'artère pulmonaire. STARK V. C., HUEMMER M., OLFE J., MUELLER G. C., KOZLIK-FELDMANN R., & MIR T. S. (2018). "The Pulmonary Artery in Pediatric Patients with Marfan Syndrome: An Underestimated Aspect of the Disease.". *Pediatric Cardiology*.

Lauriane Janssen

PROJET 101 GÉNOMES MARFAN

DE LA FONDATION 101 GÉNOMES
WWW.F101G.ORG

@F101GENOMES



Auteurs

Alderweireldt Romain LUM^{1,3*}, Verboogen Ludvine LLM^{1,3*}, Janssen Lauriane PhD^{2,1,3}, Claudio Reggiani PhD^{4,5,6}, Youssef Bouysran PhD^{5,6}, Renard Marjolijn PhD⁷, Verstraeten Aline PhD⁸, Coucke Paul PhD⁷, Jondeau Guillaume MD PhD⁹, Smits Guillaume MD PhD^{5,6,10,11}, De Paeppe Anne MD PhD^{7,12}, Boileau Catherine PharmD PhD^{9,12}, Loeys Bart M.D. PhD^{9,11,12} et De Backer Julie M.D. PhD^{7,12}

Partenaires académiques

- 1) **Fondation 101 Génomes**, Brussels, Belgium;
- 2) Research Unit of Medical Imaging, Physics and Technology, Faculty of Medicine, **University of Oulu**, Oulu, Finland;
- 3) Microelectronics Research Unit, Faculty of Information Technology and Electrical Engineering **University of Oulu**, Oulu, Finland;
- 4) **Machine Learning Group**, **Université Libre de Bruxelles**, Brussels, 1050 Belgium;
- 5) **(IB) Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels**, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium;
- 6) Department of Genetics, Hôpital Erasme, ULB Center of Human Genetics, **Université Libre de Bruxelles**, Brussels, Belgium;
- 7) Center for Medical Genetics, **University of Ghent** and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium;
- 8) Cardiogenetics, Center for Medical Genetics, **University of Antwerp** and Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium;
- 9) CRMR Syndrome de Marfan et apparentés, Service de Cardiologie (G.J., C.B.), Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148 (G.J., C.B.), and Département de génétique moléculaire (C.B.), **Hôpital Bichat**, Paris, France;
- 10) Department of Genetics, **Hôpital Universitaires des Enfants Reine Fabiola**, ULB Center of Human Genetics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium;
- 11) Department of Human Genetics, **Radboud University Nijmegen Medical Center**, Nijmegen, The Netherlands;
- 12) Department of Cardiology, **University of Ghent** and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

* Auteurs: romain.alderweireldt@f101g.org, ludvine.verboogen@f101g.org

≈ Les auteurs ont contribué à parts égales

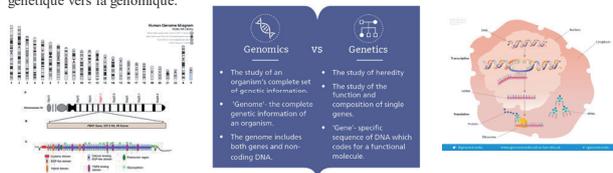
Objectifs

L'objectif de la **Fondation 101 Génomes (F101G)** est de créer un outil bioinformatique présentant une base de données génomiques et phénotypiques croisées de patients atteints de **maladies rares** (comme les maladies héréditaires de l'aorte thoracique, (HTAD)). Les scientifiques auront accès à cet outil via une plateforme informatique sécurisée qui leur permettra de mieux comprendre la variabilité de l'expression phénotypique dans les maladies rares. De plus, il aidera à identifier l'existence de potentiels gènes modificateurs, qui protègent contre (ou qui aggravent) les principales atteintes engendrées par la mutation causative dans les maladies rares. L'identification d'éventuels **gènes modificateurs protecteurs** pourrait permettre de développer des traitements répliquant les effets protecteurs chez les patients dont les gènes ne sont pas actifs de la même manière.

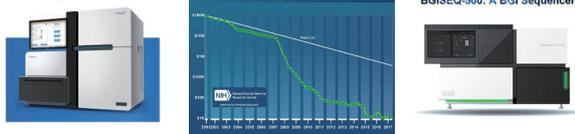
Origine

Ce projet est né de la lecture d'une interview du Professeur **Hal Dietz** qui mentionnait que le croisement de données génomiques et phénotypiques pourrait permettre de comprendre "comment les variants génétiques naturels peuvent protéger certaines personnes des conséquences d'une mutation de la fibrilline-1" et que sur cette base, les scientifiques pourraient éventuellement être en mesure "d'identifier des médicaments capables d'imiter la stratégie couronnée de succès de la nature" [WEISMAN R., "Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan gene and Current Research", January 10, 2017].

Malheureusement, les scientifiques n'ont pas encore à leur disposition l'outil bioinformatique qui permettrait de mener cette recherche. Un tel outil implique un **changement de paradigme** puisqu'il ne s'agit pas d'étudier un gène isolé mais d'étudier les interactions d'un gène avec le **gène humain dans sa globalité (Whole Genome Sequencing - WGS)** sans en limiter l'étude à l'exome codant, soit 3% du génome (**Whole Exome Sequencing - WES**). Ce nouveau paradigme participe à l'évolution de la génétique vers la génomique.



Cette évolution a été favorisée par le développement de la bioinformatique et des outils de **séquençage de nouvelle génération (NGS)** ainsi que par la baisse progressive des coûts d'utilisation de ces outils, de 1 000 000 000 \$ en 2001 à 1 000 \$ en 2017 (coûts qui pourraient continuer de chuter si l'utilisation du WGS se répandait et/ou si la concurrence entre les deux principaux opérateurs (Illumina et BGI) s'intensifiait).



Chaque séquençage d'un génome entier (WGS) représente un volume d'environ **300GB de données** (BAM/FASTQ/VCF) qui doivent être stockées de manière sécurisée et dont l'intégrité doit être absolue. Des domaines d'expertise différents sont impliqués dans l'examen de ces données et leur croisement avec les données phénotypiques.

Méthode

Le **Projet "101 Génomes Marfan" (P101GM)** est le projet pilote de la F101G et est dédié principalement au **Syndrôme de Marfan (MFS)**. Il est construit sur la **base d'une cohorte de 101 patients au départ atteints par le MFS**, cette base pouvant être élargie. Le P101GM se concentrera en première instance sur les **manifestations cardiovasculaires** en lien avec le MFS, et pourra étudier d'autres manifestations dans un deuxième temps. Pour composer la cohorte initiale, on choisira des individus présentant des mutations récurrentes identiques du gène **FBN1** avec des variations dans leur phénotype cardiovasculaire, les patients présentant des manifestations aux deux extrêmes (bénin à sévère) seront sélectionnés pour une étude plus approfondie. Les données issues du séquençage global des génomes (**WGS**) des participants sélectionnés seront stockées sur une plateforme informatique sécurisée.

Le Comité Scientifique est chargé d'identifier des familles MFS affectées par des mutations pathogènes sur **FBN1** récurrentes et présentant une variabilité des symptômes cardiovasculaires. Ces mutations **FBN1** ont été sélectionnées au vu de leur forte fréquence dans la base de données **UMD-FBN1**. Ce critère a été utilisé de manière à augmenter les chances d'identifier une cohorte suffisamment large de patients pour mettre en évidence la stratégie des gènes modificateurs. Ultérieurement, les cas "extrêmes" (jeunes avec problèmes cardiovasculaires vs. âgés sans problème cardiovasculaire) de cette cohorte seront sélectionnés pour un séquençage de génome dans le but d'identifier les gènes modificateurs. Les variants **FBN1** sélectionnés sont :

Exon	cDNA annotation	Protein annotation
2-3	c.247>1G>A(c.IVS2+1G>A)	
6	c.640G>A	p.Gly214Ser
21	c.2648C>T	p.Ala882Val
46-47	c.5788+5G>A(c.IVS46+5G>A)	
57	c.7039_7044delAT	p.Me2247ValfsX19
59	c.7454A>T	p.Asp2485Val
62	c.7754T>C	p.Ile2585Thr

Les médecins/Centres cliniques du monde entier ont été invités à répondre aux trois questions suivantes pour chacune des mutations **FBN1** sélectionnées :

1. Combien de proposants (familles) présentant cette mutation spécifique sont identifiés dans votre centre ?
2. Pour chaque proposant/famille, combien d'individus porteurs de la mutation ont été testés (combien de mutations positives au-delà du proposant de cette famille) ?
3. Combien de ces individus porteurs (proposant inclus) ont plus de 40 ans et ne présentent pas de dilatation aortique (Z-score < 2 ou diamètre < 40 mm) et combien présentent déjà une dilatation aortique avec un Z-score > 2 pour un âge inférieur à 25 ans ?

Conclusion

La plateforme permettra aux chercheurs de mieux comprendre la variabilité des signes cliniques dans MFS et d'identifier de potentiels gènes modificateurs qui protègent contre les manifestations cardiovasculaires causées par le MFS.

Références

- CHEN R. et al., "Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases", *Nat. Biotech.*, 21 April 2016, doi:10.1038/nbt.3514;
- DIETZ H., "Marfan Syndrome", *GeneReviews*, 18 April 2001;
- DIETZ H., "Listening to Nature's Cues", 6 august 2017;
- EMOND M.J. et al., "Exome sequencing of extreme phenotypes identifies DCTN4 as a modifier of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis", *Nat. Genet.*, 44, 886-889 (2012), doi:10.1038/ng.2344;
- FRANKEN R. et al., "Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome", *Circ. Cardiovasc. Genet.*, April 2015, doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000950;
- FRANKEN R. et al., "Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome", *Heart Online First*, May 3 2017, doi:10.1136/heartjnl-2016-310631;
- GAO S. et al., "A reference human genome dataset of the BGISEQ-500 sequencer", *CiqaScience*, Volume 6, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1-9, <https://doi.org/10.1093/ciqa-science/gix024>;
- LOEYS B. et al., "Marfan syndrome: from gene to therapy", *Curr Opin Pediatr.*, 2012, doi:10.1097/MOP.0b013e3182557d4c;
- MACARTHUR J. et al., "The new NHGR-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog)", *Nucleic Acids Res.*, 4 January 2017; 45: D896-D901, doi:10.1093/nar/gkw1133;
- MAEDA J. et al., "Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24-32", *Heart and Vessels*, January 2016, doi:10.1007/s00380-016-0793-2;
- OLLER J. et al., "Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome", *Nat. Med.*, 23, 200-212 (2017), doi:10.1038/nm.4266;
- PENG Q. et al., "A novel fibrillin-1 gene missense mutation associated with neonatal Marfan syndrome: a case report and review of the mutation spectrum", *BMC Pediatrics*, 30 April 2016, doi:10.1186/s12887-016-0598-6;
- RENARD M. et al., "Sex, pregnancy and aortic disease in Marfan syndrome", *PLoS ONE*, July 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181166>;
- RORDAN J.D., NADEAU J.H., "From Peas to Disease: Modifier Genes, Network Resilience and the Genetics of Health", *The American Journal of Human Genetics*, 101, 177-191, 3 August 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.004>;
- SHENEUR C. et al., "Prognosis Factors in Proband With an FBN1 Mutation Diagnosed Before the Age of 1 Year", *Pediatric Research*, March 2011, doi:10.1203/PDR.0b013e3182097219;
- WEISMAN R., "Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan Gene and Current Research", 10 janvier 2017. Disponible à: <http://blog.marfan.org/meet-your-gene-an-introduction-to-the-marfan-gene-and-current-research>.

Remerciements

- A **RaDiOrg** pour le Prix Edelweiss 2018.
- A l'équipe de l'**Association Belge du Syndrome de Marfan**: Yvonne Joustens, Véronique Vrinds, Lauriane Janssen, Rémi Rondia, Léon Brandt, Muriel Vandenbosche et Cathy Kaye.
- A l'**Association Française du Syndrome de Marfan** et en particulier à Jean-Michel Adda, Stéphanie Delaunay et Guillemette Pardoux.
- A l'équipe **l'ASCERN** et en particulier à Marine Hurard pour son formidable travail.
- A la Banque **Delen** et en particulier à Mr. René Havaux.
- A la **Fondation du Roi Baudouin** et tout particulièrement à Mrs. Annemie T'Seyen, Mr. Gerrit Rauws et Mrs. Patricia Lanssens.
- A Isabelle & Arjan, Michael Lognoul, Joëlle Froidmont, François Deprez, Peter O'Donnell, Eleonora Pauwels, Bruno Fonteyn, Pierre-Axel Chabot, Alice De Smet et Luc Verboogen.
- A Arnaud, Florence & Tom, Laurens, Dessie & Sam, Julien, Alisa & Lucie.
- A Patrice, Carole & leur famille.



LES CONSULTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES MARFAN

Le Centre Marfan des Cliniques St Luc à Woluwé

Voici les informations pour l'inscription aux consultations ainsi que les dates prochaines :

	ENFANTS	ADULTES
Contacts et inscriptions	Mme Pascale KOEPP	Mme Faouzia EL BOUCHTILI
	02/764.18.34	Mme Jennifer DEFOSSEZ
	ou Consultation pédiatrie	02/764.61.11
	02/764.19.20	
Dates des consultations	Mardi 5 février 2019	Lundi 22 octobre 2018
	Mardi 4 juin 2019	
	Mardi 1 ^{er} octobre 2019	

Une rencontre conviviale est organisée par l'ABSM après chaque consultation

Au CHU du Sart Tilman à Liège, la consultation pluridisciplinaire est coordonnée par :

- le Professeur **Natzi SAKALIHASAN**, chirurgien cardio-vasculaire
- le Docteur **Elisa DOCAMPO MARTINEZ**, généticienne.

Les patients sont vus aussi par des spécialistes en cardiologie, en ophtalmologie et, éventuellement, en orthopédie.

Dates des consultations :

Aucune date n'a encore pu être programmée pour 2018, mais l'infirmière coordinatrice s'efforce de répondre aux souhaits des patients Marfan dans les meilleurs délais. Elle les convoque par priorité en cardiologie, en principe un mardi, puis, en cas de besoin, elle leur organise des rendez-vous auprès des autres spécialistes, mais pas nécessairement le même jour.

Cette infirmière coordinatrice, c'est **Mme Margot GONDA**, dont le numéro direct est **04/284.46.60**. Si elle est absente, on peut appeler le secrétariat de la chirurgie cardiaque au n° **04/366.71.83**

Hôpital Universitaire de Gand

Les consultations Marfan sont organisées par le Centre de Génétique médicale, situé à l'entrée 81, route 805, Corneel Heymanslaan 10, à Gand.

Contacts et inscriptions :

Secrétariat du Centre de Génétique médicale
09/332.36.03

Ou

Mme Liesbeth Wildero - Van Wouwe,
consultante en génétique - 09/332.36.05
liesbeth.wilderovanwouwe@ugent.be

Les nouveaux patients ont automatiquement un

rendez-vous le jeudi matin auprès du Pr Julie De Backer (entrée 12, route 1425), pour la cardiologie et la génétique, puis, la plupart du temps, le mercredi matin, auprès du Pr Julie De Zaeytijd (entrée 69, route 690) pour l'ophtalmologie.

D'autres spécialistes concernés par le Marfan (orthopédie, physiothérapie...) peuvent être consultés.

Mme Wildero - Van Wouwe s'efforcera de coordonner au mieux les consultations pour les patients qui viennent de loin. »



Le Cœur & La Main

Le magazine d'information de l'Association Belge du Syndrome de Marfan paraît quatre fois par an.

Il est tiré à 300 exemplaires.

L'éditeur responsable et rédacteur en chef en est Léon BRANDT, Administrateur-Fondateur de l'ASBL. Ses coordonnées sont indiquées ci-dessous.

COLLABORATIONS

Rédaction : Romain Alderweireldt et Ludivine Verboogen

Conception du logo : Muriel Vanden Bossche

Mise en page : Nathalie Orban

Impression : Imprimerie Willems Group, route d'Aubel 12A, 4890 Thimister-Clermont

L'ABSM

C'est une Association Sans But Lucratif, dont les statuts ont paru au Moniteur Belge en dates du 03/06/99 et du 23/12/04. Son numéro d'entreprise est : 0466.018.088
Son siège social est au domicile de sa présidente, Mme VRINDS (cf. ci-dessous)

Elle est agréée comme institution habilitée à accorder la déductibilité fiscale des dons faits en sa faveur, à la condition qu'ils atteignent 40 euros sur une année civile

Elle gère un site Internet, avec un forum de discussion, à l'adresse : www.marfan.be

Le courrier électronique général peut être adressé à : info@marfan.be

L'ABSM est dirigée par un Conseil d'Administration de 9 personnes.

Voici les coordonnées personnelles des principaux membres du C.A.

> Véronique VRINDS,
Présidente
Rue du Moulin 10
4100 BONCELLES
Tél. : 04/385.07.75
Mail : v.vrinds@marfan.be

> Rémi RONDIA,
Secrétaire, Webmaster
Rue du Beau Vallon 176
5002 St-SERVAIS
GSM : 0470/42.91.39
Mail : r.rondia@marfan.be

> Yvonne JOUSTEN,
Administratrice fondatrice
Rue Résidence Air Pur 27A
4623 MAGNEE
Tél. : 04/355.13.59
Mail : y.jousten@marfan.be

> Léon BRANDT,
Trésorier, Rédacteur revue
Garde-Dieu 353
4654 CHARNEUX
Tél. : 087/661.661
Mail : l.brandt@marfan.be

BULLETIN D'INSCRIPTION A L'ABSM POUR LES NOUVEAUX MEMBRES (à renvoyer par courrier ou à recopier sur un mail à destination de Léon BRANDT)

NOM PRENOM :

ADRESSE :

CODE POSTAL : LOCALITE :

TEL (facultatif) :

E-MAIL (facultatif) :

Désire devenir membre effectif de l'ABSM et paie une cotisation de 20 € pour toutes les personnes résidant sous le même toit, au n° de compte BE03 0013 3330 2584 (communication : cotisation 2018 - famille X)

Désire devenir membre sympathisant de l'ABSM et verse un don de €
au n° de compte BE03 0013 3330 2584 (communication : don 2018 - famille X)